

Rubellainfektion

– ett kunskapsunderlag

Du får gärna citera Socialstyrelsens texter om du uppger källan, exempelvis i utbildningsmaterial till självkostnadspris, men du får inte använda texterna i kommersiella sammanhang. Socialstyrelsen har ensamrätt att bestämma hur detta verk får användas, enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk (upphovsrättslagen). Även bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten, och du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

ISBN 978-91-87169-42-7

Artikelnr 2012-5-31

Publicerad www.socialstyrelsen.se, maj 2012

Förord

Grunden för Sveriges förebyggande arbete mot rubellainfektion (röda hund) är barnvaccinationer och vaccination av de kvinnor i barnafödande ålder som inte vaccinerats i barndomen.

Tidigare förekom rubellaepidemier i Sverige, men med en hög vaccinationstäckning har denna virussjukdom blivit en sällsynthet och inga fall av rubellainfektion hos foster rapporterades i landet från mitten av 1980-talet fram till 2011. Här cirkulerar alltså inte längre rubellavirus.

Att denna infektion blivit så sällsynt i Sverige har medfört att det finns en risk att nu verksamma vårdarbetare inte uppmärksammar symtomen vid rubellainfektion, t.ex. hos en resenär efter utlandsvistelse, eller rubella som orsak till hörselskador.

Denna översyn initierades för att belysa aktuella problem med rubella i landet, samt för att lyfta fram förslag på olika lösningar och åtgärder som krävs för en fortsatt kontroll av sjukdomen. Den kommer att användas som en grund för rekommendationer för förebyggande av rubellainfektion, som kan ersätta Socialstyrelsens allmänna råd (SOSFS 1982:13) om diagnostik och åtgärder mot rubellainfektion.

Det expertunderlag som här redovisas har utarbetats på uppdrag av Socialstyrelsen och myndigheten riktar ett stort tack till Marianne Forsgren och Kari Johansen. Socialstyrelsens projektledare har varit Inger Andersson von Rosen, enheten för hälsoskydd och smittskydd.

Anders Tegnell
Avdelningschef
Avdelningen för kunskapsstyrning

Innehåll

<i>Förord</i>	3
<i>Innehåll</i>	5
<i>Sammanfattning</i>	7
<i>Bakgrund</i>	9
Allmänt om rubellainfektion	9
Vaccinprogram i Sverige	9
Immunitet mot rubella	12
Räcker två doser?	14
Passivt skydd hos spädbarn	15
Rubella utanför Sverige	15
<i>Immunitetsläget i Sverige</i>	18
Gravida kvinnor i Stockholm och Göteborg	19
Gravida kvinnor i övriga landet	20
<i>Rubellavaccination före graviditet</i>	22
Vaccination av barn och ungdomar	22
Kvinnor som inte har vaccinerats eller endast fått en MPR-dos	22
<i>Kongenital rubella</i>	24
Risk för kongenital rubella	24
Diagnostik av rubella hos en gravid kvinna	26
Ställningstagande till abort	29
Profylax	30
<i>Handläggning vid rubella</i>	32
Smittsamhet	32
Triage och isolering	32
Smittspårning	33
Personal inom vård och omsorg	33
<i>Graviditetsscreening och postpartumvaccination</i>	35
Kostnader	36
Rekommendationer i andra länder	37
<i>Övervakning och utveckling</i>	38
<i>Referenser</i>	40

Sammanfattning

Rubellainfektion (röda hund) är i Sverige en anmälningspliktig (2004:255) och smittspårningspliktig sjukdom (2004:5).

En primär rubellainfektion innebär vanligen en övergående exantemsjukdom med få komplikationer men den kan, om den drabbar kvinnor under tidig graviditet, medföra en avsevärd risk för allvarliga fosterskador, s.k. kongenitalt rubellasyndrom. Exempel på sådana skador är grav synnedsättning, hörselnedsättning, hjärtfel och neurologiska skador.

Det finns ingen antiviral terapi och inte heller någon säkerställd effekt av immunglobulin för postexpositionsprofylax, så för att undvika fosterskador har många länder infört vaccination mot rubella.

Sverige införde redan 1974 vaccination av 12-åriga flickor, men eftersom rubella fortsatte att cirkulera utvidgades detta program 1982 till att omfatta både pojkar och flickor. Sedan dess erbjuds alla barn två doser av ett kombinationsvaccin mot de tre sjukdomarna mässling, påssjuka och röda hund (MPR). Dessutom infördes redan på 1970-talet, inom ramen för ett graviditetsscreeningprogram, s.k. postpartumvaccination av kvinnor som visat sig vara mottagliga för rubella.

WHO rekommenderar att vaccinationstäckningen för vaccin mot mässling ska vara högre än 95 procent för att hindra spridning av denna mycket smittsamma sjukdom. Genom MPR-vaccination innebär denna rekommendation också att ett gott skydd erhålls mot rubella. I Sverige har detta generella mål uppnåtts, eftersom vaccinationstäckningen hos barn sedan flera decennier varit mycket hög. Den senaste rubellaepidemin rapporterades i mitten av 1980-talet och rubellavirus cirkulerar inte längre i landet.

Sällsynta diagnoser innebär en särskild utmaning för vården. Det gäller i hög grad rubella och kongenitalt rubellasyndrom, som många nu verksamma kliniker aldrig träffat på. Samtidigt finns rubellasmitta kvar i många delar av världen och resandet ökar stadigt. I Sveriges närområde har under senare år mindre och större rubellaepidemier rapporterats i Bulgarien, Irland, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Storbritannien och Österrike. Det aktualiserar det faktum att även det svenska rubellaprogrammet behöver säkra en långvarig immunitet hos den enskilda kvinnan, inte bara flockimmunitet hos befolkningen i stort.

En långsiktigt god effekt av vaccinationsprogrammet, med ett bra skydd hos alla gravida kvinnor i Sverige, förutsätter en strukturerad övervakning som, förutom anmälan enligt smittskyddslagen (2004:168), inkluderar

- laboratorieutredning av alla misstänkta fall
- uppföljning av vaccinationstäckningen hos barn för de båda doserna av MPR-vaccin
- uppföljning av att barn som flyttar till Sverige erbjuds de båda doserna före 18 års ålder

- uppföljning av att graviditetsscreening av rubellaspecifika antikroppar utförs under den första graviditeten i Sverige
- uppföljning av att postpartumvaccination erbjuds mottagliga kvinnor
- utredning och uppföljning av alla barn med symtom som är förenliga med kongenitalt rubellasyndrom
- kontroll av immuniteten hos vård- och omsorgspersonal.

Dessutom förutsätter en god rubellaövervakning att det sker en internationell samverkan kring hur de vaccinerades immunitet utvecklas i länder med hög vaccinationstäckning. Det är inte klarlagt hur länge vaccinskyddet är fullvärdigt i en miljö där man inte får en boostereffekt genom naturlig smitta och en allt större andel av barnaföderskorna har nu uppnått sin immunitet mot rubella genom vaccination. Samtidigt har tidspannet mellan vaccination och första graviditet ökat, dels genom att tidpunkten för andra dosen av MPR har flyttats från 12 år till 6–8 år, dels genom att genomsnittsåldern för förstföderskor blivit allt högre. Så länge rubellasmitta finns i omvärlden behöver det eventuella behovet av ytterligare vaccination bedömas utifrån immunitetsbedömningar i populationen och kontinuerlig övervakning av rubella och kongenitalt rubellasyndrom.

I Sverige erbjuds många kvinnor under sin första graviditet provtagning för bestämning av antikroppar mot rubella. Rutinerna för detta varierar dock i landet, liksom i vilken utsträckning kvinnor utan säker immunitet erbjuds MPR-vaccination efter förlossningen. En nyligen genomförd undersökning i Stockholmsområdet visade att vissa undergrupper av gravida kvinnor saknade, eller hade oklar, immunitet. Det rörde den dryga femtedel av alla gravida kvinnor som är födda utanför Norden, i synnerhet asylsökande och de som nyligen har invandrat, men även – vilket är mer anmärkningsvärt – kvinnor födda i Sverige 1982 eller senare.

Detta expertunderlag lägger grunden för en nationell handlingsplan avseende

- en aktiv övervakning av det epidemiologiska läget
- rutiner avseende diagnostik och åtgärder för en gravid kvinna med befarad rubella
- rutiner avseende diagnostik och åtgärder om ett barn föds med symtom förenliga med kongenitalt rubellasyndrom, samt smittskyddsåtgärder för barn med säkerställt kongenitalt rubellasyndrom
- en aktiv övervakning av vaccination av barn och i postpartumperioden
- rutiner för antikroppsscreening före eller under graviditet
- ett vidgat kunskapsunderlag till en policy för optimal rubellaprevention.

Därutöver behöver vaccinationsbehovet uppmärksammas i samband med hälsokontrollen av unga vuxna som flyttar till Sverige, och i samband med reseprofylax för kvinnor i fertil ålder.

Därtill ska, som bl.a. framgår av Socialstyrelsens webbaserade vägledning för hälsosundersökning av asylsökande m.fl., barn som flyttar till Sverige erbjudas kompletterande vaccination, inkl. MPR.

Bakgrund

Allmänt om rubellainfektion

Rubella, även kallad röda hund, är en virussjukdom vilken, i lihet med bl.a. mässling, skulle vara möjlig att utrota med hjälp av vaccinationsprogram, eftersom virus har människan som enda värd. Vaccination mot rubella ingår sedan 1970-talet i strukturerade vaccinprogram i västvärlden och numera i de flesta länder utom i stora delar av Afrika och i delar av Asien. Rubella har kraftigt minskat i vår omvärld, men sjukdomen är fortfarande endemisk i många länder. Utbrott orsakade av importfall förekommer, vars ursprung kan spåras genom analys av virusgenomet (1-3). WHO har nu som mål att globalt utrota inte bara mässling, utan även rubella genom användning av kombinationsvaccinet mot mässling, påssjuka och röda hund (4, 5). För Europearegionen är målet satt till 2015 (6).

Innan vaccination var möjlig skedde de flesta insjuknanden i rubella i barn- och ungdomsåren. Förloppet är då i regel lindrigt med mycket låg komplikationsrisk, men om smittan sker under de första 14–16 veckorna av en graviditet finns en risk för s.k. kongenitalt rubellasyndrom. Under denna tidiga fosterperiod är celldelningen intensiv och om en rubellainfektion då stör anläggningen av olika organ är risken stor att det resulterar i fosterdöd, spontan abort eller bestående men hos barnet. Mest typiskt för kongenital rubella är generell tillväxthämning, grav synnedsättning (katarakt, retinopati, kongenitalt glaukom), hörselnedsättning (sensorineuronal), hjärtfel (öppetstående ductus arteriosus, perifer pulmonalisartärstenos), och neurologiska skador (mental retardation och beteendestörningar) (7-10).

Rubella blev 1996 en anmälningspliktig sjukdom och skrevs sedan in i smittskyddsförordningen (2004:255). Det är samtidigt en smittspårningspliktig sjukdom (SOSFS 2004:5).

Den kliniska bilden vid rubella är ofta okarakteristisk och infektionen förlöper inte sällan utan symtom, eller ter sig som ett ospecifikt, kliande exantem (4, 10, 11). Eftersom rubella sedan decennier endast har förekommit i landet som enstaka, sporadiska fall (12), se figur 1 nedan, finns risken att endast äldre hälso- och sjukvårdspersonal tänker på möjligheten av en rubelladiagnos vid oklara exantemfall (detsamma gäller även mässling). Inte heller kongenital rubella är idag en aktuell differentialdiagnos vid fosterskador annat än (möjligen) vid en svår, helt klassisk bild. I det aktiva uppföljningsprogrammet i Storbritannien anmäls exempelvis endast svåra fall (13, 14).

Vaccinprogram i Sverige

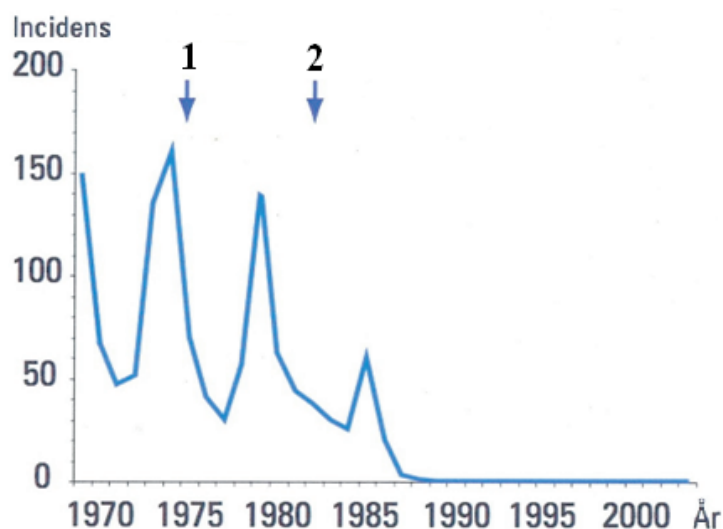
Rubellavirus isolerades första gången 1962 och några år senare utvecklades levande, försvagade rubellavaccin (8, 15). Rubellavaccination infördes för att skydda foster och nyfödda, först med vaccination av tonårsflickor och rubellamottagliga barnafödorskor postpartum. När mer erfarenhet vunnits

inkluderades vaccinet i det allmänna barnvaccinationsprogrammet (12). Vaccinstammen RA27/3, som inducerar immunsvar mest likt naturlig rubella (15), har med få undantag genomgående använts i Sverige, antingen som monovalent vaccin eller i kombination med vaccin mot mässling och påssjuka (MPR).

- **1974** infördes ett selektivt nationellt vaccinationsprogram för 12-åriga flickor och postpartumvaccination av de nyförlösta kvinnor som visats vara mottagliga för rubella i graviditetsscreening av rubellaspecifika antikroppar (MF 1974:42).
- **1982** infördes MPR-vaccination i det allmänna vaccinationsprogrammet med två doser till både pojkar och flickor vid 18 månaders och 12 års ålder. Tidpunkten för den andra dosen valdes för att minska sjukdomsincidensen bland unga vuxna (SOSFS 1981:96).
- **1982** Vaccination av mottagliga nyförlösta kvinnor rekommenderades även efter att två doser MPR införts i barnvaccinationsprogrammet (SOSFS 1982:13).
- **2007** tidigare lades tidpunkten för den andra dosen (MPR 2) från 12 till 6–8 års ålder och flexibilitet infördes för dos 1 från 12 månaders ålder (SOSFS 2006:22).
- Från **2007** ska barn upp till 18 års ålder, som inte har vaccinerats i enlighet med det allmänna vaccinationsprogrammet, erbjudas kompletterande vaccination (SOSFS 2006:22).

Postpartumprogrammet med monovalent rubellavaccin fortsatte fram till 2003, men ersattes därefter allt mer av MPR, delvis p.g.a. bristande tillgång på monovalent rubellavaccin, som nu inte längre finns kvar på marknaden. WHO rekommenderar numera att kombinationsvaccin mot mässling och rubella, eller mot mässling, påssjuka och rubella, genomgående används i nationella vaccinationsprogram (4).

Figur 1. Rubellaincidens i Sverige per 100 000 invånare och år.



Källa: Smittskyddsinstitutet

Som framgår av figur 1 ovan har det svenska vaccinationsprogrammet varit mycket framgångsrikt (12). Före införandet av vaccination inträffade rubellaepidemier vart 6:e till 9:e år. Efter vaccination av flickor vid 12 års ålder och mottagliga kvinnor postpartum (pil 1) kom 1979 ännu en epidemi, med manlig övervikt bland anmälda fall. Spridningen av rubella påverkades först efter genomförande av barnvaccination med två doser MPR-vaccin 1982 (pil 2). Efter en begränsad epidemi 1985 upphörde cirkulationen av rubella och endast sporadiska fall av rubella har rapporterats.

Vaccinsvar och biverkningar

Sedan 1982 erbjuds i Sverige alla barn två doser MPR-vaccin. Två till tre veckor efter vaccination är – redan efter vaccindos 1 – vaccinanslaget mycket högt ($\geq 95\%$), speciellt hos barn, och skyddseffekten långvarig, se vidare nedan avsnittet om immunitet mot rubella på sidan 12.

Vaccinanslaget kan hindras av samtidig tillförsel av blod eller blodprodukter med antikroppshalter mot rubella, som är tillräckliga för att neutralisera vaccinvirus. Efter blodtransfusion bör man därför helst vänta minst tre månader före vaccination, alternativt vaccinera, men då ha tydliga rutiner för att kontrollera immunsvaret efter cirka tre månader. Däremot hindrar som regel inte anti-D profylax vaccinanslaget (16-18).

Risken för att vaccinanslaget kan hindras av kvarstående maternella antikroppar mot rubella är låg från 9 månaders ålder (7). Risken för negativ påverkan från mödraantikroppar mot mässling kvarstår dock till 12 månader varför svensk rutin är att endast räkna MPR-doser som ges från 1 års ålder. Om ett barn behöver vaccineras före 12 månaders ålder, t.ex. inför utlandsresa eller vid mässlingsexposition, så ska ändå den ordinarie dosen vid 12–18 månaders ålder ges (dock tidigast en månad efter extra dosen).

Reaktioner vid första MPR-vaccinationen av barn är vanliga, men som regel milda, såsom låggradig feber, utslag, rodnad och induration på injektionsstället, samt irritabilitet. Även lymfadenopati, myalgi, parestesi, feberkramper och enstaka fall av benign trombocytopeni har rapporterats med denna vaccination, se vidare SBU-rapport 2009 (19) och IOM-rapport 2012 (20). Anafylaktiska reaktioner är mycket ovanliga och utlöses av ingående komponenter som gelatin respektive neomycin. Äggallergi eller andra allergier ger sällan problem. Ledbesvär förekommer sällan hos barn och är kortvariga (12, 15, 19, 20).

Det finns inget stöd för att MPR-vaccination orsakar autism eller Morbus Crohn. Många stora epidemiologiska undersökningar har inte funnit något orsakssamband och motsäger tidigare publikationer, som grundades på otillräckliga, delvis osanna uppgifter (19, 20).

Revaccination av barn och ungdomar ger avsevärt mindre biverkningar. För vuxna kvinnor finns mångårig erfarenhet av rubellaimmunisering med både monovalent vaccin och MPR-vaccin. Inte heller i den gruppen finns många rapporterade fall av biverkningar, med undantag för biverkningar i form av övergående ledbesvär (artralgi och artriter) (4, 12, 20). Det drabbar främst kvinnor utan säker immunitet. Hos ett fåtal blir ledbesvären långdragna, men något samband med kronisk ledsjukdom har inte påvisats. Det-

ta bekräftas av stora epidemiologiska studier av massvaccinationkampanjer med MPR i Central- och Sydamerika (1).

Om oklarhet föreligger huruvida en individ har fått en eller två doser MPR, är det ofarligt att ge ytterligare en dos. Om en person har ett bra immunsvår från tidigare vaccination kommer detta immunsvår att snabbt neutralisera vaccinets levande attenuerade morbilli-, parotit- och rubellavirus.

Vaccinivirus utsöndras kortvarigt i svalgget hos en vaccinerad individ, men risken för att vaccinivirus ska överföras från en vaccinerad till mottagliga gravida kvinnor har visat sig vara försumbar (4, 8, 15, 21).

Vaccinivirus utsöndras även i bröstmjölk och vid postpartumvaccination kan rubellavaccinivirus i låg frekvens föras över till barnet vid amning. Skulle detta ske uppvisar barnet inga symtom och barnet får adekvat svar vid den rutinmässiga MPR-vaccinationen vid 1 års ålder (15, 22). Motsvarande undersökningar finns inte för morbilli- och parotitvaccinivirus, men storskalig användning, främst i USA, har inte medfört några problem. WHO rekommenderar att monovalent vaccin inte längre ska användas då samma effekt mot rubella uppnås med MPR, som samtidigt ger skydd mot mässling och parotit (4).

MPR är ett levande, försvagat vaccin och ska inte ges till individer med uttalad immunsuppression, maligniteter, och till patienter med tung immunosuppressiv terapi. Vid tveksamhet hänvisas till den läkare som sköter patienten.

Vaccinet bör inte heller ges till en gravid kvinna, se vidare sidan 25.

Immunitet mot rubella

Genomgången naturlig rubellainfektion och vistelse i en miljö med cirkulerande virus resulterar i regel i livslång immunitet. Efter vaccination i en endemisk miljö är immunitetssvaret hos en majoritet av de vaccinerade också mycket gott, med ett höggradigt och långvarigt svar redan efter en dos vaccin. Även om koncentrationen antikroppar sjunker med tiden efter vaccination, ibland till mycket låga nivåer, så räknar WHO med att det immunologiska minnet kvarstår och att exposition för rubellavirus därför kommer att utlösa ett sekundärt immunsvår (dvs. snabbt insättande). Denna slutsats får stöd av bl.a. studier i USA som visat på ett bra vaccinsvar efter en andra dos, även hos barn och ungdomar med låga eller icke-påvisbara antikroppar. WHO rekommenderar därför inte ett rutinmässigt införande av två doser rubellavaccin. Däremot finns indikation för en andra dos mässlingsvaccin och påssjukevaccin, vilket innebär att de flesta länder erbjuder två doser MPR och därmed även två doser av rubellavaccin (4). Vaccinationsskyddet mot den tredje vaccinkomponenten i MPR-vaccinet, påssjuka, är mindre höggradigt och varaktigt. Olika utbrott visar att även en fullständig vaccination ofta inte ger ett tillräckligt brett skydd mot alla olika typer av påssjukestammar som cirkulerar och för att stoppa utbrotten har därför krävts förnyad vaccination (23-25).

Vid revaccination får minst två av tre individer ett bra antikroppssvar (7), som innebär att skyddet förstärks hos den majoritet ($\geq 95\%$) som fått ett skydd redan efter sin första vaccindos och "en andra chans" för det fåtal ($< 5\%$) som inte svarade på den första vaccindosen.

Vid långtidsuppföljning kvarstår sedan mätbara rubellaantikroppar hos majoriteten, men hos en liten andel av de vaccinerade på mycket låga nivåer (26-28). Rimligen kommer minnesceller trots detta att reagera vid en eventuell exposition med "vilt" rubellavirus och utlösa ett snabbt antikroppssvar, även om det inte finns studier som påvisat ett långsiktigt skydd mot viremi, och därmed även mot fosterinfektion, om den exponerade är en gravid kvinna.

Hos det fåtal kvinnor som, trots två omvaccinationer, fortfarande uppvisar endast låg eller ingen antikroppsaktivitet, bedöms vidare vaccinationer inte meningsfulla. De är sannolikt skyddade, men bör för säkerhets skull följas vid eventuell exposition under graviditet (7, 10, 29). Se vidare avsnittet om exposition för rubellaliknande sjukdom under de första 16 veckorna av graviditeten på sidan 28.

Vaccinationerna måste nå en tillräckligt stor del av befolkningen för att hindra inhemsk spridning av rubella, och därmed skydda ovaccinerade, s.k. flockimmunitet. I ett sådant samhälle skyddas även individer som av medicinska skäl inte kan vaccineras (4, 7). Eftersom rubella är mindre smittsamt än mässling räcker det med en något lägre vaccinationstäckning för att uppnå flockimmunitet, men minst 80–85 procent av hela befolkningen bör vara immun för att flockimmunitet ska uppnås (7). Man kan räkna med att om flockimmunitet uppnås mot mässling så är den sannolikt mycket god även för rubella.

Så länge som rubellasmitta finns kvar i stora delar av världen, t.ex. i många länder i Europa och i större utsträckning i länder som är vanliga turistmål för svenskar, räcker det dock inte med flockimmunitet inom landet. Varje kvinna behöver ett gott skydd redan före en graviditet och över hela den fertila åldern.

Det är tveklöst så att specifika rubellaantikroppar korrelerar till skydd, men det har inte gått att bestämma exakt vilken typ och koncentration av antikropp som med absolut säkerhet utgör ett skydd.

Rubellaimmunitet kan som regel fastställas med hjälp av en laboratorieparameter: antikroppsanalyser som är inställda mot en internationell WHO-standard och lämpade för storskalig användning. Gränsen 10 IU (internationella enheter) används som positiv/negativ *cut-off* för påvisande av rubella IgG-antikroppar och antikroppar över denna gräns skyddar de allra flesta och utgör en hörnsten såväl vid bedömning av populationsimmunitet som vid ställningstagande till handläggning i enskilda fall (7, 30).

Trots att detta i stort sett fungerar mycket bra, måste man vara medveten om vissa ofullkomligheter. Viss variation i uppnådda IU-värden noteras mellan analyser med olika kommersiella testmetoder. En jämförelse mellan två värden blir mest rättvisande med resultat erhållna med samma analysmetod. Det finns också enstaka individer för vilka immunitetsstatus inte säkert speglas av denna enda parameter. Fullgod immunitet kan saknas trots aktivitet strax ovan gränsvärdet 10 IU och omvänt kan individer med aktivitet under gränsen fortfarande vara skyddade (30), beroende på individuella olikheter i det komplexa immunförsvaret. Neutraliserande antikroppar eller parametrar för cellulär immunitet kan hos en del, men inte alla fall, ge ytterligare information (7).

Räcker två doser?

Återkommande exposition för rubellasmitta förstärker således immuniteten om den är i avtagande. I miljöer där effektiva vaccinationsprogram har gjort att rubella under de senaste decennierna inte längre cirkulerar – som i Sverige och Finland – erhålls inte denna naturliga boostereffekt och risken finns att koncentrationen av antikroppar hos vaccinerade avtar snabbare med tiden (7, 26, 27). Om två doser i en sådan miljö leder till livslång immunitet mot rubella, alternativt skydd under hela kvinnans fertila period, är ännu inte känt och kräver fortsatta undersökningar (28, 31). Hittills har importerad smitta inte gett upphov till spridning eller genombrottsinfektioner hos vaccinerade. Ännu har dock en stor del av befolkningen över 30–35 år hel eller delvis ”naturlig” immunitet (28).

Reinfektion (genombrottsinfektion) vid exposition är sällsynt hos en naturligt immun individ, men förekommer hos vaccinerade individer. Under senare år har rapporterats om utbrott av påssjuka, också bland individer som har uppgift om två tidigare vaccinationsdoser (23–25, 32). Reinfektioner har rapporterats för mässling (33) och i mindre utsträckning även för rubella (34). Dessa uppgifter kommer från länder som ännu har en viss spridning av de tre infektionerna, där den naturliga smittan kan ha en boostereffekt på en eventuellt avtagande vaccinimmunitet.

Vissa uppgifter om rubella är svårvärderade eftersom nödvändig laboratorieverifikation saknas. Vid större europeiska rubella- och mässlingutbrott i mottagliga subpopulationer, där övriga grupper till största delen är vaccinerade, har genombrottsinfektioner – främst med mässling, men även med rubella – inträffat hos individer som bara har erhållit en dos vaccin (7, 33–35), se vidare avsnittet om reinfektioner på sidan 29.

Genombrottsinfektion för rubella leder dock sällan till kliniska symtom och det finns beskrivet endast ett fåtal fall av reinfektion förknippade med en klinisk rubellabild (7). I ett väldokumenterat rubellautbrott i Österrike hade 10 procent av de insjuknade (23 av 230) tidigare fått en dos rubellavaccin, men ingen två doser (tvådosprogrammet hade startats bara 15 år tidigare) (35).

Värdefulla uppföljningsdata föreligger från Finland av individer som MPR-vaccinerats 1982 vid 14–18 månaders och 6 års ålder. En uppföljning av antikropps nivåerna efter 25 år visar avtagande aktivitet. Det finns ännu påvisbar rubellaaktivitet hos alla men, i likhet med de unga gravida i Stockholm, på en mycket låg nivå (4–10 IU) hos 20 procent (27). Däremot saknade en nästan lika stor andel någon påvisbar aktivitet mot mässling. En begränsad studie av effekten av en tredje dos till 20-åringar pågår och, om behov uppstår, har man under tiden beredskap för en tredje dos vaccin (36).

I Sverige har immuniseringsschemat inte följt samma tidsintervall som i Finland; den andra dosen har under perioden 1982–2011 getts först vid 12 års ålder. Finska studieresultat är därför inte direkt överförbara på svenska förhållanden.

Passivt skydd hos spädbarn

Den lägre antikropsaktiviteten hos gravida kvinnor, som endast har vaccin-immunitet, kommer att påverka varaktigheten av det passiva skydd som spädbarnet har fått från modern. I en svensk undersökning studerades avklingande immunitet hos barn till gravida kvinnor födda 1982–1984 (vaccininducerad immunitet) jämfört med kvinnor födda före 1961 (naturlig immunitet). Barn till mödrar med naturligt inducerad immunitet beräknas i genomsnitt ha en överförd immunitet fram till sex månaders ålder, men enligt studien avklingade antikroppshalterna mot rubella 1,5–2 månader tidigare hos barn till mödrar med vaccininducerad immunitet (37, 38). Det innebär i båda fallen flera månader utan passivt skydd av mödraantikroppar fram till dess att vaccination kan ges till barnet, se även avsnittet ovan på sidan 11 om vaccinsvar och biverkningar.

Rubella utanför Sverige

Rubella cirkulerar ännu i många delar av världen. År 2009 anmäldes till WHO och EUVAC.NET 121 378 fall, varav 11 623 fall i Europa.

Tabell 1. Antal fall av rubella enligt rapportering till WHO och EUVAC

Region	2009	2008	2007	2006	2005	2003	2001
Afrika	17 422	16 297	3 993	2 457	2 868	4 835	1 572
Amerika	18	4 408	13 243	2 990	5 296	1 203	24 614
Östra Medelhavet	2 030	2 363	12 071	3 685	14 967	510	1 328
Europa	11 623	23 912	67 927	193 923	206 359	304 390	800 469
Sydostasien	17 208	7 355	14 073	4 088	9 834	1 481	983
Västra Stilla Havet	73 077	126 487	85 194	42 912	28 659	5 002	7 366
Totalt	121 378	180 822	196 501	250 055	267 983	317 421	836 332

Under tidsperioden 2000–2007 anmäldes 109 fall av kongenital rubella till EUVAC.NET. Även om siffrorna, som innefattar fall utan laboratoriebekräftelse, är osäkra p.g.a. såväl över- som underrapportering, framgår det klart att rubellasmitta fortfarande är vanlig, även i länder nära Sverige.

Antalet rapporterade fall av både rubella och mässling har minskat, framför allt beroende på den stora minskningen i Amerika, se tabell 1. Vaccinationstäckningen ökar också globalt, se figur 2. En sedan länge bristande vaccinationstäckning i många länder, även inom Europa, har dock ackumulerat ett stort antal mottagliga individer i många åldersgrupper, vilket resulterat i flera europeiska utbrott av bl.a. rubella i Bulgarien, Irland, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Storbritannien och Österrike (34).

Mässling är lättare att känna igen och rapporterad mässling kan därför användas som en bra indikator på MPR-vaccinationstäckning i Europa. De senaste fem åren har mässlingsutbrott rapporterats från Bulgarien, Rumänien, Tyskland, Storbritannien, Schweiz, Italien och inte minst Frankrike. Så-

väl år 2010 som 2011 rapporterades fler än 30 000 fall och utbrott pågår i Ukraina och närliggande västra områden; redan i mitten av mars 2012 rapporterades 5 500 därifrån. Utbrott har rapporterats i 14 av 29 länder som rapporterar till ECDC (33).

Vaccinationstäckningen kan också vara ojämn inom ett land, med grupper av individer som saknar immunitet, trots att det i genomsnitt ser bra ut på nationell nivå. Det gäller inte bara papperslösa oregistrerade invånare och andra migranter, som aldrig erbjudits vaccination, utan även individer eller subpopulationer som av olika skäl ställt sig avvisande till MPR-vaccination eller inte nåtts av pågående vaccinationsprogram.

Inom Europa är det bara de nordiska länderna som sedan 1980-talet inte längre har endemisk rubella. Läget är således inte under kontroll i länder med otillräcklig vaccinationstäckning, bl.a. Italien, Österrike, Frankrike och i södra Tyskland. Detsamma gäller i länder med nyligen påbörjade vaccinationsprogram, där rubella fortfarande cirkulerar i hög utsträckning, t.ex. Polen, Rumänien och flera av de forna Sovjetrepublikerna. De baltiska länderna har hunnit längre. Andra länder, som t.ex. Storbritannien med tidvis lokalt låg vaccinationstäckning, rapporterar både inhemsk och importerad smitta hos ovaccinerade individer (39). Även länder med hittills relativt få rapporterade fall har avsevärda luckor i immunitetsläget och riskerar därmed större utbrott (40).

I Nordamerika har vaccinationsprogrammen haft stor framgång, liksom massvaccinationskampanjer i Latinamerika och varken mässling eller rubella finns där längre endemiskt (1). Vid eventuella utbrott identifieras fallen snabbt och ovaccinerade i omgivningen vaccineras. Aktiv bevakning pågår t.ex. vid stora evenemang med talrik internationell publik (1). Vid mässlingsutbrott har det nästan uteslutande varit import från andra delar av världen, inklusive Europa.

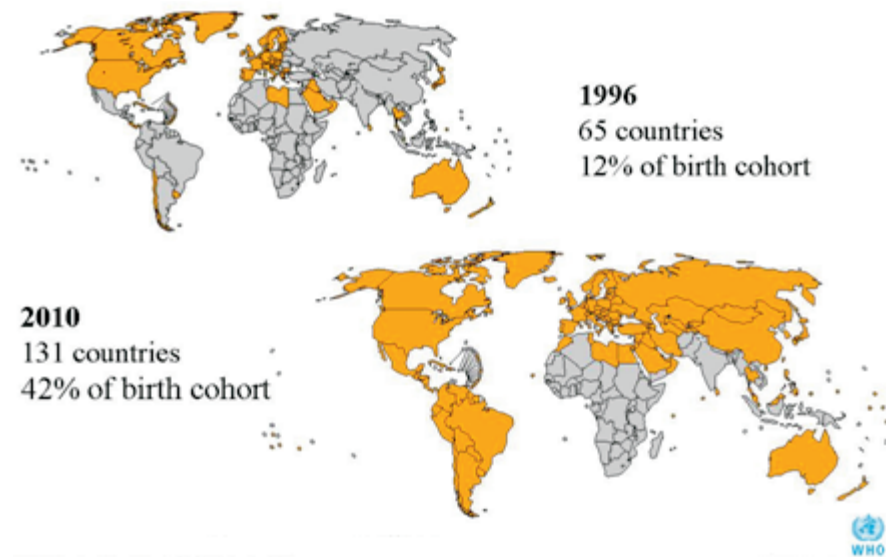
Rubella cirkulerar alltså nu, liksom tidigare, i många delar av världen. I delar av Europa är vaccination nyligen införd, men majoriteten av länder i Afrika och i Sydostasien har ännu inte infört allmänna vaccinationsprogram mot rubella, se figur 2. WHO beräknar att det totalt i världen föddes fler än 110 000 barn med kongenitalt rubellasyndrom år 2008, vilket gör att rubella fortfarande är en av de största orsakerna till sådana fosterskador som hade kunnat förhindras (5, 41). WHO har nu angett som mål att eliminera rubella globalt (42). Massiva vaccinprogram är planerade för Indien med finansiering av GAVI¹ och förhoppningen är att kunna införa vaccination mot rubella i Sydostasien fram till 2020 (5, 42). Detta ska ske genom att kombinationsvaccin MR eller MPR används i stället för monovalent vaccin mot mässling, i det pågående initiativet att utrota mässling globalt. Första delmålet är nu att eliminera mässling och rubella i Europa och östra Medelhavsregionen fram till 2015 (det tidigare målet 2010 uppnåddes inte) (6). Samtliga europeiska länder har förbundit sig att framgent säkerställa hög vaccinationstäckning. Dessutom annonserade Danmark alldeles nyligen att de er-

¹ GAVI-alliansen, tidigare kallad Global Alliance for Vaccines and Immunisation, är en global partnerskapsorganisation, med bl.a. WHO, Unicef, Världsbanken och Bill & Melinda Gates Foundation, med fokus på ökad vaccinationstillgång för barn i låginkomstländer (www.GAVI.org). GAVI garanterar finansiering av alla kostnader för catch-up vaccinationer för europeiska länder i behov av stöd, dvs. enligt samma modell som i Amerika, (PAHO, Pan American Health Organization, ingår i FN och utgör, med bas i Washington DC, bl.a. WHO:s Amerika-kontor.)

bjuder gratis MPR-vaccination av vuxna 18–38 år som inte haft sjukdom eller blivit vaccinerade tidigare (43).

Om tillräcklig rubellavaccinationstäckning inte kan upprätthållas finns risk för en paradoxal ökning av kongenital rubella (4, 44). WHO bedömer risken som mindre än effekten av uteblivna vaccinationsprogram, men GAVI kommer inte att stödja länder som inte anser sig att klara en vaccinationstäckning om minst 80 procent.

Figur 2. Länder med rubellavaccin i sina vaccinationsprogram 2010.



Källa: WHO (45)

Immunitetsläget i Sverige

I Sverige är vaccinationstäckningen för rubella mycket god med 96,4 procent vaccinerade med en dos MPR 2010 och 95,1 procent hade 2010/2011 fått också en andra dos MPR-vaccin.

Tabell 2. Barn vaccinerade med en dos mot mässling påssjuka och röda hund, vaccinationsstatus vid två års ålder för barn födda 2003–2008.

Rapportmånad	jan 2006	jan 2007	jan 2008	jan 2009	jan 2010	jan 2011
Barn födda	2003	2004	2005	2006	2007	2008
	95,4 %	96,2 %	96,2 %	96,7 %	96,5 %	96,4 %

Källa: Smittskyddsinstitutet, Vaccinationsrapport BVC 2011

Tabell 3. Barn vaccinerade mot mässling, påssjuka och röda hund, vaccinationsstatistik från skolhälsovården 2008–2010, elever i årskurs 6.

	2007/2008	2008/2009	2009/2010	2010/2011
Två doser	94,4 %	94,9 %	94,4 %	95,1 %
En dos	4,1 %	3,7 %	3,9 %	3,3 %
Ingen dos	0,4 %	0,4 %	0,5 %	0,6 %
Uppgift saknas	1,1 %	1,0 %	1,1 %	1,0 %

Källa: Smittskyddsinstitutet, Vaccinationsstatistik från skolhälsovården 2010/11

Dessa siffror är riksgenomsnitt. I delar av befolkningen finns en lägre anslutning till vaccinationsprogrammet, men flockimmunitet har förhindrat cirkulation av rubella i Sverige sedan slutet av 1980-talet (12, 46). Denna höga vaccinationstäckning till trots ackumuleras ett antal mottagliga individer, som vid exposition löper en mycket stor risk för insjuknande. Det är önskvärt att rutiner finns för att, särskilt vid lokala utbrott, utan dröjsmål erbjuda dem vaccination.

Samtidigt finns risk för exposition av rubellamottagliga individer som reser till områden där rubellasmitta fortfarande finns och enstaka rubellafall har rapporteras. Ett fåtal sådana fall har rapporterats (46). Sekundärfall har inträffat, men de har inte orsakat vidare spridning. Även om det endast rör sig om några importerade fall, kan det få mycket allvarliga konsekvenser; en av de drabbade smittades år 2010 med rubella under tidig graviditet i samband med ett besök i sitt tidigare hemland och födde sen i Sverige ett barn med svår kongenital rubella.

Immunitetsläget undersöks i ett tvärsnitt av Sveriges befolkning med ungefär tio års intervall. Enligt 1997 års immunitetsprövning var förekomsten av antikroppar mot rubella mycket hög ($\geq 95\%$), förutom i åldersgrupperna

9–11 månader, 8–9 år och 10–11 år, där endast cirka 80 procent hade påvisbara antikroppar på skyddande nivå (31).

En ny seroimmunitetsundersökning gjordes 2007 på två grupper ungdomar i åldern 14–16 år. Den ena gruppen var vaccinerad enligt det svenska ordinarie schemat och i den andra gruppen fanns utlandsfödda ungdomar, som varit i Sverige under högst ett år (47). Antikroppsstatus mot rubella var i bägge grupperna mycket tillfredsställande, med något högre antikropps-nivå hos de utlandsfödda (utsatta för naturlig smitta i hemlandet?). Ett mycket stort oanalyserat bortfall (>70 %) gör dock resultaten svårbedömda.

Gravida kvinnor i Stockholm och Göteborg

Immunitetsläget har sedan 1969 följts i södra Stockholmsområdet, där det finns ett välfungerande program för vaccination av nyförlösta kvinnor, vilket startade 1975.

Tabell 4. Rubella antikroppsaktivitet – gravida kvinnor i Stockholm 2004–2006

	Antal kvinnor	Antikropps-nivåer	
		< 5 IU	< 10 IU
Alla undersökta kvinnor			
med fullständigt födelsenummer	40 496	2,0 %	4,0 %
med reservnummer	1 141	6,7 %	10,3 %
Totalt	41 637	2,2 %	4,2 %
Svenskfödda kvinnor			
<i>Förstföderskor</i>	12 975	2,0 %	3,9 %
födda till och med 1980*	10 341	1,9 %	2,7 %
födda 1982 eller senare	1 600	2,6 %	8,7 %
<i>Omföderskor</i>	12 367	0,6 %	1,6 %
födda till och med 1980*	11 654	0,6 %	1,4 %
födda 1982 eller senare	270	1,9 %	5,2 %
Totalt	25 342	1,3 %	2,7 %
Kvinnor födda utanför Norden (med födelsenummer)			
<i>Förstföderskor</i>	3 606	6,1 %	9,0 %
<i>Omföderskor</i>	4 414	2,6 %	6,6 %
Totalt	8 020	4,2 %	7,7 %

*Födda under 1981 är exkluderade pga. osäker vaccinationsanslutning.

Källa: M. Kakoulidou et al (2010) Vaccine (28)

Enligt undersökningen saknade således 2,2 procent av kvinnorna antikroppar mot rubella och totalt 4,2 procent uppvisade mindre än 10 IU (28).

Som en följd av en hög vaccinationsanslutning är det *allmänna* immunitetsläget alltså gott, se tabell 2 och 3.

Vid en närmare analys av olika åldrar och ursprung visade det sig dock att en andel av de gravida kvinnorna i betydligt högre grad var mottagliga eller hade tveksam rubellaimmunitet (< 10 IU):

- 10,3 procent av kvinnor som var flyktingar eller nyanlända med reservnummer

- 7,7 procent av kvinnor födda utanför Norden
 - Speciellt förstföderskorna: 9,0 procent av dem hade < 10 IU.
 - Mottagligheten kan vara avsevärt högre i vissa subpopulationer eftersom många utlandsfödda kvinnor sannolikt har vistats länge i landet och därför redan som barn blivit MPR-vaccinerade i Sverige, vilket stämmer väl med internationella erfarenheter (40, 48).

Som framgår ovan av tabell 4 sågs en högre andel (8,7 procent) med låg koncentration rubellaantikroppar (< 10 IU) också bland unga förstföderskor födda i Sverige 1982 eller senare, då barnvaccination med MPR införts, dvs. bland individer som inte exponerats för naturlig rubella, utan endast hade vaccininducerad immunitet. Antikropps nivåerna i hela gruppen med gravida födda efter 1982 var betydligt lägre än hos de som var födda före 1980 (medianvärde 39 IU för kvinnor födda 1982 eller senare, jämfört med 79 IU för kvinnor födda före 1980).

Bland svenskfödda kvinnor, som med stor sannolikhet kan antas ha erbjudits vaccination enligt det svenska schemat, var mottagligheten bland omföderskorna lägre än bland förstföderskorna, vilket sannolikt är en effekt av vaccination efter tidigare förlossning.

Gravida kvinnor i övriga landet

Immunitetsläget över landet kan variera beroende på vaccinationstäckning av MPR-dos 1 och 2, samt omfattningen av vaccination av nyförlösta.

Infpreg² skickade år 2007 en enkät till landets sambandsbarnmorskor och mödrahälsovårdsöverläkare, två år efter införandet av allmän infektionsscreening mot hiv, hepatit B och syfilis (SOSFS 2004:13). Resultatet visade följsamhet till föreskriften, men att, liksom i tidigare enkäter (49), indikationerna för rubellascreening inte var enhetliga över landet.

Tabell 5. Omfattning av screening vid 27 mödravårdcentraler, MVC

Kvinnor som omfattas av screening	Antal MVC
Samtliga gravida	10
Vid första graviditet (inkl. invandrarkvinnor)	5
Vid första graviditet (inkl. invandrarkvinnor) samt ej immuna omföderskor	5
Ej vaccinerade och invandrarkvinnor	2
Födda före 1965 och invandrarkvinnor	2
Invandrarkvinnor	2
Invandrarkvinnor vid första graviditet i Sverige	1

Källa: Enkät till sambandsbarnmorskor och mödrahälsovårdsöverläkare, Marie Sjödin et al., INFREG 2007

Samtliga gravida screenades i 10 av de 27 mödravårdsområden som svarade på enkäten och i ytterligare 10 testades alla vid den första graviditeten. Invandrarkvinnor erbjuds immunitetsprovning för rubella i alla 27 områden, åtminstone under den första graviditeten i Sverige.

² Infpreg är ett kunskapscentrum för infektioner under graviditet. Internetbaserad kunskap nås på www.infpreg.se

Av enkäten framgick inte huruvida det skett någon kvalitetssäkring av rutinerna, inklusive bortfallsanalys avseende erbjudande om rubellascreening, respektive erbjudande om postpartumvaccination.

Uppgifter om omfattningen av postpartumvaccination föreligger även från Göteborg (L. Ladfors, personlig kontakt 2011) med screeningsprogram för samtliga gravida. År 2010 screenades 11 038 kvinnor mot rubella och 660 (6 %) vaccinerades. Uppgifterna inte är direkt jämförbara med data från Stockholm, men andelen vaccinerade är av samma storleksordning som andelen mottagliga i Stockholmsområdet.

Rubellavaccination före graviditet

Vaccination av barn och ungdomar

En bibehållen god rubellaimmunitet i Sverige förutsätter en fortsatt hög vaccinationstäckning vid 12–18 månaders respektive 6–8 års ålder.

Ungdomar som inte har vaccinerats alls eller enbart fått en dos ska erbjudas kompletterande vaccination, i första hand genom elevhälsovården, innan de lämnar skolan vid 18 års ålder (SOSFS 2006:22). Detta kommer troligen att bli ett lagkrav enligt den regeringsproposition (2011/12:123), som har sin grund i utredningen Ny ordning för nationella vaccinationsprogram (SOU 2010:39).

Speciell vikt bör läggas vid att nå ungdomar av utländsk härkomst (utanför Norden) och ungdomar som inte har vaccinerats av olika skäl (om medicinsk kontraindikation inte föreligger). Det föreligger ingen uppgift om i vilken utsträckning elever idag nås av *catch up*-vaccination inom ramen för elevhälsan. Enligt regeringspropositionen ska ett hälsodataregister upprättas som bl.a. ska möjliggöra uppföljningen av vaccination i olika åldersgrupper.

Kvinnor som inte har vaccinerats eller endast fått en MPR-dos

Det finns goda skäl för vården att ta alla tillfällen i akt för att rekommendera MPR-vaccination av samtliga kvinnor i fertil ålder, som inte är gravida eller har annan kontraindikation, utom de som (enligt tillförlitlig uppgift) har fått två doser MPR-vaccin eller har dokumentation om rubellaimmunitet. Immunitetsundersökning behöver inte föregå MPR-vaccination.

Vaccinationen skyddar först 2–3 veckor efter vaccinationstillfället och ger alltså inget skydd för den som redan har smittats när vaccinet ges (50, 51).

Det kan finnas anledning att se över rutinerna och utarbeta informationsmaterial, t.ex. vid preventivmedelsrådgivning, cervixcancerscreening och i samband med rådgivning inför resa utanför Norden för kvinnor i fertil ålder.

Inför provrörsbefruktning eller liknande åtgärder bör immunitetsbedömning avseende rubella ingå i utredningen, och icke-immuna kvinnor bör erbjudas vaccination före den planerade graviditeten. I Sverige genomfördes år 2008 ca 13 000 behandlingar för in vitro-fertilisering (52).

Det finns inga rubellaimmunitetsdata tillgängliga hos kvinnor som genomgår abort (ca 40 000 per år), men det skulle kunna vara ett tillfälle att erbjuda MPR-vaccination.

Inte minst angeläget är att vårdgivare tar ställning till vårdpersonalens behov av skydd mot mässling, påssjuka och röda hund, i enlighet med Arbetsmiljöverkets föreskrifter (AFS 2005:1) om mikrobiologiska arbetsmiljö-

risker – smitta toxinpåverkan, överkänslighet³. Det är nödvändigt för personalens egen skull, men även för att minimera risken för smittspridning från personal till immunedsatta eller andra ömtåliga patientgrupper.

Viktigast är att nå individer som inte har vaccinerats tidigare; invandrade kvinnor i fertil ålder från länder utanför Norden utan fungerande vaccinationsprogram. Mottagliga kvinnor bland dessa löper ökad risk att utsättas för smitta, t.ex. vid besök i sitt forna hemland eller av landsmän som kommer till Sverige.

De som inte vet om de har fått två doser MPR-vaccin, erbjuds vaccination vid den första hälsokontrollen eller vid annan kontakt med sjuk- och hälsovården i Sverige. Undantag är gravida kvinnor, som istället immunitetstestas för rubella (om detta inte redan har gjorts av mödrahälsovården). Detta förutsätter bland annat fungerande rutiner med tydliga anvisningar för var MPR-vaccination kan erbjudas, samt för hur den ska finansieras. Sedan den 1 april 2012 är detta nu rutin i Danmark (43), inkluderande avgiftsfri vaccination.

Det finns ett behov av lättförståelig och lättillgänglig information, gärna illustrerad, om att vaccinationen erbjuds för att skydda kvinnan själv från sjukdom och för att hindra att kommande barn får skador av rubella. Det skulle vara en fördel om erbjudandet och rekommendationerna inte enbart omfattar kvinnan, utan hela familjen.

Information och anvisningar om var vaccination kan erhållas är möjlig att sprida på internet och inom ramen för hälsoundersökningen av migranter, via husläkarmottagningar i invandrartäta områden, och som ovan nämnts, via resevaccinationsmottagningar och i samband med exempelvis preventivmedelsrådgivning, cervixcancerscreening, abortverksamhet, svenskundervisning för invandrare samt vid anställning inom vård och omsorg.

³ AFS 2005:1 är föremål för revision utifrån EU-rådets direktiv 2010/32/EU om genomförande av det ramavtal om förebyggande av stick- och skärskador inom hälso- och sjukvården som ingåtts i Hospem och Epsu (EUT L 134, 1.6.2010, s. 66 Celex 32010L0032).

Kongenital rubella

Rubella var ingen fruktad sjukdom förrän 1941, då Gregg och medarbetare upptäckte sambandet mellan rubella och utvecklingen av vissa fosterskador (53).

I Sverige är rubella en anmälningspliktig sjukdom och laboratoriediagnostik finns allmänt tillgänglig. Från mitten av 1980-talet till år 2011 rapporterades inga fall av kongenitalt rubellasyndrom. Det har medfört att risken för rubellaskador inte längre ingår i det allmänna medvetandet. Mamman till det senaste fallet i Sverige var en invandrad kvinna. Hon smittades under graviditeten vid ett besök i sitt tidigare hemland och hade dessförinnan vistats i Sverige i fem år utan att nås av något erbjudande om hälsokontroll av nyinflyttad med tillhörande vaccinattion.

Ett fortsatt aktivt erbjudande om hälsoundersökning är således angeläget, liksom att undersökning av kongenital rubella alltid bör övervägas i en utredning av barn med

- nyupptäckt sensorineuronal hörselskada av okänd genes
- katarakt – oklar retinal pigmentering eller oklara chorioretinala lesioner
- medfött hjärtfel förenligt med kongenital rubella, särskilt i kombination med hörselskada.

Medfödda hörselskador bland barn är i Sverige dessbättre få. Ögonskador förenliga med infektion under fosterlivet är än mer sällsynta (Teär-Fahnehjelm K, överläkare, S:t Eriks ögonsjukhus, personlig kontakt 2011). Hörselskador uppskattas omfatta cirka 3 promille av varje årskohort (Karl-torp E, sektionschef, Karolinska Universitetssjukhuset, personlig kontakt). De handhas på ett litet antal kliniker (en till två per län).

Det finns ett behov av uppföljning hos berörda kliniker genom aktiv förfrågan om resultat och antal testade, kanske kvartalsvis. Programmet behöver också samordnas med diagnostik av och rapportering av kongenital CMV vid sensorineuroal hörselskada hos barn.

Risk för kongenital rubella

Vid primär infektion hos modern

En fosterskada kan följa efter såväl klinisk som subklinisk primärinfektion hos modern. Långtidsuppföljningar av barn till mottagliga gravida kvinnor, som under graviditetens första hälft har haft infektion med ”vilt” rubellavirus för första gången (primär rubella), bekräftar och förstärker tidigare uppgifter om mycket hög risk för allvarlig fosterskada (7-9).

- Graviditetsvecka 1–10: cirka 90 procent risk för fosterinfektion och cirka 80–90 procent risk för multiorganskada hos de infekterade (hjärta-kärl, ögon, hörsel, hjärna)

- Graviditetsvecka 11–16: successivt avtagande risk, från vecka 13 cirka 30 procent risk, för främst neurosensoriell hörselskada, ibland uppenbar först vid ett eller några års ålder.
- Graviditetsvecka 17–18: mycket låg risk
- Graviditetsvecka 19– : knappast mätbar risk.

Den vanligaste skadan vid kongenital rubella berör hörseln. Linsgrumling och hörselskada upptäcks ofta någon tid efter födseln, ibland först i samband med 4-årskontrollen inom den förebyggande barnhälsovården.

Vid reinfektion hos modern

Risken för reinfektion i samband med avklingande vaccinationsskydd är inte känd, men reinfektioner har hittills varit ett sällsynt problem, eftersom expositionen för rubella har minskat som en följd av att anslutningen till barnvaccinationsprogrammet är hög. Risken finns dock och kan om det inträffar hos en gravid kvinna orsaka kongenital rubella i enstaka fall, vilket illustreras av tre fall rapporterade i Storbritannien 1996–2011⁴.

Reinfektion kan dock ske i enstaka fall, efter det att en gravid kvinna med tidigare erfarenhet av rubella – dvs. som tidigare haft rubella eller blivit rubellavaccinerad – har exponerats för en ”vild rubellastam”.

- Den leder vanligen till subklinisk infektion, i enstaka fall har symptom beskrivits.
- Den är ovanlig vid naturlig immunitet och fosterskador är då sällsynta (7-10).
- Den kan orsaka viremisk spridning vid genombrott i vaccinimmunitet. Fosterinfektion har iakttagits, speciellt när vaccinerade gravida kvinnor utsätts för höggradig exposition exempelvis från egna barn (54, 55). Fosterskador kan då förekomma, men risken har beräknats vara avsevärt lägre än vid primär rubella (< 10 %, sannolikt < 5–8 %) (7, 10, 55). Rapporterade fall finns (54-57), bl.a. en kvinna som var vaccinerad tre gånger med mycket lågt antikroppssvar.

Vid vaccininducerad infektion hos modern

- Vaccinvirus kan överföras från en gravid kvinna till fostret i låg frekvens (ca 3 %) (1, 7, 8, 15, 29).
- Teratogen effekt av rubellavaccin har inte beskrivits. Observationsmaterialet omfattar 680 fall av oavsiktlig vaccination under graviditet (4, 7, 29) samt rapporter från massvaccinationskampanjer: i bl.a. Brasilien, Costa Rica och Iran; sammanlagt nästan 3 000 mottagliga gravida vars barn har följts (1, 8, 15, 58-60).
- Om vaccination skett av en kvinna som inte visste om att hon var gravid, behöver avbrytande av graviditeten inte övervägas (4, 8, 10, 60), men barnet följs kliniskt och serologiskt under nyföddhetsperioden.

⁴ Data ur rutinmässig månadsvis rapportering i Storbritannien, genom förfrågan till landets barnkliniker (P. Tooley personlig kontakt).

Graviditet betraktas dock fortfarande som kontraindikation och att graviditet inte påbörjas förrän en månad efter vaccination.

Immunitetsundersökning behöver inte föregå MPR-vaccination.

Diagnostik av kongenital rubella

Kongenital rubella diagnostiseras

- hos spädbarn 0–3 mån genom analys av
 - rubellaspecifik **IgM/IgG**-aktivitet i serum (4, 8, 9, 29)
 - **virus-RNA** i flertal kroppsvätskor (nasofarynxsekret, urin, likvor) (8, 9, 29), skadade barn kan utsöndra virus 6–12 månader, eller längre tid, vid svåra skador.

Om rubella IgM och/eller virus påvisas är diagnosen kongenital rubella säkrad. IgM-aktivitet kvarstår som regel minst tre månader, men kan hos några – speciellt barn med svåra skador – återfinnas upp till 12–18 månaders ålder. Frånvaro av såväl rubella IgM som IgG gör diagnosen osannolik.

Om endast rubella IgG är positiv och misstanke om kongenital rubella kvarstår rekommenderas, oavsett negativ utfall av IgM-analys, att nytt serumprov tas på barnet efter 9–12 månader för bestämning av rubellaspecifik IgG-/IgM-aktivitet. Hos 95 procent av barn med kongenital rubella finns rubella IgG kvar när passivt tillförda antikroppar från modern avklingat.

- hos symtomatiskt barn från 9–12 mån ålder fram till tidpunkten för MPR-vaccination
 - påvisande av rubellaspecifik **IgG** ger diagnos.

Efter det att barnet vaccinerats med MPR går diagnosen vanligen inte att verifiera. Det finns inga uppgifter som stöder att rubella-RNA analys av PKU-lapp är användbart för rubelladiagnostik.

Virus kan dock finnas kvar i linsmaterial under många år. Vid eventuell kataraktoperation bör därför linsaspirat sändas för analys av rubella-RNA om misstanke på kongenital rubella finns, men inte är klarlagd (29).

Diagnostik av rubella hos en gravid kvinna

Det finns inte någon för rubella ”typisk klinik” utan laboratoriediagnostik krävs för diagnos. Således bör provtagning erbjudas till

- alla kvinnor med akut exantemsjukdom under graviditet, oberoende av tidigare vaccinationsanamnes
- tidigt gravida kvinnor, som är mottagliga för rubella (kvinnor som inte fått två doser MPR, eller som har rubellaantikroppar < 10 IU i blodprov taget innan någon i omgivningen insjuknat), om de exponeras inomhus för akut exantemsjukdom.

Efter den första provtagningen följs kvinnan upp tills man vet om det misstänkta smittotillfället medförde en rubellainfektion (klinisk eller subklinisk)

eller inte. Se vidare under avsnittet om exposition för rubella under de första 16 veckorna av graviditeten på sidan 28.

Diagnostiska överväganden vid akut exantemsjukdom gäller i första hand rubella, men bör även inbegripa differentialdiagnoser som mässling, parvovirus B19 och enterovirus. Laboratorieutredningen kan behöva omfatta differentiering mellan primär och sekundär rubellainfektion, vilket kräver specialdiagnostik.

Analys av rubellavirus-RNA och aviditetstest utförs på referenslaboratorium.

Vid pågående rubellaliknande sjukdom

Rubelladiagnostik utförs enligt ovan vid varje fall av akut exantemsjukdom med insjuknande under graviditetens 16 första veckor. Detta gäller oavsett eventuell uppgift om immunitet eller tidigare vaccination mot rubella. Med hänsyn till en inkubationstid för rubella på cirka två veckor, betyder det smitta under graviditetens 14 första veckor.

Samråd mellan klinik och laboratorium är väsentlig för korrekt handläggning.

- Blodprov (ca 10 ml venblod utan tillsats) tas omgående. Provet sänds till kliniskt-virologiskt laboratorium med erfarenhet av serologisk diagnostik av rubellainfektion.
- Om det går att spåra ett frysbevarat prov, taget tidigare under aktuell eller tidigare graviditet för infektionsscreening, testas detta samtidigt.
- Om patienten söker inom fyra dagar efter insjuknande tas även svalg- eller nasofarynxprov för virusanalys.

Tillsammans med proven insänds en remiss med uppgifter om patientens namn, personnummer, adress, datum för sista menstruation, hur och när eventuell smittöverföring har skett, dag för insjuknande och för provtagning, samt eventuell tidigare immunitetsbedömning. Uppgifter om rubella- eller MPR-vaccination hos kvinnan och helst även hos eventuell smittkälla bifogas. Uppgift om vilken MVC som sköter patienten behövs för att spåra eventuellt tidigare blodprov. Kontakta läkare på referenslaboratoriet för rådgivning och anvisningar om provtagning, remiss, transport och tidsåtgång för analys. Planera för uppföljande prov 5–10 dagar senare.

Diagnosen rubella är säkerställd om **rubella RNA** och/eller **rubellaspecifikt IgM** påvisas i det insända provet, och/eller om det vid jämförelse med tidigare prov kan påvisas en signifikant stegring av antikroppshalten från akut- till konvalescentserum.

Avsaknad av rubellaspecifikt IgM och oförändrad halt av IgG-antikroppar mot rubella vid jämförelse av akut- och konvalescentprov utesluter aktuell rubellainfektion och innebär istället att patienten är immun efter tidigare infektion eller vaccination. Påvisbar rubella IgG före graviditeten utgör ytterligare bevis för att aktuell rubellainfektion inte föreligger.

Om antikroppar mot rubella helt saknas, i såväl prov taget efter exposition som i sent uppföljningsprov, utesluter detta rubella. Patienten är fortfarande mottaglig och bör erbjudas vaccination efter förlossningen.

Vid exantemsjukdom som inte visar sig vara rubella utförs differentialdiagnostik för mässling, parvovirus B19, enterovirus på samma prov.

Rubella är en anmälningspliktig (2004:255) och smittspårningspliktig sjukdom (SOSFS 2004:5). Se vidare avsnittet om smittspårning på sidan 33.

Vid rubellaliknande sjukdom tidigare under graviditeten

Serologisk undersökning bör alltid utföras, även om flera veckor förflutit efter sjukdomen och även om möjligheten kan vara begränsad att verifiera diagnosen. Blodprov tas och remiss fylls i enligt ovan. Det är viktigt att uppgift om tidigare vaccination mot rubella bifogas. Om det finns ett frysbevarat prov, taget för infektionsscreening tidigare under graviditeten, testas detta samtidigt.

- Om antikroppar inte kan påvisas i serum kan rubella uteslutas.
- Om rubellaantikroppsaktivitet av IgM-klass påvisas talar detta för aktuell infektion. Närvaro av lågavida rubella IgG-antikroppar säkerställer diagnosen. Sjukdomsfallet anmäls enligt smittskyddslagen. Rådgör vid behov med smittskyddsläkaren angående smittspårning.
- Om endast rubellaantikroppar av IgG-klass kan påvisas har kvinnan haft rubella någon gång tidigare, men tidpunkten kan inte anges. Om ett tidigare serumprov, taget före insjuknandet, visar samma IgG-aktivitet har kvinnan ingen aktuell rubella. Om sådant prov inte finns att tillgå bör specialanalys med aviditetstest utföras (29). Serologisk undersökning av kontakter (smittkälla eller sekundärfall) kan också vara av värde. Tolkning av laboratedata och anamnes, inkluderande vaccinationsanamnes, diskuteras med läkare på referenslaboratoriet.

Vid exposition för rubellaliknande sjukdom under de första 16 veckorna av graviditeten

Ta reda på om patienten är vaccinerad med rubella- eller MPR-vaccin och typ av exposition (nära? långvarig? inomhus? är smittkällan vaccinerad med MPR?) och när smitta kan ha skett i förhållande till första utslaget. Vid flyktig kontakt inomhus är smittrisen låg och utomhus räknar man inte med risk för överföring.

- Om patienten har fått två doser rubella- eller MPR-vaccin eller har skriftligt besked från immunitetsundersökning för rubella är hon sannolikt inte mottaglig. Hon betraktas som immun, men uppmanas återkomma om hon trots detta skulle insjukna.
- Om ingen tidigare dokumentation om immunitet finns, och inte heller dokumentation avseende två doser rubellavaccin: blodprov tas för serologisk diagnostik med rubellaspecifik IgM och IgG. Remiss fylls i enligt ovan.

Tolkning av resultat och uppföljning

Om endast rubella IgG-aktivitet ≥ 10 IU men inte rubella IgM finns i prov taget inom fyra veckor efter exposition betraktas kvinnan som immun. Vidare uppföljning är onödig.

Om expositionen ligger mer än fyra veckor tillbaka i tiden bör kompletterande analyser (aviditetstest) utföras. Om tidigare taget, frysbevarat blodprov från screeningstest kan spåras är det av stort värde och analyseras parallellt.

Vid avsaknad av såväl rubella-IgM som rubella-IgG, eller vid $IgG \leq 10$ IU, bör kvinnan följas med förnyat blodprov, med cirka 7–10 dagars intervall till cirka fyra veckor efter eventuell exposition, såvida man inte genom provtagning på smittkällan kunnat avfärda rubelladiagnos.

Serokonversion mot rubella av klass IgM och IgG visar att patienten haft en primär rubella infektion.

Observera att fynd av rubella IgM, med eller utan IgG, inte *ensamt* kan tas som bevis för aktuell rubella. Nytt prov krävs för förnyad analys. Om stationär IgG-aktivitet påvisas utförs aviditetstest på bägge sera (29). Eventuellt tidigare frysbevarat blodprov är av stort värde för parallell analys. Resultatet diskuteras med läkare på det laboratorium som utför aviditetstestet.

Reinfektion

Vid en reinfektion hos en patient, som tidigare vaccinerats mot rubella eller haft naturliga rubella, finner man signifikant stegring av rubella-IgG, ibland till mycket hög titernivå. Rubella-IgM saknas ofta eller återfinns på låg nivå inom 4–6 veckor efter eventuell exposition.

Om patienten är tidigt gravid, före vecka 16, är det viktigt att skilja reinfektion från en primär infektion, eftersom risken för fosterinfektion och fosterpåverkan är avsevärt mindre vid reinfektion än om patienten aldrig haft rubella eller blivit vaccinerad (se ovan). Anamnesen måste noga gås igenom; har patienten pålitlig uppgift om tidigare vaccination med monovalent rubellavaccin eller MPR, har patienten immunitetsundersökts och med vilket resultat?

I de fall tidigare serum kan spåras analyseras det parallellt med nytagna prov. Om uppgifter saknas eller är tveksamma är vidare utredning med aviditetstest nödvändig (10, 29).

Ställningstagande till abort

Rubellavirus kan överföras till fostret under graviditetsvecka 13–16. Risken för skador är dock mindre än under tidig graviditet, men den finns, främst för hörselskador.

Vid rubellainfektion (klinisk eller primär subklinisk rubella) under de 12 första graviditetsveckorna är risken för allvarlig fosterskada stor, se ovan i avsnittet om risk för kongenital rubella. Faran för fosterskada finns, även om kvinnan infekteras kort före befruktning och den nedre tidsgränsen för riskperioden har angetts till den första dagen av den sista menstruationen. Risken minskar efter de första 12 graviditetsveckorna, men påtaglig risk för hörselskada kvarstår fram till och med vecka 16. Störst risk för multiorgan-skada föreligger vid maternell infektion under de första 10–12 veckorna.

Ingen antiviral terapi finns och risken för allvarlig fosterskada eller fosterdöd är mycket hög under tidig graviditet. Ett avbrytande av graviditeten bör därför diskuteras med föräldrarna och tillrådas vid infektion under de 12

första veckorna. Det kan ske redan efter det diagnosen säkerställts avseende kvinnans infektion, eftersom det inte är meningsfullt att invänta en diagnos avseende fostret före beslutet om avbrytande, då rubellainfektion hos ett foster inte kan säkerställas i detta skede av graviditeten, se nedan.

Ultraljud och/eller radiologisk undersökning ger viss vägledning för påtaglig organskada, men kan däremot inte påvisa hörselskada eller CNS-påverkan (61, 62).

Diagnostik av fosterinfektion med hjälp av rubella RNA-undersökning av amnionvätska och eventuellt även navelsträngsblod (rubella-RNA och rubella-IgM) kan ge vägledning om eventuell fosterinfektion. Värdet begränsas av att amniocentes bör utföras först vid sen tidpunkt för att tillräckligt mycket virus-RNA ska ha utsöndrats i amnionvätskan. Det uppnås först 7–8 veckor efter inträffad rubellainfektion, dock tidigast efter graviditetsvecka 21–22 (29). Sådan diagnostik bör därför endast erbjudas som en pusselbit vid rådgivningen till en gravid kvinna med önskan att fortsätta en graviditet med

- primär infektion vecka 13–16 då det är risk framför allt för hörselskada
- klinisk misstanke om primär rubella före vecka 16, men då utredningen inte har kunnat bringa klarhet
- reinfektion under de 12 första veckorna (jämför ovan)

Vid tolkningen av resultatet måste man vidare beakta att ett positivt utfall indikerar fosterinfektion, men inget säger om en eventuell fosterskada. Ett negativt utfall kan aldrig helt utesluta fosterinfektion.

Såväl laboratediagnostik som ultraljudsundersökning fordrar stor erfarenhet och en noggrann sammanställning med kliniska data är avgörande. Eftersom dessa frågeställningar lyckligtvis är sällsynta i Sverige fodras samråd med ett centralt referenslaboratorium med dokumenterad erfarenhet och rådgivningskompetens (10, 29, 63), se tabell 3.

Enligt gällande abortlag är det under tidig graviditet (till och med vecka 18) kvinnan som fattar beslut om abort. För att få underlag till sitt beslut bör hon vid ett rådgivningssamtal informeras om konsekvenserna av rubella under graviditeten.

Rubellainfektion som har inträffat efter vecka 16 utgör inget medicinskt skäl för abort. Fosterutvecklingen har då övergått i en ny fas som innebär att celledningen är mindre intensiv, de olika organen är färdiganlagda och en rubellainfektion under senare hälften av graviditeten blir sällan kronisk.

Profylax

Passiv profylax

Det finns fall där den rubellamottagliga kvinnan under inga förhållanden kan tänka sig genomgå abort, även om hon skulle få rubella med stor risk för skada på fostret. Det finns ingen behandling att erbjuda. Antiviral profylax existerar inte och inte heller finns det numera rubellahyperimmunglobulin tillgängligt på marknaden. Det senare alternativet fanns tidigare, men fungerade bristfälligt. Postexpositionsprofylax med hyperimmunglobulin innehållande hög rubellaantikroppsaktivitet hindrade inte infektion, även om

det gavs i hög dos (20 ml) snarast (inom 5 dagar) efter exposition. Däremot undertrycktes de kliniska symtomen och inkubationstiden förlängdes. Detta gjorde diagnostiken långdragen och rådgivningen psykologiskt svårhanterlig (64-66). Ett otillräckligt uppföljningsmaterial tillät ingen slutsats om den passiva profylaxen påverkade risken för fosterskador.

Givetvis kan postexpositionspylax ges på försök med ordinärt gammaglobulin, om föräldrarna till varje pris inte vill avbryta graviditeten. Under förutsättning att kvinnan är mottaglig för rubella, och det kan bedömas ha varit en nära inomhuskontakt för starkt misstänkt rubella under graviditetens första 14 veckor, kan det vara motiverat att försöksvis ge en stor dos ordinärt gammaglobulin (då rubellahyperimmunglobulin alltså inte längre finns att tillgå).

I en utbrottssituation ska vaccin inte ges till en gravid kvinna, men mottagliga personer i hennes omgivning kan vaccineras för att minska smittorisken.

Aktiv profylax

Levande försvagat rubellavaccin har framgångsrikt använts under drygt fyra decennier (15, 60). Ett inaktiverat vaccin, som skulle behövas vid speciella tillfällen, finns inte.

Nu finns det endast kombinationsvacciner (polyvalenta vacciner) som är försäljningsgodkända inom landet; MPR eller MPR-V. Det senare är ett kombinationsvaccin för mässling, påssjuka, rubella och vattkoppor, men det markandsförs i nuläget inte i Sverige. Fram till 2012 fanns monovalent vaccin tillgängligt via licensförfarande, men den möjligheten finns inte längre.

Även internationellt går utvecklingen mot att monovalent rubellavaccin försvinner. WHO rekommenderar att alla länder använder vaccin mot mässling och rubella (MR) eller mot mässling, påssjuka och rubella (MPR) (4).

Handläggning vid rubella

Rubella är ett s.k. RNA-virus, som är labilt i rumstemperatur och inte tål intorkning, värme eller lipidlösningsmedel.

Rubellainfektion ger oftast ett beskedligt förlopp. Det finns en påtaglig årstidsvariation i de områden där rubella kan cirkulera fritt. Från länder med hög vaccinationstäckning finns inga rapporter om rubellaepidemier, utan endast begränsade utbrott. I övriga länder ses en ökad smittsamhet ungefär vart femte år, jämför figur 1, och även större rubellaepidemier förekommer, uppemot vart trettonde år.

Det är ännu oklart vad som styr virulensändringar hos rubellavirus och orsakar rubellaepidemier, som den 1964–65 och den i slutet av 1970-talet, som svepte genom svenska skolor likt influensa, varvid nästan alla mottagliga blev infekterade (12).

Smittsamhet

Rubella kan spridas som droppsmitta från luftvägarna, men smittar framför allt genom direkt kontakt med sekret från näsa och svalg. Smittsamheten vid rubella är således som regel mindre än för t.ex. mässling och smittöverföringen sker i regel inomhus, vid nära personkontakt. Inkubationstiden är enligt WHO 2–3 veckor, men kan variera mellan 12 och 21 dagar (7).

En rubellasmittad person är som mest smittsam då utslaget kommer, men han eller hon kan vara smittsam upp till 7–10 dagar dessförinnan och upp till 10–15 dagar efter exantemdebuten (11). Även personer med subklinisk infektion är smittspridare.

Vid kongenital rubella har barnet en persisterande infektion och det nyfödda barnet är mycket smittsamt (4, 8-10). Ett barn med kongenital rubella kan fortsätta att under lång tid, 6–12 månader, utsöndra virus via luftvägssekret, urin och andra kroppsvätskor; svårt skadade barn ibland längre (8). Även när virusutsöndringen upphört kan virus finnas kvar i skadad vävnad, t.ex. i ögonlinserna.

Triage och isolering

En gravid kvinna med akut exantemsjukdom ska inte sitta i väntrum med andra gravida kvinnor.

Sjukhusvård av rubellainfekterade personer bör ske på enkelrum (inom sju dagar efter exantemdebut). All berörd personal ska vara immun mot rubella (11).

Förlossning av en kvinna som riskerar att föda barn med kongenital rubella bör ske på isoleringsrum.

Barn med kongenital rubella ska vårdas enligt föreskrifter för kontaktsmitta på enkelrum med strikta hygienregler. Isoleringsrutiner bör fortsätta

under första levnadsåret eller tills dess två konsekutiva urinprov och svalg- eller nasofarynxprov är rubella-RNA-negativa (67).

Ett rubellaskadat barn kan kräva täta kontroller på BVC och hos ett flertal olika specialister. Besöken måste planeras så att det rubellasmittade barnet inte vistas i samma väntrum som ovaccinerade barn eller gravida.

Det är viktigt att personal som har hand om barnet och personer inom vänkretsen, speciellt kvinnor i fertil ålder, är skyddade mot rubella (två doser MPR-vaccin, alternativt är immunitetsundersökta), se också avsnittet om personal inom vård och omsorg nedan.

Smittspårning

Rubella är en anmälningspliktig (2004:255) och smittspårningspliktig sjukdom (SOSFS 2004:5). Även vid misstänkta sjukdomsfall av rubella ska behandlande läkare göra en anmälan enligt smittskyddslagen (2004:168) och initiera smittspårning. Vid behov bör den som ansvarar för smittspårningen rådgöra med smittskyddsläkaren om utredningen (SOSFS 2005:23).

Vid rubella räknas smittsamhet från tre dagar före till sju dagar efter insjuknandet. Smittspårningen syftar dels till att söka smittkällan, dels till att kartlägga vilka kontakter som är särskilt riskutsatta. Det innebär att i första hand identifiera och provta nära kontakter som är gravida, i synnerhet kvinnor under första trimestern, om de inte redan visats vara immuna eller har säker uppgift om vaccination med två doser rubella- eller MPR-vaccin.

Vaccinationsanamnes ingår i smittspårningen och bör inhämtas för samtliga hushållskontakter, liksom det eventuella resultatet av en tidigare immunitetsundersökning. Smittkälla och eventuella sekundärfall provtas för virus-RNA-analys (inom fyra dagar efter insjuknandet).

Kontaktpersoner utan säker uppgift om vaccination eller påvisad immunitet erbjuds vaccination (såvida graviditet eller annan kontraindikation inte föreligger). Vaccination skyddar inte mot redan inträffad smitta, utan först 2–3 veckor efter vaccinationstillfället (50, 51).

Personal inom vård och omsorg

Det är viktigt att personal inom vård och omsorg, som kan komma i kontakt med personer smittade med rubella, har ett skydd mot infektionen. Det gäller även inom barnomsorgen, liksom vid arbete som innebär nära kontakt med flyktingar och invandrare från länder utan effektiva vaccinationsprogram.

Enligt Arbetsmiljöverkets föreskrifter (AFS 2005:1) om mikrobiologiska arbetsmiljörisker – smitta, toxinpåverkan, överkänslighet ska arbetsgivaren göra en riskbedömning och då ta med olika aspekter på risk för smitta. En gravid kvinna, som berättat för sin arbetsgivare att hon är gravid, får enligt AFS 2005:1 inte fortsätta med sådana arbetsuppgifter, som innebär att hon riskerar att utsättas för rubellasmitta, om hon inte har dokumentation på rubellaimmunitet eller vaccination med två doser. Det kan innebära att arbetsgivaren behöver se till att immuniteten mot rubella kontrolleras redan innan arbetet påbörjas och att arbetsgivaren ska erbjuda vaccination kostnadsfritt för vissa yrkesgrupper där det finns en högre risk att utsättas för smitta.

All personal inom sjukvården bör ha ett gott skydd mot rubella, liksom mässling, påssjuka och vattkoppor för att eliminera risken att föra smitta vidare till mottagliga särskilt sårbara patienter. Det kan t.ex. innebära en hälsodeklaration i samband med nyanställning och/eller medarbetarsamtal.

Graviditetsscreening och postpartumvaccination

Det är osannolikt att man inom en nära framtid kan eliminera smittrisen i Sveriges omvärld, t.ex. i europeiska länder med låg vaccinationstäckning, turistorter och forna hemländer för asylsökande och andra migranter. Det finns därmed all anledning att ha uppsikt över rubellaimmuniteten bland alla kvinnor i fertil ålder. Det gäller framför allt kvinnor med hemländer utanför Norden, vilka utgjorde 21 procent av barnaföderskorna år 2009 (52). Det exemplifieras av det 2011 inträffade fallet av kongenital rubella, men även av unga som reser runt i världen.

Tidpunkten för och utformningen av ett screeningprogram kan diskuteras. Det finns uppenbara nackdelar med att i första hand luta sig mot provtagning i samband med förstagångsgravitet. En faktor är kostnaderna, se nedan, men än viktigare är att skyddet kommer först inför påföljande graviditet, dvs. gagnar endast drygt hälften av barnaföderskorna.

Tabell 6. Paritetsfördelning för hela Sverige år 2009

Förstföderskor	45, 2 %
Omföderskor	54, 8 %
varav andra barnet	35, 8 %
varav tredje barnet	12,7 %
varav fjärde barnet	3,4 %
varav femte barnet eller fler	2,0 %

Källa: Medicinska födelseregistret 1973–2009, Socialstyrelsen

Samtidigt finns flera fördelar med graviditetsscreening:

- Samtliga gravida kvinnor – även invandrarkvinnor - nås för immunitetsprovning och är ofta väl motiverade.
- Den kan samordnas med annan infektionsscreening, således ingen extra provtagning och enkel logistik på laboratorierna, vilket minskar kostnaderna.
- Det finns etablerade rutiner, vilket gör att vaccination omedelbart postpartum ”blir av”.

Selektiva screeningsprogram kräver mer barnmorsketid och är ofta behäftade med ett avsevärt bortfall, enligt svensk stickprovsundersökning av selektivt hepatit B screeningsprogram i mödravård 17–20 procent, (68), i en dansk studie uppemot 50 procent (69), vilket talar för den enkla regeln att *alltid provta vid första graviditeten som följs i Sverige, oavsett kvinnans födelseland*. Ekonomiska och arbetsmässiga skäl, t.ex. barnmorsketid och logistik på laboratoriet, kan t.o.m. tala för ett alternativ som innebär scree-

ning av samtliga gravida kvinnor i samband med övrig screening (enligt SOSFS 2004:13).

Skyddet av rubellavaccination måste vara långvarigt. Tidigareläggningen av den andra MPR-dosen (enligt SOSFS 2006:22) har medfört 4–6 års förlängning av intervallet mellan MPR-vaccination och barnafödande. Därtill sker en ökning av intervallet mellan vaccination och graviditet i och med en stigande ålder hos de gravida. År 2009 var medelåldern för rikets förstföderskor 28,4 år med en åldersspridning över hela den fertila perioden: cirka en av åtta förstföderskor var över 35 år. En viss åldersvariation fanns över landet; medelåldern varierade från 29,8 år i Stockholm ner till 26,1 år i Halland. För omföderskor var medelåldern 31,9 år och nästan en tredjedel var över 35 år (52).

Mot denna bakgrund finns det ännu anledning till fortsatt vaksamhet och argument för att i nuläget fortsätta provtagning i samband med graviditet och att i en nationell rubellastrategi, med några års intervall, infoga en analys och ett eventuellt ställningstagande till om andra möjligheter skapats att nå främst invandrarkvinnorna före graviditet och om smittläget i världen avsevärt minskats.

Kostnader

Kostnaderna för screeningsprogrammet har visat sig vara mycket svårberäknade då de beror av paketpriser, rabatter, antal analyser, tidsåtgång och behov av personalinsatser (*hands-on-time*) på laboratoriet, med mera. Prissättningen är också länkad till snåriga avtal och politiska beslut, vilket leder till skillnader i kostnader över riket och åren.

Endast en grov skattning har således varit möjlig, se tabell 7, baserad på uppgifter för år 2009, från fem av sex tillfrågade viruslaboratorier vilka betjänar mödravårdsområden som har cirka 53 500 födda barn per år. Det sjätte laboratoriet tillämpade inte längre interndebitering och kostnaden kunde därför inte anges.

Tabell 7. Grov skattning av kostnad för rubellascreening

	Lab. 1	Lab. 2	Lab. 3	Lab. 4	Lab. 5
Antal screenade gravida	32 945	4 778	10 270	3 700	534
Uppskattad kostnad per fött barn	45	90	53–81	109	32
Indikation	Samtliga	Selektiv	Tidigare neg. eller okänd enl. labregister	Första graviditet	Snävt selektiv

För provtagning och transportlogistik har ingen extra kostnad beräknats eftersom alla gravida kvinnor provtas för screening av hiv, hepatit B och syfilis sedan den 1 februari 2005 (enligt SOSFS 2004:13).

Lägst kostnad uppvisade ett snävt selektivt program, vilket omfattade invandrare som inte hade testats tidigare, samt kvinnor födda före 1965. Det beräknades till 32 kronor per barn, fött i regionen. Screening av samtliga gravida i stor skala betingade ett beräknat pris på cirka 45 kronor per fött

barn, vilket var ett lägre pris än vad man betalade i andra områden som tillämpade något mer selektiva program.

Den totala kostnaden blev i denna grova skattning 2 300 000 kr, vilket anger storleksordningen för en screening som omfattar cirka hälften av alla födda barn. I detta inkluderades inte kostnaden för själva vaccinationen (vaccin + arbetstid).

Som jämförelse kan den årliga kostnaden för ett enda svårt skadat barn uppgå till miljonbelopp. Bland annat kan en s.k. cochleatransplantation kosta ca 400 000–500 000 kr, och då är hörsel- tränings- och assistanskostnader inte inräknade.

Rekommendationer i andra länder

Screening under graviditet och postpartumvaccination är under diskussion runt om i världen och något som rekommenderas i många länder, t.ex. i USA, Storbritannien och Tyskland.

I USA finns nya rekommendationer (70) om liberal vaccination av alla kvinnor i fertil ålder, som inte har tidigare påvisad immunitet och som inte vaccinerats alls eller endast med en dos. Därtill ska vaccinationsanamnesen kontrolleras hos den som börjar studera på college och hos sjukvårdspersonal, samt rekommenderas inför utlandsresa. Immunitetsprövning rekommenderas för gravida, följd av vaccination av mottagliga kvinnor postpartum eller efter abort.

I Storbritannien övervägs sedan länge speciella vaccinationsprogram för att nå invandrade kvinnor utan vaccinationsanamnes (Peckham C, personlig kontakt) och Health Protection Agency tillhandahåller information på flera språk (71).

I Frankrike och Luxemburg rekommenderas rubellascreening före giftermål. Provtagning avseende rubella, toxoplasmos, blodgruppering (inklusive Rh) samt eventuellt hiv (frivilligt) sker via primärvården och finansieras genom statliga försäkringssystem.

Finland har under modern tid, fram till helt nyligen, haft en relativt begränsad invandring. Man har under åren etablerat en effektiv bevakning av exantemsjukdomar, *catch up*-vaccination samt uppföljningsprogram av immunitetsläget hos långtidsföljda försökskohorter. Programmet för graviditetsscreening avslutades dock redan 1994, dvs. medan invandringen var begränsad, varefter man har förlitat sig på den höga vaccinationsanslutningen (ca 96 %) och har beredskap för revaccination om smittspridning skulle uppstå (36).

I USA rekommenderas att immunitet mot rubella lämpligen prövas före graviditet om MPR-vaccination skett i barndomen.

Övervakning och utveckling

I länder där rubella inte längre finns endemiskt krävs särskilda insatser för en bibehållen god immunitet, liksom en hög medvetenhet om att rubella-virus fortfarande cirkulerar runt om världen och orsakar många fall av kongenital rubella.

Till följd av ett framgångsrikt vaccinationsprogram i Sverige är rubella i många fall en bortglömd sjukdom och, i likhet med erfarenheterna av andra ”sällansjukdomar”, finns ett informationsbehov.

WHO:s krav på övervakningsprogram (4, 72) inbegriper bl.a. en laboratoriebaserad övervakning av postnatal och kongenital rubella, molekylär epidemiologi, registrering av vaccinationstäckningen, samt bestämning av immunitetsläget i befolkningen med antikroppsanalyser. Av detta följer ett behov av:

1. En nationell samordningsfunktion avseende specialdiagnostik och kompetens för rådgivning i en utbrottssituation, eller då enskilda individer exponerats för såväl rubella som mässling.

En viktig del i detta arbete är att inom sjukvården upprätthålla kunskaper om dessa exantemsjukdomar och få in adekvata undersökningprover, samt tillgång till uppdaterad information, med lättillgängliga anvisningar på internet för klinisk handläggning och utredning, utformning av remisser, uppgifter om provtagning och transport.

2. En samordnad expertfunktion med upparbetade kontakter med referens- och speciallaboratorier i Europa och CDC i USA, samt ett utvecklat nätverk för att bl.a. kunna följa effekten av pågående globala vaccinationsprogram (1, 42).

3. Ett aktivt uppföljningsprogram av kongenital rubella.

Barn med *svåra* organskador kommer sannolikt till diagnos. Alla fall av rubella, även kongenital rubella, är anmälningspliktiga (2004:255) till smittskyddsläkare och Smittskyddsinstitutet. Det finns också ett behov av att dessa fall rapporteras till barnklinikernas frivilligrapportering av kongenitala infektioner⁵.

Lindrigare skador berör i stor omfattning hörseln. Ett kvalitetssäkrat uppföljningsprogram skulle erhållas genom

- rubelladiagnostik som del av en rutinmässig etiologisk utredning på audiologklinikerna av alla barn med hörselskador upptäckta neonatalt och fram till åldern för MPR vaccination
- rutiner för regelbunden, exempelvis kvartalsvis, aktiv efterforskning av resultat och antal testade. Det skulle kunna samordnas med diagnostik av kongenital CMV.

⁵ Se www.infpreg.se

4. Informationsmaterial och upparbetande av kanaler för att nå invandrare av alla kategorier med erbjudande om MPR vaccination.
5. Övervakning av anslutningen till vaccinationsprogrammet. Rapportering från barnomsorgen (vaccindos 1) och elevhälsan (vaccindos 2). Denna information ingår i det föreslagna hälsodataregistret för nationella vaccinationsprogram (prop. 2011/12:123). Enligt planerna kommer även fram till nu inte rapporterade kompletteringsvaccinationer inom elevhälsan, att ingå i detta hälsodataregister.
Det finns även ett behov av att vaccination av vuxna, inklusive nyförlösta, inkluderas i vaccinationsregistret. Enligt förslaget kan dock registret inte utformas så att registrerade uppgifter samtidigt kan användas som vaccinationsjournaler.
6. Uppgifter om att immunitetsbestämning mot rubella skett av gravida och andra vuxna bör införas i registret (efter patientens medgivande, i enlighet med PUL).
7. Seroepidemiologisk övervakning i en genomsnittspopulation av rubella, morbilli och parotit och andra aktuella agens.

För att säkerställa att MPR-vaccinprogrammet säkert och långsiktigt leder till ett gott skydd finns ett behov av:

- Långtidsuppföljning avseende effekten av en tredje dos MPR-vaccin i två jämförbara kohorter med och utan boosterdos, med avseende på aktivitet mot morbilli, parotit och rubella.
- Undersökning huruvida morbilli- och parotitvaccinivirus vid MPR-vaccination postpartum kan överföras vid amning via modersmjölken till barnet av en MPR-vaccinerad mor, och eventuell påverkan av senare MPR-vaccination.

Referenser

1. Castillo-Solórzano C, Marsigli C, Bravo-Alcántara P, Flannery B, Ruiz Matus C, Tambini G, et al. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis.* 2011;204(Suppl 2):571–8.
2. Andrus JK. Rubella and CRS Elimination in the Americas. Progress Toward Rubella Elimination and CRS Control in Europe; 2012; Rome, Italy. Webbadress: www.sabin.org/files/JonAndrus2.pdf.
3. Featherstone D, Icenogle J. Surveillance strategies: Molecular Epidemiology. Progress Towards Rubella Elimination and CRS Prevention in Europe; 2012; Rome, Italy. Webbadress: www.sabin.org/files/DavidFeatherstone.pdf.
4. Global measles and rubella strategic plan: 2012–2020. Geneva: WHO 2012. Webbadress: www.who.int/topics/measles/en/.
5. Reef SE, Strebel P, Marta Gacic-Dobo M. Global Use of Rubella Vaccines, 1980–2010. Progress Towards Rubella Elimination and CRS Prevention in Europe 2012; Rome, Italy. Webbadress: www.sabin.org/files/SusanReef.pdf.
6. ECDC strategy to support measles and rubella elimination. ECDC Advisory Forum, AF30/5; 2012; Stockholm.
7. Best JM, Reef S. The immunological basis for immunization series; module 11: rubella. Geneva: WHO 2008.
8. Plotkin SA Reef S, Cooper LZ, Alford Jr C. Rubella. In: Remington JS Klein J, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, editor. *Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. p. 861–98
9. Cooper L. Rubella and Congenital Rubella Syndrome: Lessons from USA, 1964–2012. Progress Towards Rubella Elimination and CRS Prevention in Europe 2012; Rome, Italy. Webbadress: www.sabin.org/files/LouisCooper2.pdf.
10. Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(3):182–92.
11. Banatvala JE. Clinical features: postnatally acquired rubella. In: Banatvala J, Peckham C, editor. *Rubella viruses*. Oxford, UK: Elsevier; 2007. p. 19–37.
12. Böttiger M, Forsgren M. Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine.* 1997;15(14):1538–44.
13. Peckham C, Tookey P, Hardelid P. Rubella epidemiology: surveillance to monitor and evaluate congenital rubella prevention strategies. In:

- Banatvala J, Peckham C, editor. Rubella viruses. 1st ed. Oxford, UK: Elsevier; 2007. p. 95–114.
14. Tookey PA, Peckham C. Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971–96. *BMJ*. 1999;318(7186):769–70.
 15. Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editor. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
 16. Grillner L, Forssman L. Letter: Post-partum rubella vaccination, anti-D immunoglobulin, and blood transfusion. *Br Med J*. 1974;4(5935):47.
 17. Edgar WM, Hambling MH. Letter: Puerperal rubella vaccination and anti-D immunoglobulin. *Br Med J*. 1974;3(5925):255.
 18. Maroni E, Munzinger J. Postpartum rubella vaccination and anti-D prophylaxis. *Br Med J*. 1975;2(5970):541–2.
 19. Vacciner till barn. Skyddseffekt och biverkningar. En systematisk litteraturoversikt. Rapport nr: 191. Stockholm: SBU, 2009.
 20. Measles, mumps and rubella vaccine. In: Stratton K, Ford A, Rush E, Wright Clayton E, editor. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. Washington DC: The National Academie Press 2012.
 21. Fleet WF, Vaughn W, Lefkowitz LB Jr, Schaffner W, Federspiel CF. Gestational exposure to rubella vaccinees: a population surveillance study. *Am J Epidemiol*. 1975;101(3):220–30.
 22. Krogh V, Duffy LC, Wong D, Rosenband M, Riddlesberger KR, Ogra PL. Postpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants. *J Lab Clin Med*. 1989;113(6):695–9.
 23. Annual epidemiological report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data 2011. Rubella. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
 24. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine*. 2009;27(44):6186–95.
 25. Hassan J, Dean J, Moss E, Carr MJ, Hall WW, Connell J. Seroepidemiology of the recent mumps virus outbreaks in Ireland. *J Clin Virol*. 2012;53(4):320–4.
 26. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2008;197(7):950–6.
 27. Davidkin I. Rubella and CRS in Finland. *Progress Toward Rubella Elimination and CRS Prevention in Europe*; 2012; Rome, Italy. Webbadress: www.sabin.org/files/IrjaDavidkin.pdf.
 28. Kakoulidou M, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I, Johansen K. Serum levels of rubella-specific antibodies in Swedish women following three decades of vaccination programmes. *Vaccine*. 2010;28(4):1002–7.
 29. Best JM, Enders G, editor. *Laboratory diagnosis of rubella and congenital rubella*. 1st ed. Oxford, UK: Elsevier; 2007.
 30. Skendzel LP. Rubella immunity. Defining the level of protective antibody. *Am J Clin Pathol*. 1996;106(2):170–4.

31. Olin P, Carlsson RM, Johansen K, Hallander H, Ljungman M, Svensson Å, et al. Vaccinationsuppföljning. Seroepidemiologisk tvärsnittsstudie 1997. Stockholm: SMI 2006.
32. Mumps virus vaccines. WHO position paper. Weekly Epid Rec. 2007; 82(7):51–60.
33. ECDC Communicable disease threat report och European monthly measles monitoring på ECDC Measles. Webbadress: ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/Pages/index.aspx.
34. Annual epidemiological report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data 2011. Mumps. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
35. Kasper S, Allerberger F, Aberle S, Holzmann H, Redlberger M, Daghofer E, et al. Rubella in Austria 2008-2009: no longer a typical childhood disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):448–52.
36. Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(12):796–803.
37. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Aerts M, van Damme P. Kinetics of maternal antibodies against rubella and varicella in infants. *Vaccine*. 2011;29(11):2222–6.
38. Johansen K, Kjaerstadius T, Kuhlman-Berenzon S, Ljungman M, Novak K, Århem K, et al. Poster: Measles mumps and rubella specific antibodies in pregnant women MMR vaccinated in a two-dose schedule during their childhood. 26th annual meeting of European Society Paediatric Infectious Disease; Graz, Austria 2008.
39. Tookey P. Rubella in England, Scotland and Wales. *Eurosurveill*. 2004;9(4):21–3.
40. Hardelid P, Cortina-Borja M, Williams D, Tookey PA, Peckham CS, Cubitt WD, Dezateux C. Rubella seroprevalence in pregnant women in North Thames: estimates based on newborn screening samples. *J Med Screen*. 2009;16(1):1–6.
41. Vynnycky E, Adams E, et al. The global burden of Congenital Rubella Syndrome. Progress Toward Rubella Elimination and CRS Prevention in Europe; 2012; Rome, Italy. Webbadress: www.sabin.org/files/EmiliaVynnycky.pdf.
42. Strebel P, Hoekstra E, Gay A, Christie A, Cochi S. The Measles Initiative Progress and Challenges. Progress Toward Rubella Elimination and CRS Prevention in Europe; 2012; Rome, Italy. Webbadress: www.sabin.org/files/PeterStrebel_2.pdf.
43. Gratis MFR-vaccination til unge voksne, EPI-NYT, Statens Serum Institut, 2012.
44. Anderson R, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J Hyg (Lond)*. 1983;90(2):259–325.

45. Rubella and Congenital Rubella Syndrome. Immunization surveillance, assessment and monitoring. WHO; 2011; Webbadress: www.who.int/immunization_monitoring/diseases/rubella/en/
46. Statistik för röda hund. Smittskyddsinstitutet; Webbadress: www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/roda-hund/.
47. Andersson MA, Hallander H, Ljungman M, Norder H, Brytting M, Thorstensson R, et al. Svenska barnvaccinationsprogrammet når även de utlandsfödda barnen. Serologiska stickprov visar bra skydd jämfört med svenskföddas. *Läkartidningen*. 2012;109(3):94–8.
48. Greenaway C, Dongier P, Boivin JF, Tapiero B, Miller M, Schwartzman K. Susceptibility to measles, mumps, and rubella in newly arrived adult immigrants and refugees. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):20–4.
49. Johansen K, Sjödin M, Westrell-Oskarsson L, Arneborn M, Akerlind B, Forsgren M. Rubella fortfarande ett problem i Europa – viktigt att gravida har fullgott skydd. *Läkartidningen*. 2004;101(49):3994–9.
50. Beasley RP, Detels R, Kim KS, Gale JL, Lin TL, Grayston JT. Prevention of rubella during an epidemic on Taiwan. HPV-77 and RA 27-3 rubella vaccines administered subcutaneously and intranasally HPV-77 vaccine mixed with mumps and-or measles vaccines. *Am J Dis Child*. 1969;118(2):301–6.
51. Furukawa T, Miyata T, Kondo K, Kuno K, Isomura S, Takekoshi T. Rubella vaccination during an epidemic. *JAMA*. 1970;213(6):987–90.
52. Medicinska födelseregistret 1973–2009. Socialstyrelsen; Webbadress: www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/medicinskafodelseregistret.
53. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust*. 1941;3(35).
54. Bullens D, Smets K, Vanhaesebrouck P. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39(2):113–6.
55. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *Communicable Disease Report Lond Engl Rev*. 1991;1(6):57–9.
56. Braun C, Kampa D, Fressle R, Willke E, Stahl M, Haller O. Congenital rubella syndrome despite repeated vaccination of the mother: a coincidence of vaccine failure with failure to vaccinate. *Acta Paediatr*. 1994;83(6):674–7.
57. Ushida M, Katow S, Furukawa S. Congenital rubella syndrome due to infection after maternal antibody conversion with vaccine. *Jpn J Infect Dis*. 2003;56(2):68–9.
58. Nasiri R, Yoseffi J, Khajedaloe M, Sarafray Yazdi M, Delgoshai F. Congenital rubella syndrome after rubella vaccination in 1-4 weeks periconceptional period. *Indian J Pediatr*. 2009;76(3):279–82.
59. Namaei MH, Ziaee M, Naseh N. Congenital rubella syndrome in infants of women vaccinated during or just before pregnancy with measles-rubella vaccine. *Indian J Med Res*. 2008;127(6):551–4.

60. Plotkin S. The Elimination of Congenital Rubella Syndrome. Progress Toward Rubella Elimination and CRS Prevention in Europe; 2012; Rome, Italy.
Webbadress: <http://www.sabin.org/files/StanleyPlotkin.pdf>.
61. Migliucci A, Di Fraja D, Sarno L, Acampora E, Mazzarelli LL, Quaglia F, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection and ultrasonography: a preliminary study. *Minerva Ginecol.* 2011;63(6):485–9.
62. Bailão LA, Osborne N, Rizzi MC, Bonilla-Musoles F, Duarte G, Bailão TC. Ultrasound markers of fetal infection part 1: viral infections. *Ultrasound Q.* 2005;21(4):295–308.
63. Revello MG. Rubella infection in pregnancy. Progress Towards Rubella Elimination and CRS Prevention in Europe; 2012; Rome, Italy.
Webbadress: www.sabin.org/files/MariaGraziaRevello.pdf.
64. Studies of the effect of immunoglobulin on rubella in pregnancy. Report of the Public Health Laboratory Service Working Party on rubella. *Br Med J.* 1970;2(5708):497–500.
65. Schiff GM. Titered lots of immune globulin (Ig). Efficacy in the prevention of rubella. *Am J Dis Child.* 1969;118(2):322–7.
66. Forsgren M, Jorup-Rönström C, Svedmyr A, von Sydow M. Är gammaglobulin vid rubellaexposition under tidig graviditet meningsfylld profylax? *Läkartidningen.* 1976:308–11.
67. Benenson A, editor. *Control of Communicable Diseases Manual.* Washington DC: American Public Health Association, 1995.
68. Struwe J. Hepatit B virus vaccinering. *Mikronytt.* 1995;12(1):11–2.
69. Harder KM, Cowana S, Eriksen MB, Krarup HB, Christensen PB. Universal screening for hepatitis B among pregnant women led to 96% vaccination coverage among newborns of HBsAg positive mothers in Denmark. *Vaccine.* 2011;29:9303–7.
70. Clinical Guideline Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2012 *Ann Intern Med.* 2012;156:211–7.
71. Immunisation. Health Protection Agency; Webbadress: www.hpa.org.uk/web/HPAweb&Page&MigrantHealthAutoList/Page/1281954637835
72. Strebel P, Reef S. WHO position paper on rubella vaccines. Progress Towards Rubella Elimination and CRS Prevention in Europe 2012; Rome, Italy. Webbadress: www.sabin.org/files/PeterStrebel2.pdf.