

Febernedsättande eller smärtstillande läkemedel vid vaccination av barn – kan det påverka effekten av vaccinationen?



Författare:
Sara Hindström, ST-läkare i Allmänmedicin,
Närhälsan Slottsskogens Vårdcentral

Rapport 2017:22

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2017:22

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/225881>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
Närhälsan FoU primärvård
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Kjell Reichenberg, Docent,
Närhälsan FoU Primärvård Göteborg och Södra Bohuslän

Sammanfattning

Det har funnits en tradition i många länder att ge paracetamol profylaktiskt i samband med barnvaccinationer, även om det inte varit en rekommendation i alla länder. Fram till 2009 var det inte känt att det var något som påverkade resultatet negativt. 2009 kom en studie som sedan följts av andra som just inriktat sig på att undersöka denna effekt av febernedsättande på vaccinationens mål – immunisering eller antikroppssvar. Man har hittills studerat detta på olika sätt. Man har undersökt paracetamol respektive ibuprofen, givet vid olika tidpunkter inför, i samband med och olika långt efter injektionen. Man har undersökt detta vid olika vacciner, vid olika åldrar, i samband med primärdoser och vid boosterdosser. Man har funnit olika resultat i olika studier, men det verkar finnas en viss påverkan, som man tidigare inte räknat med. Man är inte säker på om denna påverkan har någon praktisk betydelse. Men resultaten har pekat på ett behov av fler studier och i vissa länder har man ändrat sina rekommendationer och avråder från att ge febernedsättande förebyggande då man tror att den största påverkan sker tidigt i immunsvaret. Att ge febernedsättande senare i förloppet exempelvis vid allmänpåverkan av feber kan accepteras eftersom det verkar ge mindre påverkan på immunsvaret.

Nyckelord

Vaccination. Barn. Paracetamol. Ibuprofen. Immunsvaret.

Introduktion

Vaccinationer räddar varje år upp till tre miljoner barn i världen från att dö (1). Sedan man började vaccinera mot difteri, påssjuka, kikhosta och stelkramp har man i USA noterat över 92 % minskning av sjukdomsfall (data 2006) och 99 % minskning av dödsfall (data 2004) i dessa sjukdomar (2).

Traditionellt har man givit smärtstillande eller febernedsättande läkemedel till barn i samband med vaccinationer i syfte att minska smärta och andra negativa effekter av vaccinationen, såsom ömhet, svullnad vid insticksstället och feber. Detta hade stöd i studier som visat att paracetamol signifikant minskat dessa symtom vid DTP-vaccination (D=difteri, T=stelkramp, P=kikhosta) (3, 4).

Man hade inga studier som indikerade negativa effekter av paracetamol på immunsvaret vid vaccination. Fler studier hade som mål att undersöka effekten på feber, smärta och lokala reaktioner än effekten på immunsvaret. I en finsk studie på DTP-vaccination studerades båda frågeställningarna, men något samband mellan paracetamol och lägre antikroppssvar fann man inte (5).

2009 kom så den första studien som pekade på negativa effekter på immunsvaret av att ge paracetamol till barnen i samband med vaccinationen (6). I Sverige rekommenderas därför inte att man ger paracetamol profylaktiskt mot feber och smärta vid vaccinationen. Det kan övervägas och ges vid behov om barnet blir allmänpåverkat med sänkt allmäntillstånd, hög feber eller ihållande skrik (7).

Denna svenska hållning överensstämmer med WHO:s officiella råd – i vilka man inte rekommenderar att ge paracetamol/ibuprofen före eller vid vaccinationen, men kan göra detta vid behov mot smärta och feber dagarna efter (8).

Trots att dessa nya rön ifrågasatte den traditionella synen på analgetika i samband med vaccination som oproblematiske, ändrades inte de amerikanska riktlinjerna från CDC (Centers for Disease Control and prevention) som anger att man kan ge barnen ”aspirin-free pain reliever” (ungefär smärtstillande som inte innehåller acetylsalicylsyra) vid vaccinationen och 24 timmar efteråt, mot feber och smärta (9).

En mindre amerikansk studie från 2015 försökte kartlägga användningen av analgetika i samband med barnvaccination, och resultatet visar att många, 64 %, av föräldrarna i efterhand rapporterade att de givit analgetika under vaccinationsdagen eller dygnet efter. Av dessa föräldrar gav 11 % läkemedel redan före vaccinationen (10). Det är inte säkert att man kan överföra dessa siffror på svenska förhållanden, då man kan anta att det finns skillnader i riktlinjer och behandlingstraditioner mellan länder.

Vad vet man då om effekterna av dessa läkemedel på vaccinationsskyddet? Vad har vi för vetenskapligt stöd att i ett land rekommendera febernedsättande och i ett annat land avråda? Vilka teoretiska resonemang finns kring mekanismer och farmakodynamik? Hur bör vi informera och ge råd på BVC och i primärvård angående detta mot bakgrund av det vetenskapliga kunskapsläget?

I det svenska allmänna barnvaccinationsprogrammet ingår skydd mot nio sjukdomar: polio, difteri, stelkramp, kikhosta, Hemophilus influenzae B (Hib)

mässling, påssjuka, röda hund, pneumokocker. Vaccin mot humant papillomavirus ges också till flickor.

De vacciner som kommer att tas upp i denna studie är:

- * Pneumokockvaccinationen (av konjugattyp). I Sverige ges denna vid ca 3, 5 och 12 månader.
- * Vaccination mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio och Hib som ges vid 3, 5 och 12 månader. 4:e dosen ges vid 5 år och 5:e dosen ges vid 8-9 år.
- * Vaccination mot hepatit B ingår i spädbarnsvaccinationer i andra länder och ingår i vissa studier (ingår ej i allmänna barnvaccinationsprogrammet i Sverige).
- * Rotavirus-vaccination ingår i vissa studier (ingår ej i allmänna barnvaccinationsprogrammet i Sverige men erbjuds kostnadsfritt i vissa landsting)

För översikt, se vaccinationsschema i bilaga 1 (11).

Syfte

Studien syftar till att undersöka om det finns vetenskapliga belegg för att febernedsättande/smärtstillande läkemedel i samband med barnvaccinationer påverkar effekten av vaccinationerna, och därmed bör undvikas.

Metod

Databasen som använts är PubMed. Sökningen gjordes på termerna enligt följande söksträng (((vaccine* OR vaccination*)) AND (children OR infants OR childhood OR pediatric)) AND (paracetamol OR acetaminophen OR acetaminofen OR antipyretics OR "antipyretic agents" OR "antipyretic analgesics" OR ibuprofen) AND ("antibody response" OR "antibody formation" OR immunity OR immunization OR "vaccine effectiveness" OR "immune response*"). Sökningen gjordes 2017-02-24 och 2017-03-02 bland alla typer av artiklar och gav 121 träffar. Samma sökning 2017-03-09 gav 122 träffar. Bland dessa 122 gjordes urval av intressanta artiklar via genomläsning av titel (alla), abstract (vissa) och hela artikeln (vissa). En artikel exkluderades (trots att den verkade relevant) då den var skriven på spanska. Resultatet av urvalet blev sex huvudartiklar, fem review-artiklar (varav alla lästs men endast en varit aktuell som referens). Fyra artiklar har refererats då de är intressanta för bakgrunden. En artikel (ingen huvudartikel) hämtades utanför sökningen ovan från referenslistan i en av review-artiklarna.

Artiklarna inkluderades om de belyste resultat av någon form av febernedsättande eller smärtstillande medels inverkan på immunsvaret efter olika typer av vaccinationer för barn, även teoretiska resonemang kring mekanismen bakom

denna inverkan. Detta senare återfanns endast som huvudtema i en artikel. I bakgrundstexten refereras även till en studie på effekten av dessa medel på vaccinationsrelaterade besvär.

I studien har jag avgränsat mig till att titta på endast studier som berör barnvaccinationer, utelämnande studier på influensavaccination till vuxna och barn. Skälet till detta är en praktisk avgränsning men också ett sätt att sortera bort resultat som är mer svårtolkat på grund av komplexiteten med influensavirus som ju i högre utsträckning redan kan finnas ett naturligt skydd mot genom tidigare exponering genom infektioner.

För att belysa bakgrunden har jag också refererat till några internetsidor.

Resultat

Fram till 2009 fanns åtta interventionella studier som huvudsakligen undersökte immunologiska effekten av febernedsättande medel vid vaccination. Men av dessa var sju studier på vuxna och fem inriktade på influensa-vaccination, och faller därför utanför denna litteraturgenomgång (12).

Den enda studien som involverade barn publicerades 2008 av Uhari et al och studerade DTP-vaccin (=difteri, stelkramp och kikhosta). Man gav 233 finska 5-månader gamla barn en dos paracetamol eller placebo 4 timmar efter vaccination. Man mätte antikropps nivåer av de ingående antigenen 6 veckor senare. Man fann ingen signifikant skillnad mellan grupperna (5).

I en annan studie från USA, vars huvudsyfte inte var att undersöka just effekten av paracetamol på immunsvaret, utan att kartlägga reaktioner efter DTP-vaccination till spädbarn över huvud taget, kom också fram till att paracetamol inte verkade hämmande på immunsvaret. Man såg heller inget samband mellan förekomst av reaktioner och immunsvaret. Studien var prospektiv, randomiserad, dubbelblind och omfattade 538 barn (13). Dessa följdes från 2 till 20 månaders ålder. Efter att de lottats till antingen en grupp som fick den standardiserade regimen med fyra doser (2,4,6 och 18 månaders ålder) eller en grupp som fick en av vaccinationerna utbytt mot placebo, det vill säga i praktiken 3-dosregim (2,4,X och 18 mån) fyllde föräldrarna i en enkät angående reaktioner under 48 timmar efter varje spruta. Blodprov som analyserades för antikroppar samlades in just före första vaccinationen, 2 och 6 månader efter sista dosen under första året och vid 18 respektive 20 månaders ålder. Man såg en lägre halt antikroppar mot kikhosta i grupp med 3-dosregim som inte nådde upp till den förmodade skyddande nivån. Man drog slutsatsen att 4-dosregim var nödvändig. Användningen av paracetamol var frivillig. 73,5 % av barnen rapporterades ha tagit minst en dos under de 48 timmarna (13).

2009 kom den tjeckiska studien som väckte mycket uppmärksamhet för att den delvis visade på nya rön. Den utgjordes av två delstudier som ville undersöka effekten av profylaktiskt paracetamol på feberreaktion över 38,0 grader och vaccinations-svar vid primärdos och boosterdos av pneumokock/Haemophilus influenzae-vaccin och difteri/stelkramp/kikhosta/hepatitB/polio-virus, samt rotavirusvaccin. Det var två randomiserade kontrollerade öppna (oblindade) vaccinationsstudier (6). Den första studerade primärdosen och det andra studerade booster dosen (vid booster gavs ej rotavirusvaccin). Totalt ingick 459 spädbarn. En grupp fick tre doser paracetamol första dygnet med början direkt efter vaccinationen, den andra gruppen fick ingen dos paracetamol. 42 % av barnen som fick första dosen och profylaktiskt paracetamol hade feber över 38,0 grader, jämfört med 66 % i den grupp som inte fick någon paracetamol. I samband med booster dosen var motsvarande siffror 36 % för barn med paracetamol-profylax och 58 % för barn utan behandling. Det var en signifikant minskning av feber.

Man tog blodprov före och en månad efter de respektive vaccindoserna. Antikropps nivåer mättes med måttet "Antibody geometric mean concentrations" (GMC) och dessa var signifikant lägre hos gruppen som fått paracetamol-profylax jämfört med gruppen som inte fått profylax i samband med primärvaccinationen. Detta gällde alla ingående antikroppar. En stor andel av barnen i studien nådde

dock ”seroprotection”. Det är den nivå av antikroppar som man på förhand uppskattar och bestämmer ska vara en tillräcklig nivå för skydd mot sjukdomar, något olika nivåer för olika smittämnen.

I syfte att utröna om effekterna på antikropps nivåerna berodde på paracetamol i sig eller var indirekta på grund av lägre grad av feber, gjordes en Post hoc-analys (en form av efterhandsanalys, som inte var planerad från början). Man kom fram till att det verkade vara en effekt av paracetamol då de barn som fått paracetamol hade liknande svar vare sig de hade haft feber eller inte.

Eftersom inte samma effekt sågs på alla vacciner, utan framför allt på de vacciner som kräver potent samverkan mellan aktiverade dendritiska celler, T-celler och B-celler tror man att paracetamol utövar hämmande effekt på den inflammatoriska reaktionen lokalt vid injektionen som del i det tidiga immunsvaret.

Efter studien gjordes Post hoc-analys av tidigare studier för att se om man kunde se något samband mellan tidigt given paracetamol och större påverkan på antikropps svaret. Det tyckte man sig kunna se och hypotesen blev att effekten av paracetamol är liten eller obefintlig när det ges senare, till exempel mot feber som kommer som ett svar på vaccinationen (6).

2013 publicerade Prymula et al en uppföljande studie där man bland annat undersökte hur de barn som i första studien fått sina första doser med eller utan paracetamol svarade på en boosterdos PHiD-CV (en typ av pneumokockvaccination) vid 4 års ålder (given utan paracetamol). Man fann att resultaten i dessa båda grupper följde samma mönster, med ökning av antikroppar, tydande på att immunologiskt minne inducerades oavsett skillnaden initialt. Man drar slutsatsen att den påverkan som paracetamol har på primär- och boosterdoserna är övergående (14).

En rumänsk större studie publicerades 2016. Denna var den första att studera effekt av ibuprofen givet i samband med vaccination. Det var en öppen, randomiserad kontrollerad studie av non-inferiority-modell där 812 barn inkluderades (15). Målet med studien var att mäta andelen spädbarn som når över en viss nivå av antikropps koncentration, GMC (geometric mean antibody concentration), för alla ingående serotyper av pneumokocker i PHiD-CV-vaccinet, vid omedelbar, vid fördröjd ibuprofendos och ingen ibuprofendos alls. Non-inferiority-modellen innebar att man ville visa att det inte ledde till försämring i immunsvaret. Man använde sig av analys med 95% konfidensintervall.

Påverkan på immunsvaret av paracetamol kunde ses efter boosterdoserna av vaccinet om paracetamol gavs omedelbart eller fördröjt vid primärdosen, samt omedelbart vid boosterdoserna. Ingen effekt på immunsvaret kunde ses när paracetamol gavs omedelbart men bara vid boosterdoserna.

Vid ibuprofenanvändning sågs ingen påverkan på antikropps nivåerna, med undantag för pertussis-antigenet efter boosterdoserna. Efter en månad efter primärdosen och en månad efter boosterdoserna sågs dock ingen skillnad i antikropps nivå om man tagit ibuprofen eller inte.

Om man givit paracetamol omedelbart eller senare efter vaccinationen föreligger en febernedsättande effekt, medan motsvarande för ibuprofen inte kunde visas (15).

En i dessa sammanhang stor studie från Polen publicerades på nätet i mars 2017. Denna studie syftade till att undersöka effekt av ibuprofen och paracetamol på immunsvaret vid 13-valent pneumokockvaccination (givet samtidigt som DTaP/HBV/IPV/Hib vaccinet). Den omfattande 908 barn som lottades till 5 olika grupper (16). Två grupper fick endera paracetamol eller ibuprofen vid vaccinationen, 6-8 timmar samt 12-16 timmar efter vaccinationen. Två grupper fick endera paracetamol eller ibuprofen men endast 6-8 timmar och 12-16 timmar efter vaccinationerna. Detta upprepades vid 2, 3, 4 och 12 månaders ålder. Vid 5 och 13 månader togs prover för att jämföra immunsvaret mot den grupp som inte fått någon profylax.

Resultatet var att hos de barn som erhölet paracetamol tidigt vid vaccinationen såg man signifikant minskade antikropps nivåer mot pneumokocker (5 serotyper) efter de första tre vaccindoserna. De barn som fick ibuprofen hade oförändrad nivå av pneumokock-antikroppar men signifikant minskad nivå av antikroppar mot stelkramp och kikhosta. Inga skillnader sågs dock efter 12-månadersdosen (16).

Det verkar alltså finnas ett samband mellan att ge febernedsättande smärtlindrande förebyggande eller tidigt vid vaccinationen och minskat antikropps svar. Resultat i in vitro-studier med salicylater, indometacin, och ibuprofen, liksom Prymula et al och Wysocki et al in vivo-studier tyder på detta. Man är dock inte säker på vilket sätt febernedsättande/smärtstillande läkemedel påverkar antikropps bildningen. Man antar att ibuprofen verkar på flera nivåer i immunsvaret, till exempel hämmande på migration av leukocyter vid injektionsstället, samt hämmande på antigenspresentationen (12). En hypotes om mekanismen bakom COX-hämmare (cyklooxygenashämmare) effekt på antikropps bildning är att de hämmar vissa tidiga steg i differentiering av plasmaceller (17).

Diskussion

Uhari et al:s studie som länge var den enda i sitt slag och som inte fann någon påverkan på immunsvaret av paracetamol saknade mått på nivåerna av antikroppar före vaccinationen ("baseline level"). Det är en brist att inte kunna visa på att några skillnader inte föreligger i gruppernas utgångsläge. Det var också en liten studie. Den undersökte också endast utfallet för en dos paracetamol vid ett tillfälle efter vaccinationen.

Long et al hade ju inte som huvudsyfte att titta på paracetamols effekt på immunsvaret och utformades heller inte optimalt för detta ändamål. Man drog slutsatser om att det saknades effekt på immunsvaret men någon standardiserad regim för när och hur paracetamol gavs fanns inte, och resultatet tar inte hänsyn till detta, utan bara om det givits eller ej under 48 timmar.

Bristen i Prymula et al:s första studie (2009) var att studien inte var blindad, något alternativ till paracetamol i form av placebo-medel gavs inte.

Man kan diskutera vilken klinisk effekt och praktisk betydelse denna påvisade påverkan på immunsvaret har. För individen kan skillnaden möjligen vara försumbar, om man litar till att tillräcklig nivå för aktuell ”seroprotection” uppnås och en stor andel av barnen i studien nådde detta. Huruvida det kan få effekter för skyddet på befolkningsnivå är en intressant frågeställning och är ett angeläget ämne för framtida forskningsstudier.

Wysocki et al:s studie var stor, men saknar uppgifter om ”base-line”-nivåer av antikroppar vid studiens start. Upplägget är omfattande med många olika variabler, som gör den värdefull, men något svåröversiktlig.

Allmänt noteras att flera av dessa studier är små, icke blindade och sponsrade studier. Det faktum att olika studier visat på olika resultat kan bero på att studierna har så olika utformning. Studierna har utförts i vaccinationsprogram med olika upplägg, omfattat barn i olika åldrar och studerat olika vaccin-typer. Dessutom har man givit paracetamol respektive ibuprofen vid olika tidpunkter i samband med vaccinationen.

Angående val av läkemedel finns nationellt olika rekommendationer för i vilken ålder man får börja använda ibuprofen till spädbarn, vilket inte ger något val för de yngsta barnen (i exempelvis Sverige). Och så finns studier som visar att den febernedsättande effekten är ingen eller mycket liten.

Huruvida man kan mäta effektiviteten av en vaccination genom att mäta koncentration av antikroppar är inte säkerställt. Frågan problematiserar denna studies frågeställning, men får anses ligga utanför detta ämne.

Att man kan komma fram till olika slutsatser, med anledning av dessa studiers resultat, är på något sätt naturligt. Att välja att vara mer återhållsam med febernedsättande läkemedel framför allt tidigt i samband med vaccinationen kan tyckas vara en hållning som är adekvat eftersom det ännu finns många faktorer som är osäkra kring paracetamol/ibuprofens verkningsmekanism, samt bristande möjlighet att mäta immunsvaret/vaccinationseffektivitet. Denna restriktiva inställning stärks också av det faktum att nyttan med paracetamol/ibuprofen ofta inte är så stor då reaktionerna i de allra flesta fall är milda och övergående.

Slutsats

Något helt entydigt svar på frågan om man bör undvika febernedsättande/smärtstillande läkemedel vid vaccination med hänvisning till vetenskapliga belegg är inte möjligt att ge. Man har kunnat visa påverkan av febernedsättande läkemedel i vissa fall, men något generellt går inte att säga för vaccinationer i stort, och den praktiska betydelsen av dessa små skillnader är inte klarlagd. Men med stöd i vissa av de senare studierna kan man ändå ifrågasätta den förebyggande användningen av febernedsättande eftersom det trots allt setts en påverkan på immunsvaret när det gäller paracetamol, särskilt när det ges tidigt vid vaccinationen hos de yngsta barnen i samband med primärdosen. Feber må vara vanligt vid vaccinationerna men är oftast mild och går över spontant, varför man oftast kan avvakta och först i ett senare läge ge paracetamol eller ibuprofen vid behov, i linje med de svenska rekommendationerna.

Referenser

1. Immunization. Keeping children alive and healthy. December 2014. URL: https://www.unicef.org/immunization/files/Immunization_brochure.pdf (åtkomst 2017-04-26)
2. Roush SW, Murphy TV. Vaccine-Preventable Disease Table Working Group. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA*. 2007; 298:2155-63. (från referenslistan i en review-artikel)
3. Ipp MM, Gold R, Greenberg S, et al. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6(8):721-5
4. Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. *Am J Dis Child*. 1988; 142(1):62-5.
5. Uhari M, Hietala J, Viljanen MK. Effect of prophylactic acetaminophen administration on reaction to DTP vaccination. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77(5):747-51
6. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, 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; 374:1339-50.
7. Förberedelse inför vaccination – hur minska smärta och rädsla. 2015-11-18. URL: <http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Nar-hur-och-varfor/Forberedelse-infor-vaccination-hur-minska-smarta-och-radsla/> (åtkomst 2017-04-27)
8. Reducing pain at the time of vaccination. WHO position paper. 2015-09-25. URL: <http://www.who.int/wer/2015/wer9039.pdf?ua=1> (åtkomst 2017-04-27)
9. Vaccine Information Statements. Diphtheria, Tetanus, and Pertussis Vaccines. 2007-05-17. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/dtap.html> (åtkomst 2017-04-26)
10. Saleh E, Swamy GK, Moody MA, et al. Parental Approach to the Prevention and Management of Fever and Pain Following Childhood Immunizations: A Survey Study. *Clinical Pediatrics*. 2016; 1-8
11. Gemensamma författningssamlingen avseende hälso- och sjukvård, socialtjänst, läkemedel, folkhälsa m.m. ISSN 2002-1054, Artikelnummer 27116051HSLF. Folkhälsomyndighetens föreskrifter om vaccination av barn i enlighet med det allmänna vaccinationsprogrammet för barn; URL: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/documents/publicerat-material/foreskrifter/hslf-fs-2016-51-foreskrifter-om-vaccination-av-barn.pdf> (åtkomst 2017-04-22)

12. Saleh E, Moody MA, Walter EB. Effect of antipyretic analgesics on immune responses to vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016; 12:2391-402.
13. Long SS, Deforest A, Smith DG, et al. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics*. 1990; 85:294-302.
14. Prymula R, Habib A, Francois N, et al. Immunological memory and nasopharyngeal carriage in 4-year-old children previously primed and boosted with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) with or without concomitant prophylactic paracetamol. *Vaccine*. 2013; 31:2080-88.
15. Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, et al. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017; 13:649-60.
16. Wysocki J, Center KJ, Brzostek J, et al. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. *Vaccine*. 2017; 35:1926-35.
17. Purssell E. Cyclooxygenase inhibitors inhibit antibody response through interference with MAPK/ERK pathways and BLIMP-1 inhibition. *Medical Hypotheses*. 2014; 83:372-7.

Närhälsan

Närhälsan FoU primärvård, FoUU-centrum Fyrbodal,
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal