

**Kari Johansen**, med dr, specialist i klinisk virologi och pediatrik, avdelningen för virologi/avdelningen för immunologi och vaccinologi, Smittskyddsinstitutet, Solna

**Marie Sjödin**, barnmorska, kvinnokliniken och INFPREG, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

**Linn Westrell-Oskarsson**, barnmorska, kvinnokliniken och INFPREG, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

**Malin Arneborn**, epidemiolog, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna

**Britt Åkerlind**, med dr, överläkare, klinisk virologi, Universitetssjukhuset i Linköping

**Marianne Forsgren**, docent, f d klinikchef, klinisk virologi och INFPREG kunskapscentrum för infektioner under graviditet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge ([ma.le.forsgren@telia.com](mailto:ma.le.forsgren@telia.com))

## Rubella fortfarande ett problem i Europa – viktigt att gravida har fullgott skydd

**II** Rubella (röda hund) är vanligen en lindrig exantemssjukdom hos barn och vuxna. De kliniska symtomen kan göra att den lätt förväxlas med en rad andra exantemssjukdomar. Laboratorieundersökning är nödvändig för säker diagnos. Påvisande av rubellaspecifika IgM-antikroppar talar för infektion. Slutsatser om immunitet kan heller inte baseras på anamnes utan fordrar laboratorieanalys.

Väl utvärderade metoder för att mäta rubellaspecifikt IgG har visat god korreleration till immunitet även om andra immunfunktioner deltar i försvaret.

### Fosterskador med allvarlig prognos

Rubellainfektion hos en kvinna tidigt under graviditeten innebär stor risk för allvarliga skador på fostret. Risken för organskador är mycket stor under de första 10–12 veckorna, och risken för hörselskador kvarstår fram till 16:e–17:e graviditetsveckan.

Kliniska kriterier för diagnosen kongenital rubella, nyligen omarbetade av WHO [1], är två av följande: hörseldefekt/dövhet/neysatt hörsel, katarakt, »salt och peppar«-retinopati, glaukom, öppetstående ductus arteriosus eller pulmonalisstenos samt ett av följande neonatala symtom: trombocytopen purpura, hepatosplenomegali, ikterus (inom 24 timmar), meningoencefalit, mikrocefali och tidigt eller sent uppträdande mental retardation. Fynd av IgM-aktivitet mot rubella och/eller virusgenom säkerställer diagnosen; särskilt viktigt hos barn som bara har enstaka symtom.

Långtidsstudier visar den allvarliga prognosen för många barn med kongenital rubellainfektion. Vid uppföljning av den kohort barn i Australien som ingick i ögonläkaren Norman Greggs ursprungliga studie över sambandet mellan katarakt och maternell rubella sågs både progress av symtom och tillkomst av nya manifestationer vid 25, 50 och 60 års ålder [2]. Vid 60-årsuppföljningen var 10 döda av de 50 följda, övriga 40 var samtliga döva, 23 hade ögonkomplikationer, 16 led av kardiovaskulär sjukdom och 5 hade utvecklat diabetes.

Rubellapandemin 1962–1964 beräknas ha orsakat skador hos ca 20 000 barn i USA. I en efterundersökning [3] vid 20 års ålder levde en tredjedel av de undersökta barnen ett ganska normalt liv, en tredjedel levde med sina föräldrar och hade

### Sammanfattat



Rubella sprids i stora delar av världen, och flera europeiska länder rapporterar fortfarande rubellaepidemier. Trots att rubella inte cirkulerar i vårt land är det viktigt att gravida kvinnor har fullgott skydd.

Immunitetsbedömning av gravida kvinnor och post partum-vaccination utförs i Sverige, men en enkät till mödravården visade stora skillnader i genomförandet. I ett område där alla gravida undersökts och vid behov vaccinerats visades att skyddet mot rubella är gott hos de flesta men att 5–6 procent saknar eller har låg antikroppshalt. Samtidigt framkommer osäkerhet om huruvida barnvaccinationsprogrammet (två doser MPR-vaccin) ger fullgott skydd för alla genom hela den fertila perioden.

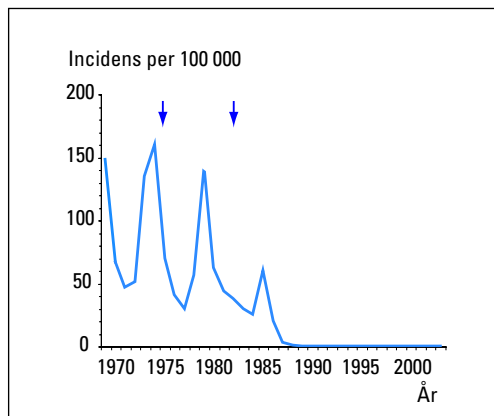
Rubellaimmunitetsundersökning av gravida och vaccination post partum bör därför fortsätta ännu några år, åtminstone vid kvinnans första graviditet som följs inom svensk mödravård.

På barn med hörselskada och hjärt- eller ögonsymtom förenliga med kongenital rubella bör prov tas.

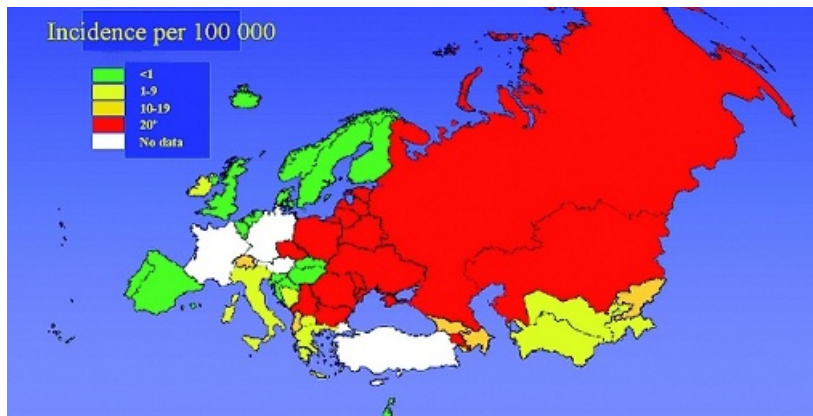
anpassade yrkesuppgifter och en tredjedel krävde vård dygnet runt.

### Vaccination och immunitet

Vaccination mot rubella genomförs med ett enda mål: att förebygga fosterskador. En framgångsrik strategi förutsätter hög vaccinationstäckning bland barn för att stoppa cirkulationen av virus i samhället samt fullgod immunitet hos så många gravida kvinnor som möjligt. Immuniteten efter genomgång av rubella är mycket god. Modern är inte mottaglig för ny



**Figur 1.** Incidens av rubella åren 1969–2003 enligt rapport till epidemiologiska avdelningen, Smittskyddsinstitutet. 1974 (pil 1) påbörjades vaccination med rubellamonovaccin av skolflickor i årskurs 6 samt av nyförlösta kvinnor utan eller med låg (<15 IU/ml) rubellaantikroppsaktivitet. 1982 (pil 2) infördes MPR-vaccination av pojkar och flickor vid 18 månaders och 12 års ålder. Post partum-vaccination av rubellamottagliga kvinnor med monovaccin fortsatte.



**Figur 2.** Rubellaincidens per 100 000 i Europa 1998–2002 enligt rapportering till WHO. (Källa: Kartan publiceras med tillstånd från N Emiroglu, WHO Regional Office for Europe.)

smitta och fostret är skyddat. Vaccination, dvs infektion med en försvagad rubellavirusstam, framkallar hos de allra flesta individer, speciellt barn, ett gott och långvarigt immunsvär och skydd mot rubella.

Immuniteten efter vaccination avtar dock med åren, vilket återspeglas i sjunkande antikropps nivåer. Vid exponering för rubellasmitta är reinfektion vanlig och innebär en påspädning av immunförsvaret (boostereffekt). Om rubella inte längre cirkulerar i samhället uteblir denna boostereffekt, och en växande andel vaccinerade får med tiden låga eller inte påvisbara antikropps nivåer [4]. Förnyad vaccination krävs om en boostereffekt eftersträvas.

Vid reinfektion modifieras infektionsförloppet av den partiella immuniteten. Kliniska symtom är sällsynta. Risken för spridning ut i kroppen minskar och därmed risken för överföring av rubellavirus till ett fostret om en gravid kvinna reinfekteras tidigt under graviditeten. Hittillsvarande observationsmaterial visar att risken för skada vid reinfektion är låg men inte obefintlig [5]. Eftersom kvinnor med enbart vaccin-immunitet först nu har nått barnafödande ålder är observationstiden ännu för kort för att ge ett slutgiltigt svar på frågan om vaccination i barna- och tonåren ger alla kvinnor ett skydd genom hela den fertila perioden.

Mot bakgrund av denna osäkerhet har man angett en lägsta antikropps nivå för sannolik immunitet (10–15 IU/ml; den något högre gränsen 15 IU/ml används ofta vid immunitetsbedömning hos vuxna kvinnor).

### Svenska erfarenheter

Rubella var fram till 1980-talet en av de vanligaste barnsjukdomarna, som spreds endemiskt och epidemiskt ungefär vart femte till vart sjunde år (Figur 1) [6]. Ingen effektiv profylax fanns att erbjuda [7]. Många rubellainfekterade gravida valde att avbryta graviditeten. Trots detta föddes skadade barn ett halvår efter epidemierna. Hörselklasser fylldes med rubellabarn [8]. De svårast skadade blev vårdberoende. Exempel är en nu 30-årig man med cerebral pares och organiskt hjärtfel. Han kan kommunicera med omvärlden endast med känsel, då varken syn eller hörsel kunnat räddas.

År 1974 infördes vaccination av 12-åriga flickor och mottagliga kvinnor efter förlösning. Trots hög vaccinationsan-

slutning utbröt en omfattande epidemi av rubella (Figur 1) åren 1978–1980. Rubella i tidig graviditet konstaterades hos 212 kvinnor [6]. Av dem valde 36 att fullfölja graviditeten; 19 av deras barn föddes med skador. År 1982 infördes allmän vaccination av 18 månaders barn mot mässling, parotit och rubella (MPR). Anslutningen till vaccinationsprogrammen har varit mycket hög [9], och man uppnådde snabbt en tillräcklig immuniseringsnivå av barnen (över 90 procent, helst 95 procent) som hindrade cirkulation av rubella (Figur 1). Barn med kongenital rubella har nu inte rapporterats i Sverige på nästan 20 år [6].

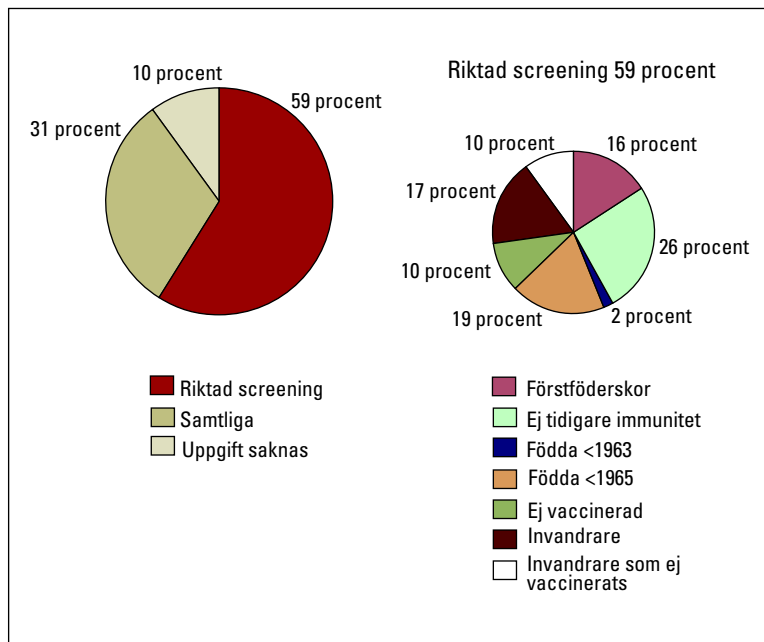
Minskande anslutning noterades 2001, speciellt i vissa områden, beroende på en ej faktaunderbyggd diskussion om samband mellan MPR-vaccination och autism. Detta föreslagna samband har uteslutits i stora studier [10–13], och vaccinationsanslutningen har åter ökat. Svackan har också mildrats – en del av de ovaccinerade barnen har vaccinerats under det tredje levnadsåret.

Anslutningen till skolflicksvaccination sedan dessa infördes har däremot hela tiden varit stabil. Över 99 procent har under åren fått minst en dos MPR. Läsåret 2002/2003 var 95,3 procent av 12-åringarna fullvaccinerade med två doser; 4,1 procent hade fått en dos och endast 0,39 procent var helt ovaccinerade [9].

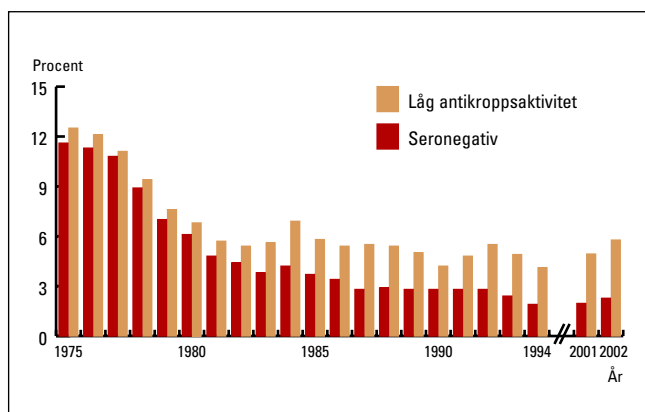
### Röda hund i Europa och resten av världen

I Europa och övriga världen förekommer fortfarande omfattande rubellasmitta (Figur 2) [1, 14]. I områden i Europa där barnvaccination först nyligen, eller ännu inte, påbörjats sprids rubella epidemiskt. Stora epidemier rapporterades år 2003 från Ryska federationen och Rumänien (incidens: 880 respektive 540/100 000).

Rubella sprids även i andra delar av Europa: Polen rapporterade år 2003 över 10 000 fall (27/100 000), och så sent som 2002 rapporterades 18 000 fall (11/100 000) från Italien. Även i Tyskland och Frankrike, varifrån uppgifter på WHO-kartan (Figur 2) saknas, förekommer rubella. I en samlad satsning inom WHO:s Europaregion görs nu ett försök att eliminera mässling och röda hund med hjälp av vaccination, förbättrad diagnostik och förbättrad laboratorierapportering [1]. I utvecklingsländer runt om i världen är allmän vaccination



**Figur 3.** Indikationer för rubellaimmunetsprövning av gravida kvinnor tillämpade på mödravårdscentraler i Sverige 2004. Bearbetade resultat av en enkät till landets samordningsbarnmorskor inom mödravården. Svarsfrekvens 46 av 51 tillfrågade.



**Figur 4.** Andel gravida kvinnor i Stockholmsregionen utan påvisbar antikroppsaktivitet (seronegativa) respektive med låg aktivitet (<15 IU/ml) mot rubella åren 1975–2002. Analysmetod: hemolys-i-gel-test. Antal undersökta 13 000–22 000 per år, avdelningen för klinisk virologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

ännu inte möjlig, eftersom man inte kan garantera tillräckligt hög vaccinationstäckning över lång tid [15, 16].

### Ojämn screening av gravida i Sverige

Sedan 1975 erbjuds gravida kvinnor i Sverige rubellaimmunetsbedömning med vaccination post partum av dem som bedöms ha otillräckligt skydd (SoFS[M] 1982:13). Enligt enkätsvar år 2004 från 46 av rikets 51 sambandsbarnmorskor verksamma inom mödravården följs dessa råd mycket olika över landet (Figur 3). Endast i en tredjedel av mödravårdsområdena immunetsprövades samtliga gravida kvinnor. I övriga områden tillämpades olika selektionskriterier.

Resultatet av rubellascreeningen från Stockholmsregionen, som har välfungerande allmän immunitetsundersökning och post partum-vaccination, visade att andelen kvinnor som helt saknar rubellaantikroppar under åren 1985–2002 har legat relativt konstant kring 2–3 procent; densamma som andelen

med osäker immunitet (Figur 4). Vid en genomgång av 2002 års material noterades att yngre kvinnor (födda 1981 eller senare) i större utsträckning saknade betryggande antikroppsaktivitet än äldre kvinnor. Detta kan bero på utebliven vaccination, uteblivet vaccinationsanslag eller avklingande immunitet efter vaccination.

För att belysa orsaken jämfördes data från kvinnor som testats även för hepatit B, mestadels invandrarkvinnor, med övriga. Andelen som helt saknade antikroppar mot rubella bland dem som testats för hepatit B var 4,2 procent (Figur 5) mot 1,6 procent av övriga. För nivå låg antikroppsaktivitet (<15 IU/ml) var siffrorna 5,6 respektive 3,0 procent. Det fanns en klar skillnad i åldersfördelning bland kvinnor utan betryggande immunitet: Bland dem som testats för hepatit B (huvudparten invandrarkvinnor) fanns en spridning över alla åldrar, bland övriga var anhopningen i låg ålder (<24 år) påtaglig. Kvinnor i dessa åldersgrupper som vuxit upp i Sverige har vaccinationsimmunitet men har inte utsatts för naturlig rubella.

Dessa data står i samklang med resultaten av en nationell tvärsnittundersökning av rubellaimmunitet i den svenska befolkningen 1997 [17]. Bortom 25–30 procent av barn i åldern 8–11 år hade otillfredsställande låg antikropps nivå liksom 15 procent av 15-åringar som fått sin andra vaccindos vid 12 års ålder.

Vi saknar jämförande data från områden där endast förstföderskor testats och vaccinerats. Från viruslaboratoriet i Linköping (n=4 159 åren 2002–2003 med 3,2 procent seronegativa) erhöles ett förmodat sådant material. Tyvärr visade svaren på enkäten till mödravårdscentralerna (MVC) att skilda provtagningsindikationer tillämpades inom olika områden, vilket gjorde att siffrorna inte kunde tolkas.

### Monovalent eller kombinationsvaccin

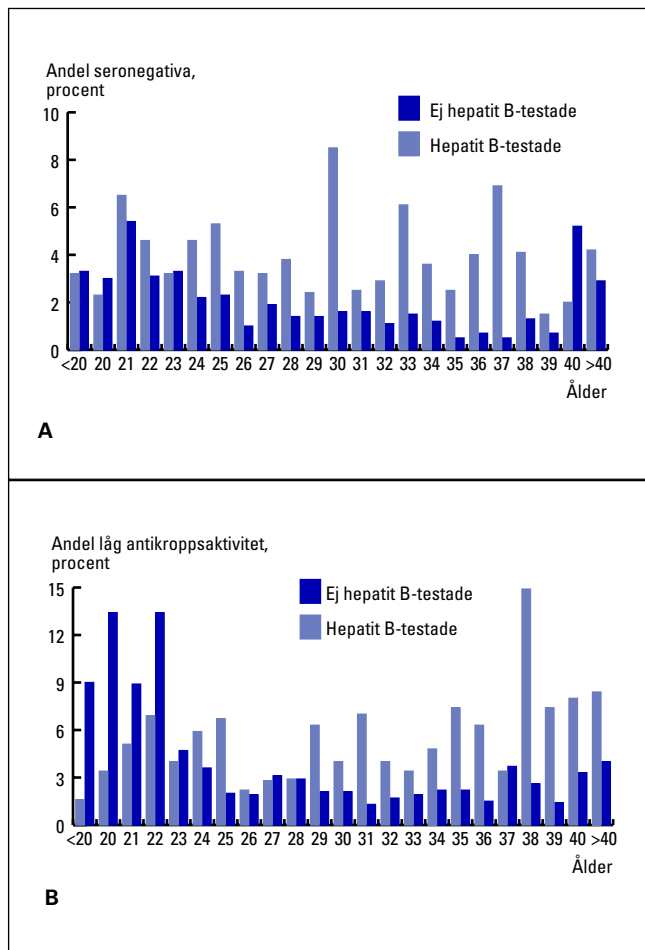
Nyförlostna kvinnor utan tillfredsställande immunitet erbjuds vaccination med ett monovalent rubellavaccin. Immunitetsprövning och vaccination före graviditet sker av kvinnor som ett led i infertilitetsutredningar. Statistik från Läkemedelsstatistik AB visar att ca 1 800–2 000 doser/år (Meruvax, MSD) sålts till främst förlossningskliniker i landet de senaste fem åren. Under 2003 uppstod vaccinbrist, då tillverkaren i USA lade om sin produktion till enbart kombinationsvaccinet MPR. Samma vaccintillverkare erbjuder nu ett monovalent rubellavaccin (licenspreparatet Rudivax, Aventis-Pasteur, innehållande vaccinstammen RA 27/3M). Enligt WHO kan MPR-vaccin ges om det monovalenta vaccinet inte finns tillgängligt.

### Behöver vi fortsätta med screening?

Sedan flera år har man i diskussioner ifrågasatt om screening verkligen behövs i Sverige, eftersom antalet rapporterade fall av röda hund nu är så lågt och skadade barn inte rapporterats på decennier. Om screeningen skulle upphöra skulle det innebära att de kvinnor som idag påvisas ha otillräckligt skydd inte skulle kunna upptäckas och erbjudas vaccination, när vi ännu inte vet om barn-tonårsvaccination kommer att skydda alla under hela den fertila perioden. Tidsintervallet mellan skolflicksvaccination och graviditet ökar successivt med allt högre ålder hos barnaföderskor (medelåldern var 2001 för förstföderska 27,9 och för alla 29,8 år).

Otillräckligt skydd utgör för närvarande sannolikt inte ett problem här hemma, eftersom rubella inte cirkulerar i samhället. Men rubellasmitta finns i vår omvärld, nära och fjär-

**ANNONS**



**Figur 5.** Andel gravida kvinnor i Stockholmsområdet i olika åldrar (A) utan respektive (B) med låg aktivitet (<15 IU/ml) mot rubella år 2002. Jämförelse mellan gravida kvinnor som undersökts avseende hepatit B, mestadels av utländskt ursprung (n=3 479), och övriga (n=10 672). Analysmetod: hemolys-i-gel-test, avdelningen för klinisk virologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

ran, och svenska gravida kvinnor reser idag över hela världen och kan därför lätt exponeras (Figur 2). Smittkedjor från turistländer med otillräcklig vaccination har beskrivits, t ex från England [18]. Speciellt utsatta kan invandrade gravida kvinnor bli när de besöker sina gamla hemmiljöer.

Mot denna bakgrund behövs fortsatt rubellatestning tills man fått ytterligare erfarenhet av vaccinimmunitetens långtidsduration och tills rubellasituationen i omvärlden – i varje fall i Europa – bemästrats.

### Rationellare screening

Önskan att slopa immunitetsundersökningen beror givetvis på ekonomiska faktorer. Om man inte anser sig ha resurser att testa alla gravida, kan man då inte minska kostnaderna genom att rikta rubellaundersökningen mot dem som bedöms bäst behöva den? All erfarenhet visar att tillämpning av selektiva screeningprogram medför ett avsevärt bortfall. Svaren på MVC-enkäten visar på komplexiteten. Det tar tid och kraft från barnmorskan att vid inskrivningen av patienten efterhöra, komma ihåg och effektuera rubellaundersökning på överenskomna indikationer.

En mycket enkel och föga krävande rutin skulle kunna vara att testa den gravida kvinnan åtminstone vid den första graviditet som följs inom svensk mödravård. Detta skulle sannolikt spara personaltid, som väl uppväger kostnaderna

för de analyser som utförs, vilka varierar över landet. Mer allmänna screeningpaket (rubella, HIV, hepatit B och syfilis på samma prov) ger rationaliseringsfördelar för såväl värden som laboratorier. Bibehållen rubellascreening, till och med av samtliga kvinnor, behöver därför inte nödvändigtvis leda till stor kostnadsökning.

Om provtagningen skett på entydiga indikationer kan resultatet inom varje mödravårdsområde ställas samman i samarbete med laboratorium och smittskydd och ge en god bild av det aktuella immunitetsläget, hur testprogrammet fungerar och vad man får för pengarna. Om sådana uppgifter förs vidare till riksplanet (Referensgruppen för vaccinfrågor) erhålls underlag för vidare utformning och omprövning av programmet för rubellatestning och post partum-vaccination av gravida. Detta skulle också ge en god uppfattning om vaccinskyddets långtidshållbarhet och bidra till att räta ut de frågetecken som nu finns.

### Uppmärksamhet på barn

En annan viktig fråga är: Har vi tillräcklig vaksamhet vad gäller att upptäcka barn med kongenital rubella? Ju ovanligare en sjukdom blir, desto svårare blir det att hålla kunskapen aktuell och ha diagnosen i åtanke. Det är önskvärt att det på varje barn med hörselskada – den vanligaste av alla rubellaskador – som upptäcks under de första levnadsåren och som inte har uppenbar annan orsak tas prov innan MPR-vaccination utförs. Även barn med hjärt-kärl- och/eller ögonskador, som för tanken till kongenital rubella [1], bör undersökas.

### Konklusion

Sammanfattningsvis är rubellasituationen i landet nu mycket god. För att denna gynnsamma situation skall bestå måste anslutningen till vaccinationsprogrammen även fortsättningsvis hållas mycket hög. Rubellaimmunitetsundersökning av gravida med åtföljande post partum-vaccination bör fortsätta ännu någon tid eftersom rubella fortfarande är vida spridd i både nära och fjärran reseemål. Om resurser saknas för att undersöka alla skulle ett enkelt program vara att åtminstone undersöka alla kvinnor vid den första graviditet som följs inom svensk mödravård. Resultaten bör årligen sammanställas för diskussion om vidare utformning av programmet. På barn med tidig hörselskada och hjärt- eller ögonsymtom förenliga med kongenital rubella är systematisk provtagning önskvärd.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

INFPREG – Internetbaserad kunskap för infektioner under graviditet – när man på <www.infpreg.se>

### Referenser

1. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European region of WHO. <http://www.euro.who.int/document/e81567.pdf>
2. Forrest JM, Turnbull FM, Sholler GF, Hawker RE, Martin FJ, Doran TT, et al. Gregg's congenital rubella patients 60 years later. *Med J Aust* 2002;177:664-7.
3. Cooper LZ, Alford CA. Rubella. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 347-88.
4. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000;18:3106-12.
5. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *Communicable Disease Report (Lond Engl Rev)* 1991;11:R57-9. <http://www.hpa.org.uk/cdr/CDRreview/1991/cdro691.pdf>
6. 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 post-partum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine* 1997;15:1538-44.
7. Forsgren M, Jorup-Rönström C, Svedmyr A, von Sydow M. Är gammaglobulin vid rubellaexposition under tidig graviditet meningsfull profylax? *Läkartidningen* 1976;73:308-11.
8. Barr B, Böttiger M, Eriksson M, Forsgren M, Lundström R. Det rubellaskadade barnet – kommer det att försvinna? *Läkartidningen* 1979;76:3511-21.

9. Vaccinationsstatistik från barnavårdscentralerna och skolorna. <http://www.smittskyddsinstitutet.se>
10. Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002;110:957-63.
11. Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001;19:3632-5.
12. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002;324:393-6.
13. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347:1477-82.
14. Data rapporterade till WHO för år 2003, erhållna och publiceras med tillstånd från N Emiroglu, WHO Regional Office for Europe.
15. Rubella vaccines. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2000; 75, 161-72. <http://www.who.int/wer/archives/en/>
16. Vynnycky E, Gay NJ, Cutts FT. The predicted impact of private sector MMR vaccination on the burden of Congenital Rubella Syndrome. *Vaccine* 2003;21:2708-19.
17. Olin P, Carlsson RM, Hallander H, Ljungman M, Svensson Å, et al. Vaccinationsuppföljning. Seroepidemisk tvärsnittsstudie 1997, slutrapport. Smittskydds-institutets rapportserie nr 3:2004. Se vaccinationer – aktuella rapporter. <http://www.smittskyddsinstitutet.se>
18. Tookey P, Molyneaux P, Helms P. UK case of congenital rubella can be linked to Greek cases. *BMJ* 2000;321:766.



= artikeln är referentgranskad