

2016



## **Immunitet mot rubella (røde hunder)**

- en litteraturgjennomgang med anbefalinger

Regine Barlinn

Susanne Dudmann

Øystein Rolandsen Riise

Hanne Nøkleby



# **Immunitet mot rubella (røde hunder)**

- en litteraturgjennomgang med anbefalinger

1. juni 2016

Regine Barlinn

Susanne Dudmann

Øystein Rolandsen Riise

Hanne Nøkleby

**Utgitt av**

Folkehelseinstituttet  
Område for smittevern, miljø og helse  
Juni 2016

**Tittel:**

Immunitet mot rubella (røde hunder) – en litteraturgjennomgang med anbefalinger

**Forfattere:**

Regine Barlinn  
Susanne Dudmann  
Øystein Rolandsen Riise  
Hanne Nøkleby

**Bestilling:**

Rapporten kan lastes ned som pdf  
på Folkehelseinstituttets nettsider: [www.fhi.no](http://www.fhi.no)

**Grafisk designmal:**

Per Kristian Svendsen og Grete Sømmer

**Layout omslag:**

Per Kristian Svendsen

**Foto omslag:**

Colourbox

ISBN 978-82-8082-739-5 elektronisk utgave

## Innhold

<b>Innledning</b>	<b>4</b>
<b>Litteratursøk</b>	<b>5</b>
<b>Resultat</b>	<b>6</b>
<b>Diskusjon</b>	<b>10</b>
<b>Konklusjon</b>	<b>11</b>
<b>Anbefalinger</b>	<b>12</b>
<b>Referanser</b>	<b>13</b>

## Innledning

Folkehelseinstituttet mottok i mai 2014 et spørsmål om hvor vidt fertile kvinner, som var vaksinert med to doser MMR-vaksine, men likevel hadde antistofftiter mot rubella under «beskyttende nivå», hadde behov for revaksinering.

Norske kvinner født i 1963 eller senere har fått tilbud om rubellavaksine. Over 95 % responderer på vaksinen, men antistoffnivået faller over tid. Antistoffnivået er høyere hos kvinner som har hatt rubella eller sannsynligvis har blitt utsatt for naturlig boosting enn hos dem som er vaksinert og har vokst opp i en vaksinert befolkning. Det finnes svært begrenset litteratur om beskyttende effekt av svært lave antistoffer eller respons på en tredje dose rubellavaksine og få publikasjoner om cellulær respons på rubellavaksine, selv om det er grunn til å tro at cellulær immunitet er viktig for beskyttelse mot rubella. Det er grunn til å tro at immuniteten hos kvinner oppvokst i andre land kan være noe lavere enn hos dem som vokst opp i Norge. Testing og oppfølging av dem er derfor viktig.

Land som har eliminert rubella, som Norge, går nå bort fra rutinemessig antistoffmåling hos gravide. Antistoffer måles bare når det er usikkert om kvinnen har fått to doser rubellaholdig vaksine. Folkehelseinstituttet har gjennomført en systematisk litteraturgjennomgang av temaet rubellavaksinering og immunitet / beskyttelse. Dette danner bakgrunn for å vurdere om en tilsvarende endring bør gjøres i Norge. Konklusjonen er at anbefalingene for rubellatesting og vaksinering endres.

## Litteratursøk

Det ble foretatt søk med kombinasjoner av søkeordene rubella, vaksinerings /immunisering, rubellavaksine / MMR-vaksine og to doser i EMBASE og Medline fra 1995 til i dag. Før 1995 fantes det minimalt med data om langtidseffekt etter to doser, siden de aller første landene innført to doser i vaksinasjonsprogrammet på begynnelsen av 1980-tallet.

Søket identifiserte 653 artikler. Etter gjennomgang av titler kunne 562 artikler strykes. Etter gjennomgang av abstrakt ble ytterligere 70 strøket. 21 artikler ble lest i full tekst. Vi er senere blitt oppmerksomme på ytterligere én relevant artikkel (22).

## Resultat

Litteraturen viser at antistoffnivået mot rubella er høyere i aldersgrupper der mange har gjennomgått rubella enn i vaksinerte aldersgrupper (1, 14). Det er også vist at annen dose gir antistoffstigning. Antistoffene stiger mer hos de som har lavt antistoffnivå ved revaksinasjon enn hos dem som har høye antistoffer. Antistoffnivået etter annen dose faller relativt fort til et platånivå, deretter langsomt (3, 4, 5, 6, 10, 13, 19, 21). En studie fra Taiwan viste høy andel seronegative personer (20 %) blant innvandrere fra andre asiatiske land, betydelig lavere i vaksinerte taiwanske kohorter (6 – 7 %) og lite fall i antistoffnivå over tid i vaksinerte kohorter (15).

Det er begrenset kunnskap om betydningen av cellemediert immunitet mot rubella. Undersøkelse av lymfoproliferativ respons på de tre komponentene i MMR-vaksinen viste høy respons mot kusma og meslinger, betydelig lavere mot rubella (7). Det kommenteres at den gode korrelasjonen mellom respons på meslinger og kusma kan være forbundet med lymfocytt kryssreaktivitet. Siden klinisk erfaring er at kusmavaksinen gir klart dårligere beskyttelse enn vaksine mot meslinger og rubella, er det usikkert hva slike undersøkelser sier om immunitet i praksis. En undersøkelse av cytokinrespons knapt 6 år etter vaksinerings viser hovedsakelig inflammatorisk respons, noe Th1 respons og svak Th2-respons (8). Den kliniske betydningen av dette er usikker.

Måling av antistoffnivå og memory B-celler (MBC) mot rubella kort tid etter vaksinerings og etter flere år viser at antistoffnivået hos barn faller, nivået hos voksne som synes å ha nådd «steady state» varierer lite og MBC varierer uavhengig av antistoffnivået (11). MBC kan bidra til immuniteten ved stimulering, altså ved smitte.

Mange nyere undersøkelser beskriver sammenhengen mellom vaksineringsrespons og genetiske forhold (9, 12, 16, 17, 18, 20). Slike forhold kan forklare hvorfor noen responderer bedre enn andre, og kanskje på sikt bidra til utvikling av bedre vaksiner, men har foreløpig liten betydning for de praktiske vurderingene rundt vaksinasjonsprogram og vurdering av immunitet.

En modelleringsstudie fra USA (2) har forsøkt å komme frem til hva som er det beste tidspunkt for revaksinerings ut fra kunnskap om vaksineringsrespons og fall i antistoffer. Utgangspunktet er at første dose gis ved ett års alder. Studien konkluderer med at for å hindre utbrudd med meslinger, burde man helst gi annen dose rundt fem års alder. Siden hensikten med rubellavaksinasjon er å hindre kongenitt rubella syndrom (CRS), ville det beste være å vente med rubellavaksine til 15 års alder. Hvis det imidlertid gjøres catch-up-vaksinerings ved skolestart (4 – 5 års alder), slik at de aller fleste har fått en dose på det tidspunkt, vil det være fornuftig å gi annen dose mot begge sykdommene ved 10 – 15 års alder.

En studie fra Canada har sammenholdt antistoffnivå hos gravide med hva man reelt ser av utbrudd (14). Konklusjonen er at hvis angitt nivå for seronegativitet skulle bety at kvinnene ikke er beskyttet, ville man sett både utbrudd og CRS. Cut-off-nivået for beskyttelse diskuteres: det er satt da rubellavirus sirkulerte og immuniteten skyldtes gjennomgått infeksjon. Gjennom modelleringsstudier med dette utgangspunktet har forfatterne forslag til andre og betydelig lavere nedre grenser for hva som bør oppfattes som dokumentasjon på beskyttelse .



Tabell 1. Vurdert litteratur

	Forfatter og tittel	Studie	Resultat	Kvalitet
1	<b>Barlinn, R. et al.</b> Susceptibility and age-dependent differences in levels of rubella antibodies among pregnant women. Journal of Medical Virology 2014	Forekomst av rubella antistoffer hos gravide i Norge 2010	Lavere antistoffnivå og flere med grenseverdier hos den yngste halvpart som har gjennomgått to-dose vaksinerings i forhold til den eldre gruppen. Andel rubella IgG pos i den eldste aldersgruppen 96,5 % mot 92,2% i den yngste gruppen.	God Norske resultater
2	<b>Becker, N. G. Rouderfer, V.</b> Simultaneous control of measles and rubella by multidose vaccination schedules Mathematical Biosciences 1996	Modellering: hva er beste alder for to dosers program for hhv. meslinger og rubella, når målet er å minimalisere antall tilfeller av hhv. meslinger og CRS	1.dose ca. 1 år 2.dose for meslinger ca. 5, for CRS heller 15. Ved catch up program ved skolestart 10 – 15 for begge sykdommer	God. Modellering, ikke observasjon eller klinisk studie
3	<b>Bottiger, M.</b> Immunity to rubella before and after vaccination against measles, mumps and rubella (NMR) at 12 years of age of the first generation offered MMR vaccination in Sweden at 18 months. Vaccine 1995	Antistoffmåling før og etter to doser, og nivå av antistoffer etter en og henholdsvis to doser	De med relativt høy pre-vaccination immunitet reagerte mindre på booster enn de uten eller med lav pre-vaksinasjons immunitet.	God
4	<b>Davidkin I et al.</b> MMR vaccination and disease elimination: the Finnish experience Expert Review of Vaccines 2010	Kohort med oppfølging 20 år etter 2. dose MMR (1987). Dose 2 gitt 4,5 år etter dose 1. Diskuterer den finske vaksinasjonsstrategien	Etter 1. dose 100% serokonvertering rubella. Etter 20 år fortsatt 100% (n=39). Antistoffnivået synker raskt etter 2, dose, deretter forholdsvis stabilt. Krever høy vaksinasjonsdekning økende overvåking og vurdering vedrørende 3. dose siden naturlig boosting mangler og gir lavere nivåer	God
5	<b>Davidkin, I.</b> Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland Vaccine 2000	Antistoff-målinger før og etter vaksinerings. Fulgt med en rekke antistoff målinger i 15 år etter 1. vaksinerings	Alle seronegative serokonverterte etter vaksinasjon. 98,5% pos før 2. vaksine, mean antibody level falt minimalt, andre dose ga bare en liten stigning i level. Andel <15IU/ml øker jevnt med 5% 9 år etter 2 dose. Respons av vaksine høyere ved lave antistoffnivå	God
6	<b>Davidkin, I et al.</b> Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: A 20-year follow-up. JID 2008	Antistoff-målinger før og etter vaksinerings. Fulgt med en rekke antistoff målinger i 20 år etter 1. vaksinerings	Høy seropositivitet etter 20 år, men faller gradvis (mest i starten) med økende antall med grenseverdier for rubella. Finner også høyere antistoffnivå hos de i den eldre aldersgruppen. Uavhengig av kjønn, men forskjeller geografisk	God
7	<b>Dhiman, N. et al.</b> Correlates of lymphoproliferative responses to measles, mumps, and rubella (MMR) virus vaccines following MMR-II vaccination in healthy children. Clinical Immunology 2005	CMI målt ved lymfoproliferativ respons mot MMR us hos barn vaksinert med 2 doser (siste dose gj.snittlig for 4,7 år siden)	Kusma vaksine antigen hadde høyest median PBMC stimulerings indeks (67%) etterfulgt av meslinger (62%) og rubella (34%). Kan forklare høyere grad av vaksinesvikt ved rubella. God korrelasjon mellom respons på paramyxovirusene meslinger og kusma kan være forbundet med lymfocytt kryssreaktivitet. Ikke funnet seronegative rubella individer	God
8	<b>Dhiman, N. et al.</b> Predominant inflammatory cytokine secretion pattern in response to two doses of live rubella vaccine in healthy vaccines. Cytokine 2010	5,8 år etter 2. dose rubellavaksine. Cytokinrespons av mononukleære celler etter stimulering in vitro rubella virus.	Hovedsakelig inflammatorisk respons (IL-6, GM-CSF), noe Th1 respons (IL-2, IFN- $\gamma$ ), svak Th2-respons (IL-4, IL-5, IL-10)	OK, usikker klinisk betydning
9	<b>Haralambieva, I. H., et al.</b> 2'-5'-Oligoadenylate synthetase single-nucleotide polymorphisms and haplotypes are associated with variations in immune responses to rubella vaccine." Human Immunology 2010	Evaluerer vertens antivirale IFN-stimulerte molekyler, kontroll av virusreplikasjon og påvirkning av adaptiv immunrespons til levende vaksiner	Studien finner at variasjoner i OAS genkluster har betydning for immunrespons på rubellavaksinen.	Ok

	Forfatter og tittel	Studie	Resultat	Kvalitet
10	<b>Johnson C et al.</b> Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs. eleven to thirteen years PIDJ 1996	Seroprevalens før og etter revaksinerings ved hhv. 4 – 6 og 11 – 13 år.	90 % seropositive ved 4 – 6 år, bare 67 % ved 11 – 13 år. Alle seropositive etter dose 2.	OK
11	<b>Kakoulidou et al</b> Kinetics of antibody and memory B cell responses after MMR immunization in children and young adults Vaccine 2013	Måling av antistoffer og MBC mot meslinger og rubella hos barn kort og lang tid etter 1. dose og voksne minst 7 år etter 2. dose	Antistoffer hos barn faller med tiden. Voksne i «steady state» ikke klar relasjon. MBC varierer uavhengig av AB, og kan bidra til beskyttelse ved stimulering (smitte)	God, men begrenset støtte på gruppene
12	<b>Kennedy, R. B., et al.</b> Genetic polymorphisms associated with rubella virus-specific cellular immunity following MMR vaccination. <u>Human Genetics</u> 2014	Meta-analyse av data fra to tidligere beskrevne kohorter (Dhiman, Kennedy, Ovsyannikova 2010)	SNPs ved butyrophilin gener (BTN3A3/BTN2A1) og cytokin receptorer (IL10RB/IFNAR1) er assosiert med variabel IFNgamma sekresjon.  Flere SNP i PVR (koder for CD155 mediator NK-celle funksjon) og ADAR (koder for RNA-spesifikk adenosin deaminase) genet viste signifikant assosiasjon med rubella virus spesifikk IL-6 sekresjon.  (IL10RB polymorfismer tidl. funnet assosiert med HIV-forløp, kronisk HBV, cytokin respons ved koppevaksine etc) (PVR cellulær reseptor for <u>polio</u> , rhino og reo virus)  Konklusjon: Genforskjeller kan forklare ulikheter i responsen på rubellavaksinasjon.	Ok
13	<b>Kremer et al.</b> Waning antibodies in measles and rubella vaccinees - A longitudinal study Vaccine 2006	Antistoffmåling i parsere tatt med 7 års mellomrom, første ved ca. 13 års alder	Antistofftiter faller over tid, uten revaksinerings. Høyere stigning ved revaksinerings ved lavt enn høyt titer. Raskt fall i de første årene etter revaksinerings. Langsamt fall ved lave titer	God, begrenset gruppe med få i hver kategori. En viss sirkulasjon av rubella
14	<b>Lai, F. Y. et al.</b> Determining rubella immunity in pregnant Alberta women 2009-2012. Vaccine 2015	Stort antall gravide screenet, antistoffmålinger Latent class modellings	15,9% <10 IU/ml ( flere hos de yngste), 11,7% grenseverdi her definert mellom 10-15 IU/ml (i Norge 5-10) Befolkning i byer > små steder Postpartum vaksinasjon: Størst økning hos de med lave nivåer Cutoff på 5 IU/ml finner 100% uten antistoff og lavere antall med lave antistoffer som må følges opp .	God
15	<b>Lin C-c et al.</b> Rubella seroepidemiology and estimations of the catch-up immunization rate and persistence of antibody titers in pregnant women in Taiwan BJOG 2011	Seroprevalens og antistofftiter i 43 600 gravide: før vaksinerings, fått bare rubella, fått MMR. Sml. Taiwanske og innvandrere	20 % seronegative før vaksinerings og fra andre asiatiske land. 6 – 7 % seronegativitet i vaksinerter kohorter. Antistoff-fall hhv. 0,6 og 2,3 % p.a. i vaksinerter kohorter	OK
16	<b>Ovsyannikova, I. G. et al.</b> HLA genotypes and rubella vaccine immune response: Additional evidence. Vaccine 2014	Påvisning av HLA alleler og sammenligning av rubella antistoff titer i stor kohort i alder 11-18 år i Rochester og San Diego Alle vaksinerter med to doser mmr vaksine	To HLA alleler hadde signifikant assosiasjon til antistoffnivå. B27:05 lavere titer og DPB1:04 høyere titer. Konklusjon: Forskjellige HLA alleler var assosiert med forskjeller i antistoffrespons etter to doser rubellavaksine.	Ok
17	<b>Ovsyannikova, I. G., et al.</b> HLA haplotype and supertype associations with cellular immune responses and cytokine production in healthy children after rubella vaccine. Vaccine 2009	HLA genotyping av 700 barn som var MMR vaksinerter ved 18 med og 11 år. Måling av cellulær immunrespons og cytokinproduksjon ved Elispot	Den vanligste A2 super- type var assosiert med høyere rubella-spesifikk T celle respons (målt ved IL-10 ELISPOT) og økt IL-6 sekresjon. Den vanligste HLA-B supertype, B7, var assosiert med lavere IL-6 produksjon. Konklusjon: HLA genotyper kan innvirke på rubella vaksine respons.	Ok

Forfatter og tittel	Studie	Resultat	Kvalitet
18 <b>Pankratz, V. S., et al.</b> Associations between SNPs in candidate immune-relevant genes and rubella antibody levels: a multigenic assessment. MC Immunology 2010.	SNP analyser av kjente virus immun assosierte og sammenligning med rubella antistoffnivå	29 SNP ble identifisert å være assosiert med rubella antistoffnivå, der hvert gen gir sitt lille bidrag til en helhets effekt av gen i et samspill. Konklusjon: Rubella antistoff nivå etter vaksinasjon er influert av et samspill mellom mange ulike gener.	Ok
19 <b>Peabody et al.*</b> Immunogenicity of second dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine and implications for serosurveillance Vaccine 2002	Antistoffnivå og andel seronegative i to grupper barn vaksinert med en eller to doser MMR	Boosterdose gir antistofføkning, antistoffnivået faller relativt raskt etter booster	OK
20 <b>Poland, G. A.</b> HLA genotypes and rubella vaccine immune response: additional evidence. Vaccine 2014	Påvisning av HLA alleler og sammenligning av rubella antistoff titer i stor kohort i alder 11-18 år i Rochester og San Diego Alle vaksinert med to doser MMR vaksine.	Funnet en assosiasjon mellom HLA alleler og rubella-spesifikke antistoff titere for B*27:05, DPA1*02:01, og DPB1*04:01 alleler. B*27:05 og DPA1*02:01 alleler var assosiert med lavere antistoff respons etter rubella vaksine, mens DPB1*04:01 alleler var assosiert med høyere antistoff titer. Konklusjon: HLA genotyper har betydning for rubella vaksine respons.	Ok
21 <b>Rager-Zisma et al</b> The effect of measles-mumps-rubella (MMR) immunization on the immune responses of previously immunized primary school children Vaccine 2003	Effekt av reimmunisering på antistofftiter og forskjellige parametere for hvite blodceller	Reimmunisering gir antistofføkning / beskyttelse hos neste alle. Færre hvite blodceller 1 mnd. etter vaksinerings, men ingen holdepunkter for redusert funksjon	OK
22 <b>Terada, K, et al.</b> Rubella specific cell-mediated and humoral immunity following vaccination in college students with low antibody titres Vaccine 33 (2015) 6093-6098	Studenter som hadde hemmagglutinin (HI) antistoff titer mot rubella $\leq$ 1:16 ble rubellavaksinert. Cellemediert immunitet (CMI) ble målt med IGRA	4/7 (57%) som var antistoff negative til tross for tidligere vaksinasjon (3-12 md . før) viste CMI. Vaksinasjon medførte økt HI antistoffnivå, men svak CMI. De som hadde gjennomgått rubella tidligere viste høyere pre- og postvaksinasjons nivåer ved IGRA enn de som kun var vaksinert	Liten studie, usikker klinisk betydning

Under 2015-møtet i European Society of Clinical Virology ble det presentert et innlegg med tittelen "Rubella pitfalls in the diagnosis and the determination of the immunstatus".

322 prøver (fra Tyskland, Frankrike og Italia) som testet negativt på IgG ble testet med 8 immunoassays, en immunoblot og en nøytralisasjonstest (NT) (utført av CDC i Atlanta).

- Prøvene som var immunoblot og NT negative, var negative i alle immunoassays
- 59 % av prøvene var positive med immunoblot og 71 % med NT, 56,5% var positive i både NT og immunoblot, av disse varierte andel positive mellom 6 og 64- % mellom de 8 ulike immunoassays som ble testet. Det var også en stor andel grenseverdier i testene.
- 58,2 % av prøvene hadde et positivt og et negativt resultat i en av de 8 testene, hos 55,5 % av prøvene var det både positive, negative og grenseverdier ved de ulike testene

Som konklusjon ble det foreslått lavere cut-off for de ulike testene. Slik cut-off nå angis, gir testen høy spesifisitet, men lav sensitivitet i prøvene. Dersom immunoblot er positiv er det indikasjon på at personen er beskyttet selv om rubella IgG nivået er veldig lavt. I denne studien ga den testen som stort sett brukes i Norge (Abbott Architect) en stor andel grenseverdier, og NT ga positivt resultat i mange prøver som kom negativt ut med de vanligst brukte testene. Resultatene er nylig publisert (23).

## Diskusjon

Det finnes begrenset med data som kan forklare sammenhengen mellom antistoffnivå, cellulær immunitet slik den måles i dag og langvarig beskyttelse mot rubella etter vaksinerings.

Studier viser at det er stor variasjon i sensitiviteten ved lave antistoffnivå ved de ulike testene (23, 24). Selv om testleverandører anfører at testen er kalibrert mot internasjonal standard så bør alle laboratorier ha kontrollsystemer som sammenligner sin test opp mot den internasjonale standarden og innføre korreksjonsfaktor der det er behov for dette slik at man unngår unødige vaksinasjons og revaksinasjonsanbefalinger. Flere studier peker på at de cut-off-nivåene for beskyttelse som angis for dagens antistofftester er for høye hvis målet er å påvise individuell beskyttelse i en gjennomvaksinert befolkning.

Det fremgår av litteraturen at rubella forekommer svært sjelden i miljøer der en høy andel av befolkningen har fått to doser rubellavaksine, og utbrudd er ikke beskrevet fra slike befolkningsgrupper.

Rubellatesting i svangerskapet gir ikke økt sikkerhet for det aktuelle fosteret, siden vaksinasjon først er aktuelt etter fødselen. Målet må derfor være i størst mulig grad å oppdage kvinner uten immunitet mot rubella og tilby vaksinerings før de blir gravide første gang.

## Konklusjon

Høy vaksinasjonsdekning med to doser rubellavaksine synes å være tilstrekkelig til å hindre utbrudd med rubella. En rekke land med vaksinasjonsdekning og rubellaepidemiologi som den norske har konkludert med at det ikke lenger er behov for rutinemessig testing av gravide (Danmark, Finland, Tyskland). Storbritannia sluttet med testing av gravide fra 1. april 2016 fordi rubella er eliminert i landet.

Rubella er eliminert i Norge (25). Vaksinasjonsdekningen er høy, og det er ikke sett utbrudd eller smitte til gravide på mange år. På denne bakgrunn vil gruppen anbefale at Norge slutter med rutinemessig testing av gravide som har dokumentasjon på to doser rubellavaksine (vaksinasjonskort, SYSVAK-data).

Kvinner som bare har dokumentasjon på en dose eller ikke har dokumentasjon på rubellavaksinering, bør om mulig fanges opp, eventuelt testes og tilbys vaksine før første svangerskap. Gravide med usikker vaksinasjonsstatus bør tilbys testing i svangerskapet og eventuelt MMR-vaksine etter fullført svangerskap (se Anbefaling). Lege / jordmor som rekvirerer blodprøver i svangerskapet har ansvaret for å vurdere behovet for testing.

Medisinsk mikrobiologiske laboratorier bør kalibrere sin rubella antistofftest mot internasjonal standard.

## Anbefalinger

Kvinner som har dokumentasjon på at de har fått to doser rubellaholdig vaksine (vaksinasjonskort, SYSVAK, Mine vaksiner) eller tidligere har fått påvist antistofftiter  $\geq 10$  IU/ml har ikke behov for antistofftesting.

Kvinner som har dokumentasjon på at de har fått en dose rubellaholdig vaksine (vaksinasjonskort, SYSVAK) anbefales én dose MMR-vaksine uten testing etter avsluttet svangerskap

- Kvinner som ikke er vaksinert eller har usikker vaksinasjonsstatus bør få målt rubellaantistoff. Lege / jordmor som rekvirerer blodprøver i svangerskapet har ansvaret for å vurdere behovet for testing. Vaksinasjonsanbefaling avhenger av prøvesvar:
- Antistofftiter  $\geq 10$  IU/ml: Har gjennomgått rubella eller er tilstrekkelig vaksinert. Ingen vaksinasjon
- Antistofftiter  $\geq 5$  IU/ml, men  $< 10$  IU/ml: Har vært i kontakt med rubellavirus, mest sannsynlig i form av minst en dose vaksine. Anbefales en dose MMR-vaksine etter avsluttet svangerskap
- Antistofftiter  $< 5$  IU/ml: Kan være vaksinert, men det kan også være en uspesifikk reaksjon. Anbefales to doser MMR-vaksine med minst 3 måneders intervall etter avsluttet svangerskap

Det er ikke behov for ny testing etter gjennomført vaksinerings.

Tabell 2. Anbefalinger

Tidligere vaksinasjon eller antistoffmåling	Antistoffmåling	Vaksinasjonsanbefaling
To doser rubellavaksine	Nei	0
Antistofftiter $\geq 10$ IU/ml	Nei	0
En dose rubellavaksine	Nei	1 dose MMR
Ikke vaksinert / usikker vaksinasjonsstatus	Ja	$\geq 10$ IU/ml: 0
		$\geq 5$ IU/ml $< 10$ IU/ml: 1 dose MMR
		$< 5$ IU/ml: 2 doser MMR

## Referanser

1. Barlinn, R., et al. Susceptibility and age-dependent differences in levels of rubella antibodies among pregnant women. *Journal of Medical Virology* 2014
2. Becker, N. G., Rouders, V. Simultaneous control of measles and rubella by multidose vaccination schedules. *Mathematical Biosciences* 1996
3. Bottiger, M. Immunity to rubella before and after vaccination against measles, mumps and rubella (MMR) at 12 years of age of the first generation offered MMR vaccination in Sweden at 18 months. *Vaccine* 1995
4. Davidkin I et al. MMR vaccination and disease elimination: the Finnish experience . *Expert Review of Vaccines* 2010
5. Davidkin, I. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000
6. Davidkin, I et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: A 20-year follow-up. *JID* 2008
7. Dhiman, N. et al. Correlates of lymphoproliferative responses to measles, mumps, and rubella (MMR) virus vaccines following MMR-II vaccination in healthy children. *Clinical Immunology* 2005.
8. Dhiman, N. et al. Predominant inflammatory cytokine secretion pattern in response to two doses of live rubella vaccine in healthy vaccines. *Cytokine* 2010
9. Haralambieva, I. H., et al. 2'-5'-Oligoadenylate synthetase single-nucleotide polymorphisms and haplotypes are associated with variations in immune responses to rubella vaccine." *Human Immunology* 2010
10. Johnson C et al. Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs. eleven to thirteen years. *PIDJ* 1996
11. Kakoulidou et al. Kinetics of antibody and memory B cell responses after MMR immunization in children and young adults. *Vaccine* 2013
12. Kennedy, R. B., et al. Genetic polymorphisms associated with rubella virus-specific cellular immunity following MMR vaccination. *Human Genetics* 2014
13. Kremer et al. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees - A longitudinal study. *Vaccine* 2006
14. Lai, F. Y. et al. Determining rubella immunity in pregnant Alberta women 2009-2012. *Vaccine* 2015
15. Lin C-c et al. Rubella seroepidemiology and estimations of the catch-up immunization rate and persistence of antibody titers in pregnant women in Taiwan. *BJOG* 2011
16. Ovsyannikova, I. G. et al. HLA genotypes and rubella vaccine immune response: Additional evidence. *Vaccine* 2014
17. Ovsyannikova, I. G. et al. HLA haplotype and supertype associations with cellular immune responses and cytokine production in healthy children after rubella vaccine. *Vaccine* 2009.
18. Pankratz, V. S. et al. Associations between SNPs in candidate immune-relevant genes and rubella antibody levels: a multigenic assessment. *MC Immunology* 2010.

19. Peabody et al. Immunogenicity of second dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine and implications for serosurveillance. *Vaccine* 2002.
20. Poland, G. A. HLA genotypes and rubella vaccine immune response: additional evidence. *Vaccine* 2014.
21. Rager-Zisma et al. The effect of measles-mumps-rubella (MMR) immunization on the immune responses of previously immunized primary school children. *Vaccine* 2003
22. Terada K et al. Rubella specific cell-mediated and humoral immunity following vaccination in college students with low antibody titers. *Vaccine* 2015
23. Bouthry E, Furione M et al. Assessing immunity to rubella virus: a plea for standardization of IgG (immuno)assays *J. Clin. Microbiol.* 2016 , doi:10.1128/JCM.00383-16
24. Huzly, D., et al. Performance of 14 rubella IgG immunoassays on samples with low positive or negative haemagglutination inhibition results. *Journal of Clinical Virology* 2016, **74**: 13 - 18
25. WHO Euro. 4<sup>th</sup> Meeting of the European Regional Verification Committee for Measles and Rubella elimination (RVC). WHO 2016.





[www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
Juni 2016  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten kan lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)