



# Rubellascreeningsbeleid bij zwangere vrouwen

---

## Samenvatting

Tijdens de zwangerschap moet aan vrouwen die niet gevaccineerd zijn tegen rubella, of van wie de vaccinatiestatus niet bekend is, screening op rubella IgG-antistoffen worden aangeboden. Indien uit de screeningstest blijkt dat de vrouw geen of onvoldoende antistoffen heeft tegen rubella, wordt postpartumrubellavaccinatie aangeboden (BMR). Na vaccinatie vindt geen titercontrole meer plaats.

Dit is het gezamenlijk advies van de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV), de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), de Gemeenschappelijke Gezondheidsdiensten (GGD) en het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM/Cib).

## Inleiding

Rubella of rodehond is een over het algemeen mild verlopende virale ziekte die gepaard gaat met koorts, lymfadenopathie en een gegeneraliseerd maculopapuleus exantheem. Indien een zwangere de infectie gedurende de eerste helft van de zwangerschap doormaakt, loopt de vrucht een groot risico op congenitale afwijkingen, het congenitaal rubellasyndroom (CRS). Rubella is te voorkomen door vaccinatie, die is opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP).

De vaccinatiegraad voor rubella in Nederland is hoog, tussen de 90 en 95%. Vrouwen geboren tussen 1963 en 1983 hebben in principe één rubellavaccinatie gehad. Vanaf geboortjaar 1983 worden twee BMR-vaccinaties gegeven aan zowel jongens als meisjes (van Lier et al. 2014).

Het percentage mensen met rubella-antistoffen is in Nederland over het algemeen hoog (95%), maar varieert tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Onder personen die vóór 1983 geboren zijn (dus voor de algemene invoering van de BMR-vaccinatie), is de rubella-antistoftiter hoger dan onder personen die daarna geboren zijn. Deze hogere titers zijn gerelateerd aan een doorgemaakte infectie (Smits et al. 2014).

Meldingen van rubella komen in Nederland weinig meer voor, meestal minder dan 5 patiënten per jaar. Tijdens een epidemie in de reformatorische gezindte in 2004/2005 werden echter bijna 400 patiënten met rubella gemeld, onder wie 32 zwangeren (Hahné et al. 2009). Bij een lokale uitbraak gerelateerd aan een reformatorische school in 2013 werden ruim 50 patiënten gemeld, voornamelijk ongevaccineerde kinderen.

Om congenitaal rubellasyndroom te voorkomen wordt in veel Europese landen aan zwangere vrouwen rubellascreening aangeboden. Indien een zwangere geen of onvoldoende antistoffen tegen rubella heeft wordt postpartumvaccinatie aangeboden. Deze postpartumvaccinatie is bedoeld om vrouwen tegen rubella te beschermen tijdens een eventuele volgende zwangerschap (rubellavaccinatie tijdens de zwangerschap is medisch gecontra-indiceerd).

Er was in Nederland tot aan het verschijnen van deze richtlijn geen landelijk, uniform screeningsbeleid voor rubella. Rubellascreening is niet opgenomen in de prenatale screening infectieziekten en erythrocytenimmunisatie (PSIE) die aan elke zwangere wordt aangeboden bij het eerste consult in de zwangerschap. Het NHG adviseert bepaling van de rubellatiter tijdens het eerste consult in de zwangerschap alléén voor ongevaccineerde vrouwen ([www.nhg.org](http://www.nhg.org) 2015). De LCI adviseert screening te overwegen bij sommige groepen allochtone vrouwen en vrouwen die om principiële redenen vaccinatie weigeren ([www.rivm.nl](http://www.rivm.nl) 2015). De KNOV en NVOG doen in hun richtlijnen geen uitspraak over rubellascreening. De NVMM heeft in 2004 voorgesteld om aanvullend beleid op te stellen (Elsacker et al. 2004).

In 2009 is in Oost-Nederland de praktijk van rubellascreening onderzocht. Iets meer dan de helft van de verloskundigen (57,6%) geeft aan dat zij elke zwangere ten minste één keer screent. Een kwart van de verloskundigen screent alleen vrouwen uit risicogroepen (24,6%), de rest screent helemaal niet (17,7%) (Ruijs, 2009).

Gezien de hoge vaccinatiegraad voor rubella, in combinatie met een lage incidentie van rubella in Nederland, is het de vraag of screening wel zinvol is. Omdat in de praktijk blijkt dat de verschillende beroepsbeoefenaars hier verschillend mee omgaan, is besloten om een werkgroep bij elkaar te roepen met afgevaardigden van KNOV, NVOG, NHG, NVMM, GGD en RIVM/Cib om tot een eenduidig beleid te komen. Op basis van literatuur en eigen overwegingen is de werkgroep tot het

advies gekomen om alleen rubellascreening aan te bieden aan zwangere vrouwen die niet tegen rubella gevaccineerd zijn of van wie de vaccinatiestatus onbekend is.

## Vraag aan de werkgroep

Welk rubellascreeningsbeleid moet in Nederland gehanteerd worden bij zwangeren?

Subvragen:

- a) Geeft een BMR-vaccinatie langdurige bescherming tegen een rubella-infectie? En is één vaccinatie voldoende?
- b) Is screenen op rubella-antilichamen (IgG) een geschikte methode voor het meten van het beschermingsniveau tegen een infectie?
- c) Wat is het beleid bij een zwangere vrouw die geen of te weinig antistoffen heeft tegen rubella?
- d) Is rubellascreening in Nederland kosteneffectief?

## Samenvatting onderzoek en overwegingen van de werkgroep

### a) Geeft een BMR-vaccinatie langdurige bescherming tegen een rubella-infectie? En is één vaccinatie voldoende?

In de literatuur worden meerdere studies beschreven die de langetermijn-immuunrespons hebben gemeten na één BMR-vaccinatie. Over het algemeen kan geconcludeerd worden dat de antistofrespons na één vaccinatie goed is (zie tabel 1) (WHO, 2011a; WHO, 2011b). Er is daarnaast een aantal langlopende studies die de bescherming na twee BMR-vaccinaties hebben gemeten. In deze studies worden vergelijkbare antistofresponsen gemeten als na één vaccinatie.

References	Country where study was carried out	Years after vaccination (number of doses)	No. sero-positive/no. tested (%)
Christenson and Bottiger, 1994	Sweden	16 (1)	184/190 (96.8%)
Enders and Nickerl, 1988	Germany	14 (1)	115/115 (100%)

<b>Hillary and Griffith, 1988</b>	Ireland	15 (1)	20/21 (93.3%)
<b>Horstmann et al, 1985</b>	United States	11-12 (1)	35/35 (100%)  33/35 (95%)
<b>O'Shea et al, 1988</b>	United Kingdom	10-21 (1)	47/48 (97.9%)
<b>Zeally and Edmond</b>	United Kingdom	12 (1)	93/94 (99%)
<b>Plotkin and Buser, 1985</b>	United States	12-14 (1)	29/29 (100%)
<b>Johnson et al, 1996</b>	United States	10-12 (1)	36/57 (63%)
<b>Kremer et al, 2000</b>	Luxembourg	7 (1)	12/24 (92%)
<b>Vandermeulen et al, 2007</b>	Netherlands	8 (2)	119/119 (100%)
<b>Davidkin et al, 2008</b>	Finland	20 (2)	275/275 (100%)
<b>LeBaron et al, 2009</b>	United States	7-12 (2)	521/613 (85%)
<b>Kakowliden et al, 2010</b>	Sweden	22 (2)	1707/1870 (91%)

**Tabel 1.** Long-term Persistence of Rubella Antibodies After Vaccination with the RA27/3 Strain (Plotkin, Orenstein & Offit, 2013).

De op dit moment beschikbare vaccins zijn grotendeels empirisch ontwikkeld; er is weinig of geen inzicht in de wijze waarop hun beschermende werking precies tot stand komt. De aantoonbaarheid van rubella-specifieke antistoffen in het serum wordt gebruikt als maat voor bescherming na rubellavaccinatie. Hierbij is niet alleen de hoogte van de door het vaccin geïnduceerde antistoftiter van belang, maar ook de kwaliteit van dergelijke antistoffen (aviditeit of specificiteit). Daarnaast spelen geheugencellen een rol, die bij hernieuwde blootstelling reactiveren en antistoffen gaan produceren.

Wat in de meeste artikelen naar voren komt is dat de BMR-vaccinatie tot blijvende rubella IgG-seropositiviteit leidt maar dat na verloop van tijd de antistoftiter daalt. Over het algemeen wordt aangenomen dat onder gevaccineerden de bescherming voldoende is, zelfs bij lage antistoftiters (< 10 IU/ml). Plotkin geeft aan dat het type vaccin een cruciale rol speelt. Levende verzwakte vaccins – die ook in Nederland gebruikt worden- induceren antistofreacties die tientallen jaren aanhouden, zo niet levenslang, in afwezigheid van antigeenblootstelling en reactivering van het immunologisch geheugen (Plotkin, Orenstein & Offit, 2013). De noodzaak van een tweede vaccinatie kan daarom worden bediscussieerd. Hoewel er sprake is van een afname van de antistoftiters na vaccinatie (waning immunity), betekent dit nog niet dat er meteen sprake is van onvoldoende bescherming. Na eventuele blootstelling aan het virus vindt ook vaak een boosting plaats van deze antistoffen. De WHO stelt op grond van bovenstaande in een position paper (WHO, 2011a; WHO, 2011b) dat één vaccinatie voldoende is ter bescherming tegen rubella.

In het Rijksvaccinatieprogramma wordt aan kinderen, vanaf geboortjaar 1983, tweemaal een rubellavaccinatie aangeboden, op de leeftijd van 14 maanden en van 9 jaar. Dit wordt gedaan om de zeer kleine kans op non-respons na de eerste vaccinatie nog verder te beperken en de langetermijnbescherming nog verder te vergroten. Na twee vaccinaties verloopt de afname van antistofconcentraties langzamer dan na één vaccinatie (Smits et.al 2014).

Er is in Nederland nog een grote groep zwangere vrouwen (geboren voor 1983) die slechts één vaccinatie aangeboden heeft gekregen. Uit de meldingen blijkt niet dat er in deze leeftijdsgroep meer rubella voorkomt.

#### **Conclusie:**

**BMR-vaccinatie biedt langdurige bescherming tegen rubella. Ook vrouwen die slechts één vaccinatie hebben gehad worden geacht voldoende beschermd te zijn tegen rubella.**

#### **b) Is screenen op rubella-antilichamen (IgG) een geschikte methode voor het meten van de bescherming tegen een infectie?**

Er zijn veel verschillende laboratoriumtechnieken beschikbaar voor het testen van rubella-antistoffen. Wanneer een uitslag negatief is, wordt de persoon als niet beschermd beschouwd. Een persoon met een positieve uitslag wordt als beschermd beschouwd indien de titer boven een zekere grenswaarde ligt. Er worden echter verschillende laboratoriumtechnieken en grenswaardes gebruikt voor de screening.

In Nederland wordt het meest gebruikgemaakt van commerciële EIA-testen. De meeste laboratoria en de WHO hanteren hiervoor een grenswaarde van 10 IU/ml

(WHO, 2011), maar deze is ook enigszins afhankelijk van de waarde die de fabrikanten van deze testen hiervoor zelf opgeven. In de literatuur wordt over het algemeen een waarde van >10 of >15 IU/ml als een beschermende titer beschouwd. De op EIA gebaseerde testen blijken echter niet zo heel erg sensitief te zijn. Afhankelijk van de gekozen EIA-test verschillen de uitkomsten. Dit is vooral een probleem bij personen met een door vaccinatie verkregen immuniteit, bij wie vaker een negatieve uitslag zal worden gevonden. De testen zijn namelijk ontwikkeld om een natuurlijke infectie vast te stellen (waarbij een hoge antistoftiter ontstaat) en minder geschikt voor het aantonen van immuniteit die is verkregen door vaccinatie (waarbij de antistoftiter veel lager is).

Een goede maat voor bescherming voor gevaccineerden bestaat dus eigenlijk niet. De afkapwaarde die ooit opgesteld was door de WHO is hierdoor redelijk arbitrair. Uit specifieke studies die recent werden gepresenteerd bij de WHO, kon bij ongeveer twee derde tot drie kwart van de personen met een seronegatieve uitkomst van de EIA-test, functionele immuniteit tegen rubella worden aangetoond.

Bij ongevaccineerde personen kan er op basis van de testuitslag wel duidelijk onderscheid worden gemaakt tussen degenen die wel en niet beschermd zijn. Voor ongevaccineerde zwangere vrouwen kan de wetenschap niet beschermd te zijn een motivatie zijn om zichzelf alsnog te laten vaccineren of contacten met (mogelijke) rubellapatiënten te vermijden.

#### **Conclusie:**

**Voor ongevaccineerden is screenen op rubella-antistoffen een geschikte methode om aan te tonen of men al dan niet beschermd is.**

**Voor gevaccineerden wordt screening niet nodig geacht. Vaccinatie geeft een goede bescherming, terwijl antistofscreening leidt tot veel fout-negatieve uitslagen en daarmee tot onnodige onrust.**

### **c) Wat is het beleid bij een vrouw die na screening geen of te weinig antistoffen heeft tegen rubella?**

Aan ongevaccineerde vrouwen die na screening tijdens de zwangerschap geen of te weinig antistoffen blijken te hebben dient postpartumvaccinatie aangeboden te worden. (BMR-vaccinatie is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omdat het een levend verzwakt vaccin is.)

Gevaccineerde vrouwen hoeven niet gescreend te worden. Indien, anders dan geadviseerd, een gevaccineerde vrouw toch gescreend is en er geen of te weinig antistoffen worden aangetoond, kan bij een éénmaal gevaccineerde vrouw een tweede vaccinatie overwogen worden. Revaccinatie van tweemaal gevaccineerde vrouwen wordt niet geadviseerd omdat het onwaarschijnlijk lijkt dat een derde vaccinatie nog extra bescherming geeft (Robinson et al, 2006).

Het is niet nodig en niet wenselijk om na postpartumvaccinatie ter controle van het effect opnieuw een antistoffenbepaling uit te voeren. Deze testen tonen bij

gevaccineerde personen namelijk niet altijd een duidelijke seroconversie of titerstijging. Dat wil echter niet zeggen dat de gevaccineerde dan niet beschermd is (zie ook het antwoord bij subvraag b in deze richtlijn).

**Conclusie:**

**Aan ongevaccineerde vrouwen die na screening tijdens de zwangerschap geen of te weinig antistoffen blijken te hebben dient postpartum vaccinatie aangeboden te worden. Titerbepaling na vaccinatie is niet nodig.**

#### **d) Is rubellascreening in Nederland kosteneffectief?**

De hoge vaccinatiegraad en het lage vóórkomen van rubella-infecties in Nederland roept de vraag op of rubellascreening bij zwangeren kosteneffectief is. In een studie van Lugner et al, werd de kosteneffectiviteit berekend in de Nederlandse situatie over een periode van 16 jaar waarbij twee epidemieën zijn meegenomen. Hierin wordt gesteld dat een screeningsprogramma kosteneffectief zou zijn indien het beperkt wordt tot ongevaccineerde vrouwen in regio's met een lage vaccinatiegraad en 20% van de seronegatieve vrouwen vaccinatie zou accepteren. Het uitgangspunt bij deze kosteneffectiviteitsanalyse was echter dat er op dat moment geen rubellascreening plaatsvond in Nederland (Lugnér, 2009).

De kosten die in de bestaande praktijk gemaakt werden door verloskundigen die alle zwangeren of zwangeren uit risicogroepen screenden, zijn niet meegenomen in deze analyse. Evenmin is de gezondheidswinst meegenomen die de bestaande screening opgeleverd heeft. Daarom is de kosteneffectiviteit niet goed te beoordelen.

Dat we niet weten in hoeverre de bestaande screeningspraktijk CRS heeft voorkomen is ook een reden om de screening niet helemaal te stoppen maar te beperken tot de groepen waar verwacht wordt dat screening bijdraagt aan de bescherming.

**Conclusie:**

**De kosteneffectiviteit van rubella-screening in Nederland is niet goed te beoordelen.**

## **AANBEVELINGEN**

- a. Screening op rubella-antistoffen (IgG) wordt alleen geadviseerd bij niet-gevaccineerde zwangeren en zwangeren van wie de vaccinatiestatus onduidelijk is. Dit betreft vooral zwangeren van wie de ouders levensbeschouwelijke of andere bezwaren hadden tegen vaccinatie en zwangeren die afkomstig zijn uit landen zonder vaccinatieprogramma tegen rubella. Vrouwen, geboren vanaf 1963, die hun kindertijd in Nederland hebben doorgebracht en aangeven dat hun ouders hen hebben laten meedoen aan het reguliere vaccinatieprogramma worden als gevaccineerd beschouwd.

- b. Als beschermende titer voor een serologische test wordt de afkapwaarde behorende bij de test aangehouden. Het is aan de arts-microbioloog om de uitslag te interpreteren (en te communiceren).
- c. Als een niet gevaccineerde vrouw tijdens de zwangerschap geen of te weinig antistoffen blijkt te hebben, wordt na de zwangerschap één rubellavaccinatie (BMR) aangeboden, zonder een titercontrole.
- d. Als bekend is dat een zwangere éénmaal gevaccineerd is, hoeft ze niet gescreend te worden. Een tweede vaccinatie is niet nodig. Als er desondanks toch getest is, kan bij een negatieve uitslag uitgelegd worden dat het risico op rubella minimaal is - omdat er waarschijnlijk sprake is van immunologisch geheugen, ondanks dat er geen antistoffen meer aantoonbaar zijn - of er kan op pragmatische gronden een tweede vaccinatie worden aangeboden, zonder titercontrole.
- e. Als een vrouw tweemaal gevaccineerd is en toch getest wordt en er geen of te weinig antistoffen zijn, wordt na de zwangerschap géén vaccinatie meer aangeboden. Een derde vaccinatie is niet zinvol. Het is belangrijk om de zwangere informatie te geven dat zij beschermd is en dat het risico om rubella op te lopen uiterst klein is.

Zie voor de praktische uitwerking van dit beleid het stroomschema.

## Werkgroepleden

De werkgroep bestond uit: Jean Luc-Murk, NVMM; Tjerk Wiersma, NHG; Joke Koelewijn, KNOV; Liesbeth van Leeuwen, NVOG; Peter Jacobs, GGD Zuid Limburg; Rob van Binnendijk, RIVM-IDS; Susan Hahné, RIVM-EPI; Helma Ruijs, RIVM-LCI; Leslie Isken, RIVM-LCI; Moära Lieuw-Hie, RIVM-LCI.

## Literatuur

Elsacker AMW, de Melker H, Peeters MF, Schreuder H, Schröder FP, Gelma JMD. Commissie van de Nederlandse Werkgroep voor Klinische Virologie: Rubella en zwangerschap: is rubella-screening nog wel zinvol? Infectieziekten Bulletin 2004, 15:4, 149-150.

Hahné, S. Macey J, van Binnendijk R, Kohl R, Dolman S, van der Veen Y, Tipples G, Ruijs H, Mazzulli T, Timen A, van Loon A, de Melker H. Rubella Outbreak in the Netherlands, 2004–2005: High Burden of Congenital Infection and Spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Sep;28(9):795-800.

Lugner, A., Mollema, L., Ruijs, W., & Hahné, S. (2009). A cost-utility analysis of antenatal screening to prevent congenital rubella syndrome. *Epidemiol. Infect.*, 138(08), 1172-1184. doi:10.1017/s0950268809991336



www.nhg.org (2015). Zwangerschap en kraamperiode. Retrieved 18 May 2015, from <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/zwangerschap-en-kraamperiode>

Plotkin, S., Orenstein, W., & Offit, P. (2013). *Vaccines*. Edinburgh: Saunders. 688-717.

www.rivm.nl (2015). Rubella (rodehond) en zwangerschap. Retrieved 26 March 2015, from [http://rivm.nl/Onderwerpen/R/Rodehond/Rubella\\_rodehond\\_en\\_zwangerschap](http://rivm.nl/Onderwerpen/R/Rodehond/Rubella_rodehond_en_zwangerschap)

Robinson JL, Lee BE, Preiksitis JK, Plitt S, Tipples GA. Prevention of congenital rubella syndrome – What makes sense in 2006? *Epidemiol Rev* 2006;28: 81-87.

Ruijs H, Gerritsen S, Akkermans R, Burggraaf H, Hautvast J. Rubellascreening bij zwangere vrouwen, de huidige praktijk van verloskundigen. <http://www.rivm.nl/dsresource?type=pdf&disposition=inline&objectid=rivmp:257158&versionid=&subobjectname=>

Smits G, Mollema L, Hahné S, de Melker H, Tcherniaeva I, van der Klis F, Berbers G. Seroprevalence of rubella antibodies in The Netherlands after 32 years of high vaccination coverage. *Vaccine*. 2014 Apr 1;32(16):1890-5.

Van Lier, E. et al. (2014). Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland: Verslagjaar 2014. RIVM Rapport 150202003/2014, Bilthoven, the Netherlands. Retrieved from: <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:254024&type=org&disposition=inline>

WHO Publication (2011a). Rubella vaccines: WHO position paper— Recommendations. *Vaccine*, 29(48), 8767-8768.

www.WHO.int (2011b). Grading of scientific evidence – Table II (Duration of protection). Retrieved 23 April 2015, from [http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_duration.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_duration.pdf)