

20/08/2023

נייר עמדה - עדכונים לגבי חיסונים בהקשר למחלות פרכוסיות

ארגון הבריאות העולמי ומשרד הבריאות הישראלי ממליצים על שורת חיסונים לתינוקות ולילדים עד גיל 13 שנים.

להקפדה על תכנית החיסונים לאורך הילדות יש חשיבות עליונה במניעת מחלות זיהומיות קשות וסיבוכיהן במתחסן עצמו ובסביבתו (1-3). הקפדה על תכנית חיסוני השגרה הינה בעלת חשיבות עליונה לבריאות הילד, משפחתו, ולבריאות הציבור כולו.

מטרת המסמך

1. לדון בקשר שבין חיסונים, פרכוסי חום* ואפילפסיה, תוך הסתמכות על ספרות מקצועית עדכנית
 2. לשמש בסיס להתוויית המדיניות הנוגעת לחיסונים בילדים חולי אפילפסיה או ילדים שחוו פרכוסים במהלך חום שהופיע בהקשר לחיסונים.
- במעקב לאורך שנים, נמצא קשר בין חלק מהחיסונים לעליית חום ועלייה בשכיחות פרכוסי חום בסמוך למתן החיסון.
- א. פרכוסי חום הקשורים לחיסון (vaccine related) הם פרכוסים בחום המופיעים תוך 72 שעות ממתן החיסון
 - ב. פרכוסי חום המופיעים תוך 14 יום ממתן החיסון מוגדרים כפרכוסים סמוכים לחיסון (vaccine proximate)
- חשוב לזכור כי אין כל חיסון בתכנית החיסונים הקיימת בישראל ובעולם, שנמצא כגורם לעליה בשכיחות מחלת האפילפסיה, ללא קשר להתפתחות פרכוסי חום הקשורים לחיסון או שקרו בסמיכות לחיסון.
 - לאור זאת, הופעת פרכוסי חום הקשורים לחיסון או הסמוכים לחיסון אינה צריכה להשפיע על תכנית החיסונים בהמשך.
 - במקרה ופרכוס החום התפתח לאירוע של status epilepticus, יש לקבל החלטות ביחד עם מומחה/ית בנוירולוגיה של הילד לגבי דרך מתן החיסון הבא (השגחה, טיפול מקדים למניעת עליית חום), וכן לשקול בירור לגורם גנטי או אחר לפרכוסים.
 - יש לדחות את מתן החיסונים לתינוקות או ילדים עם מחלה נוירולוגית חמורה חריפה עד לאחר ההחלמה.
 - יש לדחות את מתן החיסונים לתינוקות או ילדים בעת שלב אקוטי, כגון רצף פרכוסים, או מצב שאינו יציב, מעבר לשגרה, של אפילפסיה כרונית, כגון תקופת התלקחות פרכוסים המצריכה אשפוז. חזרה לתוכנית החיסונים בילדים אלה הינה על פי שיקול דעתו של הנוירולוג. יית המטפל.ת.

*פרכוס חום - הינו מאורע פרכוסי המופיע בעת מחלת חום (לרוב ביממה הראשונה למחלה) בין הגילאים 6 חודשים לחמש וחצי שנים, מתחלקים לפרכוס פשוט (קצר מ 5 דקות, כללי, ויחיד בעת אותה מחלת חום) ומורכב (ארוך מ 5 דקות, מוקדי, ויותר מפרכוס אחד באותה מחלה) אינם כרוכים בשינוי בתמונת ה EEG בין המאורעות ואינם נחשבים לחלק ממחלה אפילפטית. פרכוסים המופיעים סביב מחלת חום, שלא עונים להגדרה של פרכוס חום ייקראו להלן "פרכוסים בחום".

התייחסות לחיסונים ספציפיים

החיסון נגד דיפטריה-טטנוס-שעלת :

שכיחות פרכוסי חום ב-48 השעות הראשונות לאחר החיסון המשולש שהכיל חיסון תאי לשעלת, DTP, נמצאה גבוהה יותר בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. (4-7)

עם המעבר מחיסון ה-DTP לחיסון המכיל את החיסון האל-תאי (a-cellular) לשעלת - DTaP חלה ירידה של פי 2 בתדירות פרכוסי החום לאחר מתן החיסון והיא דומה לתדירות פרכוסי חום בעקבות מתן DT בלבד (סיכוי של פי 5-1.5 ביחס לפרכוסי חום שאינם בקשר לחיסון) (6,8).

הופעת פרכוסי חום לאחר חיסון ראשון, אינה מעלה את הסיכון לפרכוסי חום בחיסון הבא.

לא נמצא כל קשר בין חיסוני DTP וה-DTaP והופעת מחלה אפילפטית בילדים בריאים (7,9-13).

מתן תרופות מורידות חום לפני מתן החיסון לא הראה יעילות משמעותית במניעת פרכוסי החום (14,15). מתן אנטיפירטיקה יכול להקל על אי הנוחות והכאב בעקבות החיסון אך יש סימוכין לכך שהוא יכול להפריע לתגובה האימונית הנדרשת בעת מתן החיסון ליצירת התגובה החיסונית בחיסונים מסוימים: DTP; DTaP; HIB; PCV, אך לא באחרים (16,17).

פרכוסים ממושכים בחום (febrile status) ופרכוסים שלא בחום, מופיעים ב-30-7% מהתינוקות שבהמשך יאובחנו כסובלים מתסמונת Dravet (18-20), תסמונת אפילפטית גנטית הקשורה למוטציות בגן SCN1A.

עבודות מעקב אחר ילדים עם תסמונת Dravet שפרכו לראשונה בסמוך למתן החיסון הראו:

א. מתן חיסון ה-DTP הביא להופעה מוקדמת של תסמיני המחלה (גיל ממוצע 16 שבועות לעומת 25 שבועות שלא בקשר לחיסון). (21)

ב. הופעת תסמיני המחלה הינה בשכיחות זהה במקבלי החיסון ובאלה שלא קיבלו אותו. (22)

ג. אין להקדמת מועד הופעת פרכוסי החום הראשון בעקבות החיסון כל השפעה על מהלך המחלה: לא נצפה שוני בחומרת ותדירות הפרכוסים בהמשך וכן לא היתה כל השפעה על המהלך ההתפתחותי של הילדים הלוקים בתסמונת. (19,21,23,24)

ככל הנראה חיסונים יכולים גם להקדים את גיל הופעת הפרכוסים באנצפלופתיות אפילפטיות אחרות מגורמים גנטיים, ללא השפעה נוספת על מהלכן ועל המהלך הנירולוגי העתידי, מעבר להקדמת ההתבטאות הראשונית (25).

מומלץ לילדים עם אפילפסיה ידועה, כולל ילדים עם תסמונת Dravet, לקבל את כל תכנית החיסונים עם אפשרות לשקול השגחה מתאימה ומתן הסבר מפורט להורים.

בילדים עם תסמונת Dravet או חשד לתסמונת וכן בילדים עם פרכוסים בעברם עם או בלי חום מומלץ להימנע משילוב בין החיסונים הבאים:

- החיסון המשולב MMRV מתחת לגיל 4 שנים. יש לתת בנפרד MMR ווריצלה באוכלוסייה זו.
- שילוב חיסון השפעת עם PCV13 או DTaP - יש לתת כל אחד מהחיסונים הנ"ל בנפרד.

אנו ממליצים ליהיה לשנות ההמלצה הנוכחית בתדריך החיסונים, המופיעה בפרק הדין בחיסון במצבים מיוחדים לגבי חיסון Tdap, (תת סעיף 1.3.2) על פיה יש להמתין שנה מפרקוס אחרון עד למתן אישור לחיסון בילדים בגיל בית הספר, ולעבור להנחיה על פיה ילדים עם מחלה אפילפטית יכולים לקבל חיסון, אלא אם כן בשבועות שסביב מתן החיסון חל שינוי חד במצבם לרעה, כגון פרכוסים חוזרים המצריכים אשפוז ושינוי תרופתי. החיסון יינתן מיד עם החזרה למצב שטרם החמרה על פי ההנחיות שבתדריך החיסונים.

סיכום לגבי חיסון דיפטריה-טטנוס-שעלת:

1. החיסון המומלץ כיום הינו DTaP (מכיל מרכיב אל תאי של חיסון שעלת)
2. מומלץ לכלל הילדים לקבל חיסון זה, הניתן כיום בתוכנית השגרה בשילוב עם החיסונים לפוליו והמופילוס אינפלואנזה B.
3. מתן אנטיפירטיקה לפני החיסון אינו מוריד את ההיארעות של פרכוסי חום לאחריו, אך יכול להביא להקלה של כאב ואי נוחות בעקבות החיסון.
4. פרכוס חום לאחר חיסון ראשון לא צריך למנוע את מתן החיסונים הבאים.
5. מומלץ לילדים שאובחנו עם תסמונת Dravet לקבל את החיסון – רצוי שהוא יינתן בילדים אלה בסביבה מבוקרת, עם אנטיפירטיקה מקדימה ובנזודיאזפינים במהלך הימים שלאחריו למניעת הופעת פרכוס שיכול להיות ממושך.
6. תינוקות שפיתחו status epilepticus, עם או בלי חום, לאחר החיסון צריכים לעבור ברור גנטי לאפשרות של תסמונת Dravet.
7. אנצפלופתיה תוך 7 ימים מחיסון קודם, שלא נמצאה לה סיבה אלטרנטיבית, הינה קונטרא-אינדיקציה למתן מרכיב חיסון השפעת. (26)

חיסון חצבת חזרת אדמת: MMR

בימים 6 עד 14 לאחר חיסון ה MMR שכיחות פרכוסי חום גבוהה פי 3.2 (95% CI 2.9-3.5) בהשוואה לאוכלוסייה הכללית, פרכוסים אלה אינם שונים באופיים, חומרתם, משכם ותוצאותיהם מפרכוסי חום אחרים (27).

מחקר שהשווה היארעות פרכוסי חום לאחר חיסון MMRV לעומת MMR + Varicella (בשתי זריקות נפרדות באותו המועד), הראה שכיחות של 85 ל 1000, לעומת 42 ל 1000, בהתאמה, (relative risk: 1.98 [95% confidence interval: 1.43-2.73] (28), המשמעות היא שצפוי פרכוס חום אחד נוסף על כל 2,300-2,600 תינוקות מתחסנים (26)

כיוון שאין לכך כל השפעה לטווח הארוך ויש לשילוב משמעות טכנית - אופרטיבית (פחות זריקות, פחות כאב לתינוק) מומלץ להמשיך ולשלבם, למעט ילדים ופעוטות עם סיפור אישי או משפחתי של פרכוסים בעברם, עם או בלי חום, שלגביהם ה ACIP ממליץ על מתן החיסון בזריקות נפרדות של מרכיב ה MMR וה varicella שיינתנו במקביל באותו מועד.

היות ששכיחות פרכוסי חום מעבר לגיל 4 שנים נמוכה, ה ACIP ממליץ על מתן החיסון המשולב MMRV מעבר לגיל 4 שנים, גם בילדים עם היסטוריה משפחתית של אפילפסיה, בין אם מדובר במנה ראשונה או שניה (29).

אין כל קשר בין התפתחות מחלה אפילפטית לחיסון MMR או MMRV.

מתן החיסון בגיל שמעבר ל-15 חודשים נמצא כרוך בעליה מסוימת בהיארעות פרכוסי חום ולכן מומלץ לדבוק בתכנון מתן המנה הראשונה לא יאוחר מגיל 15 חודש (30,31).

לאור זאת, להלן ההמלצות:

1. מומלץ לכלל הילדים (שאינן להם התווית נגד עקב חסר חיסוני / סיבה אחרת המצוינת בתדריך החיסונים) לקבל חיסון MMR/ MMRV .
2. רצוי שהחיסון יינתן בגיל המוקדם המומלץ 12-15 חודש .
3. ניתן לשקול מתן בו בזמן, אך בזריקות נפרדות, של מרכיב ה-MMR ומרכיב ה-Varicella בילדים בסיכון לפרוכוסי חום (היסטוריה של פרוכוסי חום או מחלה אפילפטית, או סיפור משפחתי של אפילפסיה במשפחה גרעינית).
4. מעבר לגיל 48 חודש אין משמעות להפרדת מרכיבי החיסון.
5. ילדים עם אפילפסיה ידועה כולל ילדים עם תסמונת Dravet צריכים לקבל את כל תכנית החיסונים עם אפשרות לשקול השגחה מתאימה, הימנעות מהשילובים שהוזכרו והסבר מפורט להורים.

חיסון שפעת וחיסון משולב של שפעת ו DTaP

מחקר אפידמיולוגי לגבי 2 עונות השפעת בין השנים 2010-2012, העלו סיגנל לסיכון מוגבר מעט לפרוכוסי חום ביום החיסון או יום אחריו בילדים בגילאי 6 עד 23 חודשים, כאשר חיסון נגד שפעת ניתן בו בזמן עם PCV13 או חיסונים המכילים DTaP, בהשוואה למצב בו החיסונים ניתנו בימים נפרדים.

לא היה סיכון מוגבר כאשר חיסון השפעת ניתן לבדו, והסיכון שנצפה היה נמוך – תוספת של לכל היותר אירוע פרקוס חם אחד ל 3,333 תינוקות / פעוטות שחוסנו (32).

מחקר בטיחות אקטיבי של ה-FDA, לא הראה סיכון מוגבר לפרקוס חם במתן החיסונים הללו במקביל בגילאי 6-59 חודשים בעונת 2010-11 (33), ודו"ח עדכני יותר, מעונות 2014-5 ו 2013-4, הראה כי הסיכון לפרקוס חם לאחר PCV13, לבדו או בשילוב עם חיסון שפעת, היה נמוך ביחס לסיכון הכולל לפרקוס חם מכל סיבה במהלך חייו של הילד (34). באופן כללי, במאזן עלות-תועלת, מתן בו בזמן של החיסונים הללו מומלץ (26,35).

החיסון כנגד מנינגוקוק B - Bexsero

מחקר בטיחות שנערך בבריטניה (36), שבה החיסון ניתן יחד עם חיסוני השגרה, הדגים בדומה למחקרי הפאזה השלישית (37) עליה בפרוכוסיים בכלל, ובפרוכוסי חום, בדומה למצב לאחר חיסונים אחרים, ללא פגיעה בהיענות לחיסון .

לא ניתן לדעת אם העלייה זו היא כתוצאה מחיסון Bexsero, חיסון אחר שניתן במקביל, או השילוב ביניהם.

מדינות מסוימות ממליצות על מתן חיסון ה Bexsero בנפרד משאר חיסוני השגרה, ולעומתן מדינות אחרות, כדוגמת בריטניה, אינן נוקטות באמצעי זה.

אנו סבורים כי היות שממנינגיטיס הינה מחלה בעלת פוטנציאל קטלניות גבוה, ופרקוס חם הינו תופעה שפירה, ניתן לחסן למנינגיטיס במקביל לחיסונים אחרים. ניתן לתת אנטיפירטיקה לפני החיסון למניעת עליית חום ופרוכוסי חום

לסיכום,

מחלה נירולוגית מתקדמת או אפילפסיה פעילה אינן מהוות התווית נגד למתן כלל החיסונים הקיימים, אלא אם ישנו שינוי חד במצבו הקבוע של החולה, ואז יש לדחות את החיסון עד להתייצבותו.



יודגש כי התייצבות בחולה עם אפילפסיה משמעותה אינה העדר מוחלט של פרכוסים, אלא חזרה למצב הבסיסי, ממצב בו היה שינוי חד לרעה בתדירות הפרכוסים וחומרתם.

חברי הוועדה : (ע"פ א"ב)

יו"ר – פרופ' ברוריה בן זאב, מנהלת היחידה לנוירולוגיה בילדים, בי"ח ספרא לילדים, מרכז רפואי שיבא, יו"ר הליגה הישראלית למניעת אפילפסיה.

ד"ר איריס נוימן – מנהלת היחידה לנוירולוגיה של הילד, ביה"ח סורוקה, באר שבע, חברה בוועד הליגה הישראלית למניעת אפילפסיה.

ד"ר דרור קראוס – נוירולוג ילדים, ביה"ח שניידר לילדים, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה .

ד"ר מיכל שטיין - מנהלת היחידה למחלות זיהומיות בילדים, בי"ח ספרא לילדים, מרכז רפואי שיבא, יו"ר החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית.



Bibliography

1. Peltola H. What would happen if we stopped vaccination? *Lancet*. 2000 Dec;356 Suppl:s22.
2. Robinson CL, Romero JR, Kempe A, Pellegrini C, Szilagyi P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Feb 9;67(5):156–157.
3. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ*. 2008 Feb;86(2):140–146.
4. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*. 1981 Nov;68(5):650–660.
5. Goodman M, Lamm SH, Bellman MH. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine*. 1998 Jan;16(2-3):225–231.
6. Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet*. 1995 Mar 4;345(8949):567–569.
7. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):656–661.
8. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S, et al. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics*. 2003 Nov;112(5):e348.
9. Huang W-T, Gargiullo PM, Broder KR, Weintraub ES, Iskander JK, Klein NP, et al. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):263–269.
10. Griffin MR. Risk of Seizures and Encephalopathy After Immunization With the Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine. *JAMA*. 1990 Mar 23;263(12):1641.
11. Pruna D, Balestri P, Zamponi N, Grosso S, Gobbi G, Romeo A, et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia*. 2013 Oct;54 Suppl 7:13–22.
12. Håberg SE, Aaberg KM, Surén P, Trogstad L, Ghaderi S, Stoltenberg C, et al. Epilepsy in children after pandemic influenza vaccination. *Pediatrics*. 2018 Mar;141(3).
13. Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and “vaccine damage”. *Curr Opin Neurol*. 2007 Apr;20(2):181–187.



14. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013 Nov;17(6):585–588.
15. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review). *Evid Based Child Health*. 2013 Jul;8(4):1376–1485.
16. Prymula R, Siegrist C-A, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1339–1350.
17. Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS One*. 2014 Sep 2;9(9):e106629.
18. Auvin S, Jeljeli M, Desnoux B, Soussi-Yanicostas N, Dournaud P, Sterkers G. Altered vaccine-induced immunity in children with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2018 Apr;59(4):e45–e50.
19. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2329–2336.
20. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, et al. De novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):488–492.
21. McIntosh AM, McMahon J, Dibbens LM, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE, et al. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):592–598.
22. Craiu D, Renner Primec Z, Lagae L, Vigeveno F, Trinkka E, Specchio N, et al. Vaccination and childhood epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022 Jan;36:57–68.
23. Verbeek NE, van der Maas NAT, Sonsma ACM, Ippel E, Vermeer-de Bondt PE, Hagebeuk E, et al. Effect of vaccinations on seizure risk and disease course in Dravet syndrome. *Neurology*. 2015 Aug 18;85(7):596–603.
24. Zamponi N, Passamonti C, Petrelli C, Veggiotti P, Baldassari C, Verrotti A, et al. Vaccination and occurrence of seizures in SCN1A mutation-positive patients: a multicenter Italian study. *Pediatr Neurol*. 2014 Mar;50(3):228–232.
25. von Spiczak S, Helbig I, Drechsel-Baeuerle U, Muhle H, van Baalen A, van Kempen MJ, et al. A retrospective population-based study on seizures related to childhood vaccination. *Epilepsia*. 2011 Aug;52(8):1506–1512.
26. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. Red book (2021) report of the committee on infectious diseases, 32nd ed. American Academy of Pediatrics; 2021.
27. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 20;4:CD004407.



28. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e1–8.
29. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010 May 7;59(RR-3):1–12.
30. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J*. 2014 Aug 5;186(11):824–829.
31. Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E, Nordin J, Naleway A, Jacobsen SJ, et al. Effect of age on the risk of Fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr*. 2013 Dec;167(12):1111–1117.
32. Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, Jackson LA, Kharbanda EO, Klein NP, et al. Febrile Seizure Risk After Vaccination in Children 6 to 23 Months. *Pediatrics*. 2016 Jun 6;138(1).
33. Thompson CA. Vaccine safety signal from spontaneous system not supported by active surveillance. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Sep 1;71(17):1432–1433.
34. Baker MAB, Jankosky C, Yih K. Department Sentinel CBER/PRISM surveillance report: influenzavaccines and febrile seizures in the 2013-2014 and 2014-2015 influenza seasons. 2017. the U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2017 Nov.
35. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020-2021. *Pediatrics*. 2020 Oct;146(4).
36. Hall GC, Douglas I, Heath PT, Prabhakar P, Rosillon D, Khan J, et al. Post-licensure observational safety study after meningococcal B vaccine 4CMenB (Bexsero) vaccination within the routine UK immunisation program. *Vaccine*. 2021 Jun 2;39(24):3296–3303.
37. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational ' ' multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):825–835.