

עדכונים לגבי חיסונים בהקשר לאפילפסיה ופרנוסי חום

הוכן על ידי:

פרופ' ברוריה בן זאב
ד"ר איריס נוימן
ד"ר דרור קראוס
פרופ' מיכל שטיין
ד"ר ליטל גולדברג

בשם:

הליגה למניעת אפילפסיה
החוג למחלות זיהומיות בילדים
האיגוד לרפואת ילדים
החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית

דצמבר 2025



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינם באים במקום שיקול דעתם בכל מצב נתון

כותבים:

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

ד"ר איריס נוימן, מנהלת היחידה לנורולוגיה של הילד, ביה"ח לילדים ע"ש סבן, המרכז הרפואי סורוקה, חברה בוועד הליגה הישראלית למניעת אפילפסיה.

ד"ר דרור קראוס, מנהל שירות וידאו EEG, מרכז רפואי שניידר לילדים בישראל.

פרופ' מיכל שטיין, מנהלת היחידה למחלות זיהומיות בילדים, בי"ח ספרא לילדים, מרכז רפואי שיבא, יו"ר החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית, חברה בוועדה המייעצת לחיסונים.

ד"ר ליטל גולדברג, האגף לאפידמיולוגיה, משרד הבריאות.

תקציר

הקדמה:

ארגון הבריאות העולמי ומשרד הבריאות הישראלי ממליצים על שורת חיסונים לתינוקות ולילדים עד גיל 13 שנים. **להקפדה על תוכנית החיסונים לאורך הילדות יש חשיבות עליונה במניעת מחלות זיהומיות קשות וסיבוכיהן במתחסן עצמו ובסביבתו. הקפדה על תוכנית חיסוני השגרה היא בעלת חשיבות עליונה לבריאותו של הילד, של משפחתו ושל הציבור כולו.**

- המסמך להלן נכתב בשיתוף פעולה בין האגף לאפידמיולוגיה במשרד הבריאות, ועד הליגה הישראלית למניעת אפילפסיה, החוג למחלות זיהומיות בילדים והאיגוד לרפואת ילדים.
- בהמשך לתקציר מופיע מידע מפורט בנושא הקשר בין חיסונים לאפילפסיה ולפרוכוסי חום, תוך התייחסות פרטנית לכל חיסון בנפרד וכן סימוכין להמלצות.

רקע:

- אין אף חיסון בתוכנית החיסונים הקיימת בישראל ובעולם, שנמצא כגורם לעליה בשכיחות מחלת האפילפסיה.
- במעקב לאורך שנים נמצא קשר בין חלק מהחיסונים לעליית חום ולעלייה בשכיחות פרוכוסי חום.
- לא נמצא קשר בין חיסוני DTP ו-DTaP והופעת אפילפסיה בילדים בריאים.
- הופעת פרוכוס חום לאחר חיסון ראשון אינו מעלה את הסיכון לפרוכוס חום לאחר החיסון הבא.

הנחיות כלליות:

1. בהיעדר התווית נגד לחיסון מסיבות אחרות, ניתן ואף מומלץ לחסן תינוקות, פעוטות וילדים עם אבחנה של אפילפסיה, פרוכוסי חום או פרוכוסים בעבר.
2. ניתן ואף מומלץ לחסן ילדים עם אפילפסיה פעילה (עדיין חווים פרוכוסים) ובתנאי שלא חל שינוי לרעה בתדירות או בחומרת הפרוכוסים בחודש שקדם לחיסון.
3. לא נדרש אישור רפואי להתחסנות במקרים הבאים: פרוכוסי חום מתחת ל-15 דקות בעבר, אפילפסיה מאוזנת (ללא פרוכוסים פעילים), או פרוכוסים שחלפו (טיפול נוגד פרוכוסים הופסק על פי המלצת הנוירולוג ולא היתה השנות של פרוכוסים)
4. פרוכוסי חום לא ממושכים (פחות מ-15 דקות) שאירעו בסמיכות לחיסון לא ישפיעו על המשך תוכנית החיסונים.
5. אין צורך להמתין שנה מפרוכוס אחרון עד למתן חיסון DTaP (ועל כן ההוראה הקיימת בנדון בתדריך החיסונים הנוכחי מבוטלת).
6. אנצפלופתיה תוך 7 ימים מחיסון שעלת קודם, שלא נמצאה לה סיבה אחרת, היא התווית-נגד למתן מרכיב חיסון שעלת נוסף.

מומלץ לילדים עם אפילפסיה ידועה לקבל את כל תוכנית החיסונים במסגרת מסודרת של טיפת חלב / קופת חולים.

הנחיות פרטניות:

1. בתינוקות ופעוטות השייכים לקבוצת סיכון (אפילפסיה, פרכוסים קודמים בחום או ללא חום):
 - א. יש לתת להורים הסבר לגבי סיכון להופעת חום ופרכוס בחום.
 - ב. ניתן לשקול מתן תרופות מורידות חום באופן מניעתי (ממתן החיסון ועד 48-72 שעות לאחריו).
2. מומלץ לדחות את מתן החיסונים לתינוקות, פעוטות או ילדים עם מחלה נזרולוגית חדה או חדשה (לדוגמא: אבחנה חדשה של אפילפסיה, פרכוס בודד ללא פרובוקציה, אנצפליטיס) עד לאחר החלמה או התייצבות המצב הקליני. חזרה לתוכנית החיסונים בילדים אלה תהיה באישור של הצוות הרפואי המטפל - רופא.ת הילדים ו/או נזרולוג.ית הילדים.
3. מומלץ לדחות את מתן החיסונים לתינוקות, פעוטות או ילדים עם אפילפסיה, אם נצפתה עלייה בפרכוסים מעבר לשגרה של אפילפסיה כרונית (תקופת התלקחות פרכוסים/ אשפוז/ שינוי בתרופות או עצירה/ נסיגה התפתחותית). חזרה לתוכנית החיסונים בילדים אלה תהיה על פי שיקול דעתו.ה של הנזרולוג.ית המטפל.ת.
4. בחולים עם היסטוריה של פרכוס חום שנמשך יותר מ 15 דקות או ילדים עם פרכוסי חום חוזרים מרובים, או בחולים עם תסמונת Dravet או PCDH19, או אפילפסיה עם נטייה לפרכוסים בחום, יינתנו הנחיות להורים ע"י נזרולוג.ית/ רופא.ת הילדים:
 - א. מתן תרופות מורידות חום באופן מניעתי (ממתן החיסון ועד 48-72 שעות לאחריו)
 - ב. הנזרולוג.ית.י.תשקול מתן בנזודיאזפינים (ריבוטריל) למשך 48-72 השעות שלאחר החיסון.
 - ג. מתחת לגיל 4 שנים מומלץ לפצל חיסון MMRV ל-MMR ו-varicella.
- ניתן לתת את שני החיסונים באותו המועד כשני חיסונים נפרדים, או בהפרש של חודש לפחות.
- ד. מומלץ שלא לתת את חיסון השפעת בו זמנית עם חיסוני DTaP והחיסון המצומד לפנאומוקוק (PCV13/20).
5. במקרה של פרכוס חום ממושך (מעל 15 דקות) ומוקדי לאחר קבלת חיסון, יש לשקול הפניית המטופל לגנטיקה לבירור אתילולוגיה גנטית.

ניר העמדה במלואו

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 / ילדים שחוו פרכוסי חום, עם או ללא קשר לחיסונים.
3. הואיל ותהליך עדכון תדריך החיסונים יארך חודשים, מוסכם על משרד הבריאות שמסמך זה יהווה את הבסיס להחלטה בנוגע לחיסונים בחולים עם פרכוסים מרגע פרסומו.

רקע

- במעקב לאורך שנים, נמצא קשר בין חלק מהחיסונים לעליית חום ועלייה בשכיחות פרכוסי חום בסמוך למתן החיסון:
 - א. פרכוסים הקשורים לחיסון (vaccine related) הם פרכוסי חום, המופיעים תוך 72 שעות ממתן החיסון.
 - ב. פרכוסי חום המופיעים תוך 14 יום ממתן החיסון מוגדרים כפרכוסים סמוכים לחיסון (vaccine proximate).
- אין כל חיסון שנמצא כגורם לעליה בשכיחות מחלת האפילפסיה. פרכוסי חום הקשורים לחיסון או שאירעו בסמיכות לחיסון לא נמצאו קשורים להתפתחות אפילפסיה.

לאור זאת, הופעת פרכוסי חום, הקשורים לחיסון או הסמוכים לחיסון, אינה צריכה להשפיע על תכנית החיסונים בהמשך.

- במקרה שפרכוס החום התפתח לאירוע של סטטוס אפילפטיקוס, יש להתייעץ עם מומחה ית בניירולוגית ילדים, לגבי דרך מתן החיסון הבא (השגחה, טיפול מקדים למניעת עליית חום), וכן לשקול בירור לגורם גנטי או אחר לפרכוסים.
- במצב של מחלה ניוירולוגית חדה חמורה - יש לדחות מתן חיסונים עד לאחר ההחלמה.
- באפילפסיה כרונית: בעת שלב שאינו יציב, כגון תקופת התלקחות פרכוסים (עליה משמעותית בתדירות) או אשפוז, שינויים בתרופות, עצירה או נסיגה התפתחותית, יש לדחות את מתן חיסונים. חזרה לתוכנית החיסונים תהיה בהתייעצות עם הניירולוג. ית המטפל. ת.

* פרכוס חום - מאורע פרכוסי המופיע בעת מחלת חום (לרוב ביממה הראשונה למחלה) בין הגילאים 6 חודשים לחמש שנים וחצי. הפרכוסים מתחלקים לפרכוס פשוט (קצר מ 15 דקות, כללי, ויחיד בעת אותה מחלת חום) ומורכב (ארוך מ 15 דקות, מוקדי, ויותר מפרכוס אחד ביממה), אינם כרוכים בשינוי ב-EEG בין המאורעות ואינם נחשבים לחלק ממחלה אפילפטית. פרכוסים המופיעים סביב מחלת חום, שלא עונים להגדרה של פרכוס חום מכונים "פרכוסים בחום".

החיסון נגד דיפטריה-טטנוס-שעלת:

שכיחות פרכוסי חום ב-48 השעות הראשונות לאחר החיסון המשולש, שהיה בשימוש בעבר והכיל 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-1.5). 5 ביחס לפרכוסי חום שאינם בקשר לחיסון (6,8).

הופעת פרכוס חום לאחר חיסון ראשון אינה מעלה את הסיכון לפרכוס חום בחיסון הבא.

לא נמצא כל קשר בין חיסוני ה-DTP וה-DTaP, לבין הופעת אפילפסיה בילדים בריאים (7,9-13).

מתן תרופות מורידות חום לפני מתן החיסון לא הראה יעילות משמעותית במניעת פרכוסי החום (14,15). מתן התרופה 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).

חיסונים ותסמונות אפילפטיות גנטיות

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

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

א. מתן חיסון ה-DTP הביא להקדמה בתסמיני המחלה (גיל ממוצע 16 שבועות לעומת 25 שבועות שלא בהקשר לחיסון). (21)

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

ג. אין להקדמת מועד הופעת פרכוס 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 גנטיות אחרות, ללא השפעה נוספת על מהלכן או על ההתפתחות הנורולוגית, מעבר להקדמת ההתבטאות הראשונית. (25)

מומלץ לילדים עם אפילפסיה ידועה לקבל את כל תכנית החיסונים במסגרת מסודרת של טיפת חלב / קופת חולים.

במקרים של תסמונות אפילפטיות עם נטייה לפרכוסים בחום, כגון תסמונת Dravet או PCDH19, בילדים עם פרכוסי חום חוזרים או היסטוריה של פרכוס ממושך בחום (מעל 15 דקות) יש לוודא שניתנו הנחיות לגבי חיסוני השגרה ע"י הנורולוגית המטפלת או רופאת הילדים.

בילדים עם היסטוריה של פרכוס חום שנמשך יותר מ-15 דקות, או פרכוסי חום חוזרים מרובים, או בחולים עם תסמונת Dravet, PCDH19 או אפילפסיה עם נטייה לפרכוסים בעת חום, מומלץ להימנע משילוב בין החיסונים הבאים:

א. מתחת לגיל 4 שנים מומלץ לפצל חיסון MMRV ל-MMR ו-varicella. ניתן לתת את שני החיסונים באותו המועד כשני חיסונים נפרדים, או בהפרש של חודש לפחות.

ב. מומלץ שלא לתת את חיסון השפעת בו בזמן עם חיסוני DTaP והחיסון המצומד לפנאומוקוק (PCV13/20).

סיכום לגבי חיסון דיפטריה-טטנוס-שעלת:

1. החיסון המומלץ כיום הוא DTaP (מכיל מרכיב אל-תאי של חיסון שעלת).
2. מומלץ לכלל הילדים לקבל חיסון זה, הניתן כיום בתוכנית השגרה בשילוב עם החיסונים לפוליו ולהמופילוס אינפלואנזה B.
3. מתן תרופות מורידות חום 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 או PCDH19, לקבל את החיסון בטיפת החלב או קופת החולים, תוך מתן תרופות מורידות חום עד 48-72 שעות ממתן החיסון. הניירולוגית י.תשקול מתן מניעת של בנזודיאזפינים (ריבוטריל) במהלך הימים שלאחר החיסון למניעת הופעת פרכוס שיכול להיות ממושך.
6. תינוקות שפיתחו סטטוס אפילפטיקוס, 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 אחרת, הינה התוויית נגד למתן מרכיב חיסון השעלת. (26)

* *אנו ממליצות.ים לשנות את ההמלצה הנוכחית בתדריך החיסונים, המופיעה בפרק הדן בחיסון במצבים מיוחדים לגבי חיסון DTaP, (תת סעיף 1.3.2), על פיה יש להמתין שנה מפרכוס אחרון עד למתן אישור לחיסון בילדים בגיל בית הספר, ולעבור להנחיה על פיה ילדים עם מחלה אפילפטית יכולים לקבל חיסון, אלא אם כן בשבועות לפני מתן החיסון חלה החמרה חדה במצבם, כגון פרכוסים חוזרים המצריכים אשפוז ושינוי תרופתי. החיסון יינתן מיד עם החזרה למצב שטרם ההחמרה על פי ההנחיות בתדריך החיסונים.*

חיסון חצבת חזרת אדמת (MMR)

- בימים 6 עד 14 לאחר חיסון MMR שכיחות פרכוסי חום גבוהה פי 3.2 (95% CI 2.9-3.5) בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. פרכוסים אלה אינם שונים באופיים, בחומרתם, במשכם או בתוצאותיהם 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% CI: 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 ארוך ויש לשילוב משמעות טכנית ואופרטיבית (פחות זריקות, פחות כאב לתינוק) מומלץ להמשיך ולשלבם, למעט בילדים ופעוטות עם היסטוריה של פרכוסים ממושכים או חוזרים בחום שלגביהם הארגון המייעץ בנושא חיסונים בארה"ב (ה-ACIP) המליץ 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 המליץ 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 אפילפסיה לחיסון MMR או MMRV.**
- מתן מנת החיסון הראשונה לאחר גיל 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:

1. מומלץ לכלל הילדים (שאינן להם התוויית נגד עקב חסר חיסוני / סיבה אחרת המצוינת בתדריך החיסונים) לקבל חיסון MMR / MMRV.
 2. רצוי שהחיסון יינתן בגיל 12-15 חודשים, כפי שמומלץ כיום במסגרת שגרת החיסונים.
 3. בילדים בסיכון מוגבר לפרכוסי חום (היסטוריה של פרכוסי חום או מחלה אפילפטית עם נטייה לפרכוסים בחום) ניתן לשקול מתן בו בזמן, אך בזריקות נפרדות, של מרכיב ה- MMR ומרכיב ה Varicella.
- מעבר לגיל 4 שנים אין משמעות להפרדת מרכיבי החיסון.

חיסון שפעת במקביל לחיסון המצומד לפנאומוקוק וחסון ה DTaP

מחקר אפידמיולוגי לגבי 2 עונות השפעת בין השנים 2010-2012 העלה סיגנל לסיכון מעט מוגבר לפרוכוסי חום - ביום החיסון או יום אחריו, בילדים בני 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 פרוכוס חום אחד ל-3,333 תינוקות / פעוטות שחוסנו (32).

מחקר בטיחות אקטיבי של ה-FDA לא הראה סיכון מוגבר לפרוכוס חום במתן החיסונים הללו במקביל בגיל 6-59 חודשים בעונת השפעת שבין השנים 2010-11 (33). דו"ח עדכני יותר, מעונות 2014-5 ו 2013-4, הראה כי הסיכון לפרוכוס חום לאחר חיסון PCV13, לבדו או בשילוב עם חיסון שפעת, היה נמוך ביחס לסיכון הכולל לפרוכוס חום מכל סיבה במהלך חייו של הילד (34). באופן כללי, **במאזן עלות-תועלת, מומלץ לתת את חיסונים הללו בו זמנית** (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 בפרוכוסים בכלל ובפרוכוסי חום בפרט, בדומה למצב לאחר חיסונים אחרים, ללא פגיעה בהיענות לחיסון.

לא ניתן לדעת אם עלייה 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 שמנינגיטיס היא מחלה בעלת פוטנציאל לתחלואה קשה ולתמותה, ופרוכוס חום הוא תופעה שפירה, ניתן לחסן למנינגיטיס במקביל לחיסונים אחרים. ניתן לתת תרופות מורידות חום לאחר מתן החיסון למניעת עליית חום ופרוכוסי חום.

* לאחרונה נכנס חיסון ל-RSV לשגרת החיסונים בישראל. מאחר ומתן חיסון זה אינו מעלה את הסיכון לעליית חום או לפרוכוסים - אין הנחיות פרטניות למתן החיסון בחולי אפילפסיה או בילדים עם נטייה לפרוכוסים בחום.

לסיכום

אפילפסיה פעילה אינה מהווה התוויה נגד למתן החיסונים הקיימים, אלא אם ישנו שינוי חד במצבו הקבוע של החולה. במקרה זה, יש לדחות את החיסון עד להתייצבות מצבו.
יודגש, כי התייצבות בחולה עם אפילפסיה - אין משמעותה העדר מוחלט של פרוכוסים, אלא חזרה לתדירות ולחומרת הפרוכוסים הבסיסית.

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, Kozier 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, Trinka 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 of Health and Human Services (HHS) PRISM surveillance report: influenza vaccines 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.



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה