



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*



Rubella

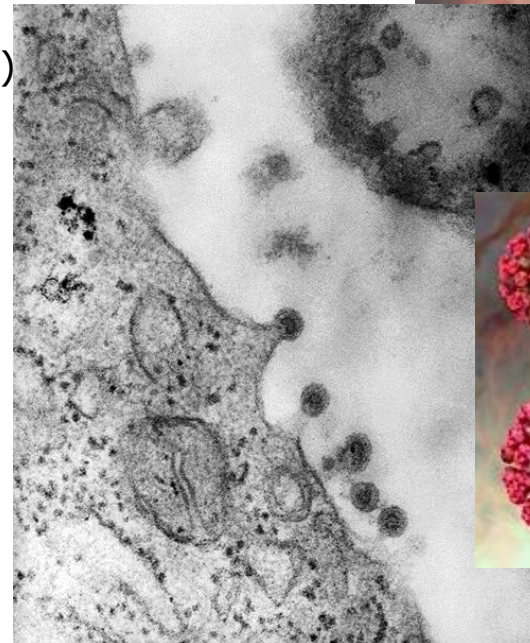
serologie & immuniteit

Rob van Binnendijk
24 juni 2016

Rubella



- Pos RNA virus, family *Togaviridae* (- genus *alphaviruses*), genus *Rubivirus* (sole member infecting humans)
- Clinical appearance: 'rubbelliform' (fine) rash disease, mild
- Congenital rubella infection (CRI)
 - High incidence rate in 1st trimester (90%)
 - CRS: multiple ophthalmic and auditory complications, organ failures (longlasting)
- Diagnostics/immune response:
 - IgM seroconversion
 - IgG titer rise (anti-E1, -E2, C)
 - Virus in saliva/throat, urine (limited)
- Rubella(1x) vaccination very efficient
 - no documented CRS after re-infection



Bof/mazelen/rubella (BMR) vaccinatie in Nederland

M/R eliminatie doelstelling (WHO)



- M+R vaccinatie in het RVP: 1976
- *R voor meisjes; 1970-1977*
- B toegevoegd aan het RVP in 1987 > BMR vaccin
- *BMR 'catch-up' voor kleuters; 1983-1987*

Huidige vaccinatie schema:

- BMR-1 op 14 mnd
- BMR-2 op 9 jarige leeftijd

Vaccinatie dekking:

- 1ste BMR: 96 %
- 2de BMR: 93 %, gemiddelde coverage ~95%

WHO: eliminatie M/R (Europa, 2015)

mazelen en rubella in Nederland

Mazelen komt nog geregeld voor in Nederland

- hoge infectiedruk vanuit Europa, meeste cases gelinkt aan import
- Met een vaccinatie coverage $\geq 95\%$ zijn we grotendeels 'in control' > kudde-immuniteit
- Uitzondering: sociaal-demografische clusters van ongevaccineerden
 - antroposofen (2008)
 - religieus (epidemie 2013/2014)
- Vaccinfalen komt voor bij gevaccineerde volwassenen

Rubella komt bijna niet meer voor in Nederland

- vaccinatie coverage $\geq 95\%$; voldoende voor eliminatie/eradicatie (?)
- rubellavirus is minder besmettelijk
- opbouw van 'vatbaren'
 - epidemie 2004/2005; minder zichtbare outbreaks (2013)
 - nog onbekende bronnen van infectie (CRS, Fuchs heterochrome uveïtis)
- risico's op infectie tijdens zwangerschap (CRI > CRS)
 - **Hoe groot is die kans in Nederland ?**
 - **Biedt vaccinatie (1x, 2x ?) voldoende bescherming ?**
 - **In geval van onduidelijke vaccinatie (niet-autochtone populatie), screenen op antistoffen ?**
 - **Kan ik vertrouwen op de test-uitkomsten ?**



- Zwangeren worden nog veel en vaak getest op rubella (IgG) antistoffen (verloskundigen > KNOV); Is dat nodig cq verstandig ?
- Screening ingeperkt tot personen met een niet-NL afkomst (NVOG, ook standpunt NHG); is dat voldoende ?
- Medisch microbiologen moeten positieve en negatieve testresultaten interpreteren naar wel/niet-beschermd
 - Wat is de cut-off voor bescherming ?
 - Zijn de testen wel voldoende sensitief ?
 - Welk advies geef ik vervolgens mee, wel/niet vaccineren ?



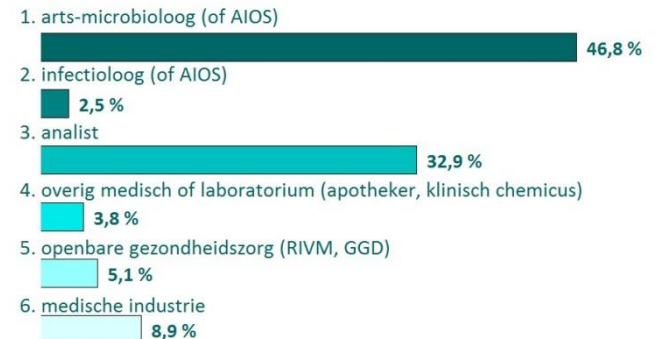
U besluit om een rubella titercontrole uit te voeren.

Welke afkapwaarde interpreteert u hierbij als voldoende beschermd ?





- A) 15 internationale éénheden (IU) per ml
- B) 10 internationale éénheden (IU) per ml, dat is de nieuwe norm
- C) Wat volgens de fabrikant van de (EIA) test wordt opgegeven
- D) Wat op de RIVM site of WHO site wordt geadviseerd

10 sec.

Tot welke beroepsgroep behoort u?



U besluit om een rubella titercontrole uit te voeren.
Welke afkapwaarde interpreteert u hierbij als voldoende beschermd ?

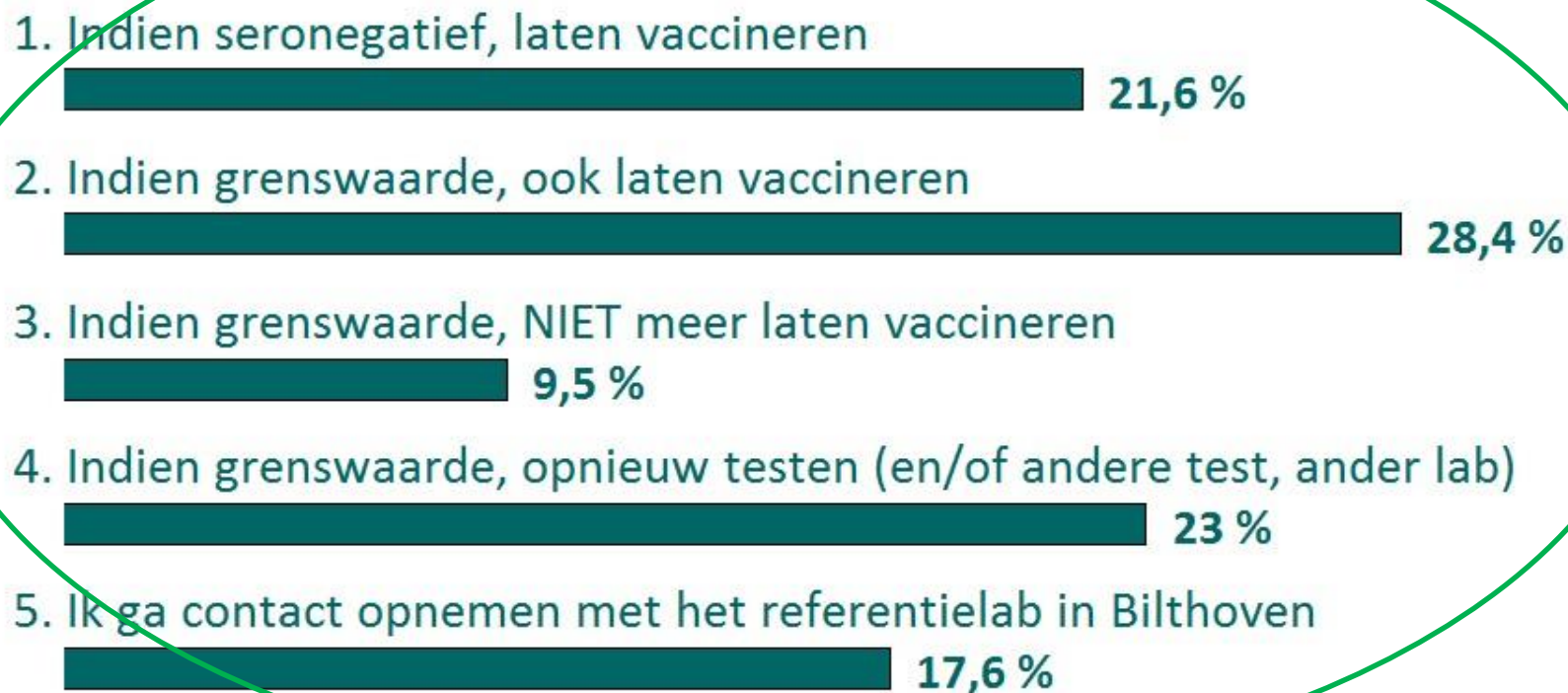
1. 15 internationale éénheden (IU) per ml
 17,1 %
2. 10 internationale éénheden (IU) per ml, dat is de nieuwe norm
 25,6 %
3. Wat volgens de fabrikant van de (EIA) test wordt opgegeven
 17,1 %
4. Wat op de RIVM site of WHO site wordt geadviseerd
 40,2 %



Wat doet u in geval van een negatieve of een grenswaarde uitslag ?

- A) Indien seronegatief, laten vaccineren
- B) Indien grenswaarde, ook laten vaccineren
- C) Indien grenswaarde, NIET meer laten vaccineren
- D) Indien grenswaarde, opnieuw testen (en/of andere test, ander lab)
- E) Ik ga contact opnemen met het referentielab in Bilthoven

Wat doet u in geval van een negatieve of een grenswaarde uitslag



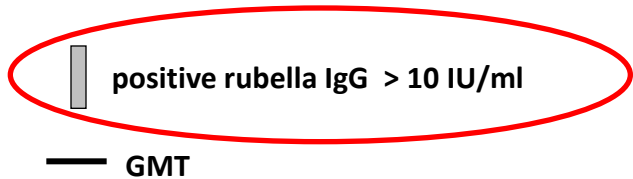
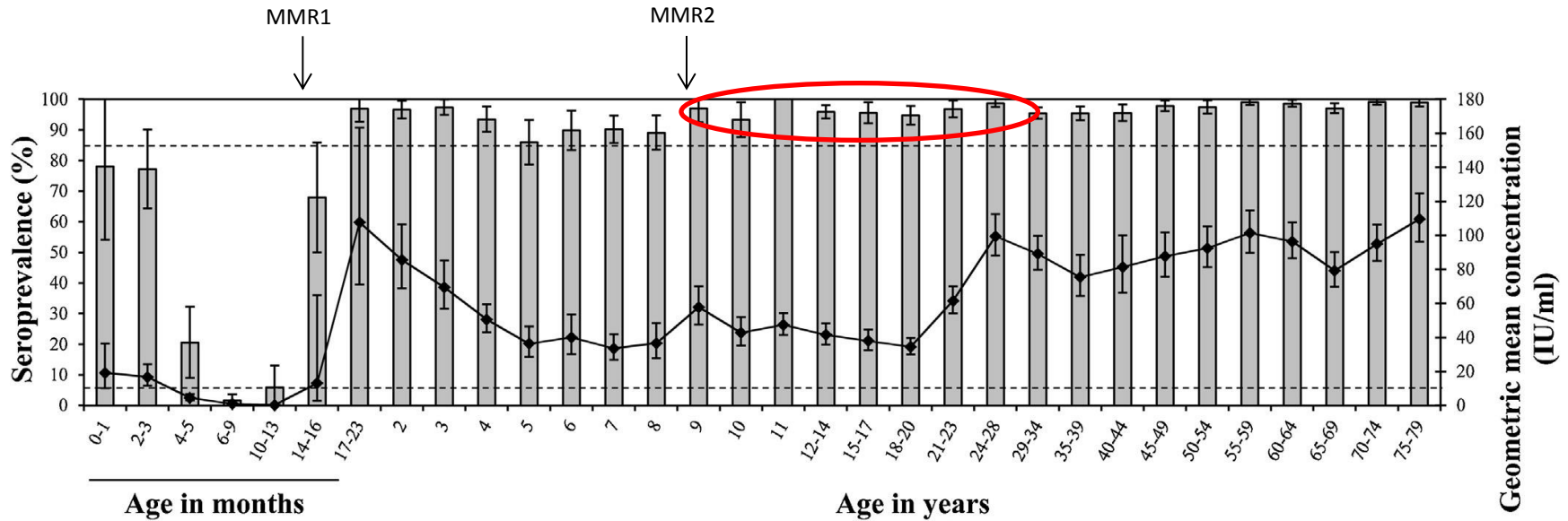


Rubella screeningsbeleid bij zwangeren

Herziene uitgangspunten, highlights (LCI richtlijn 2016)

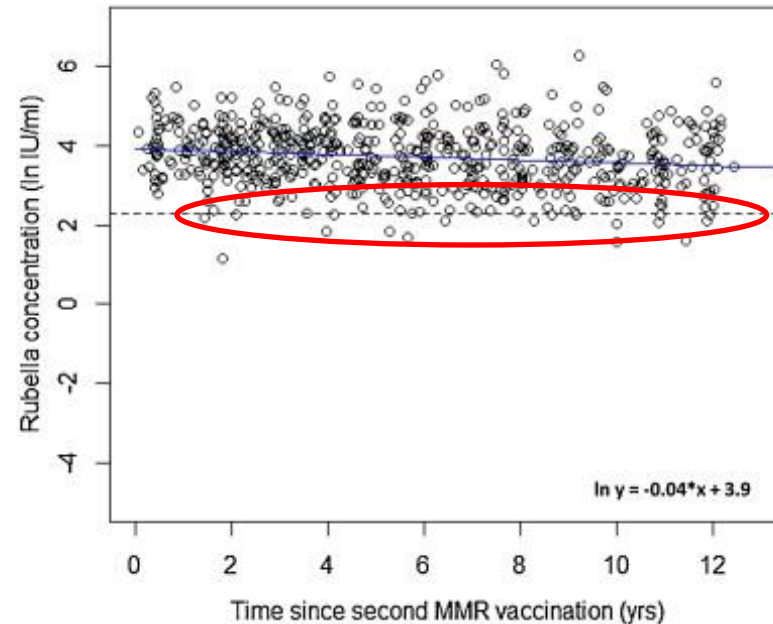
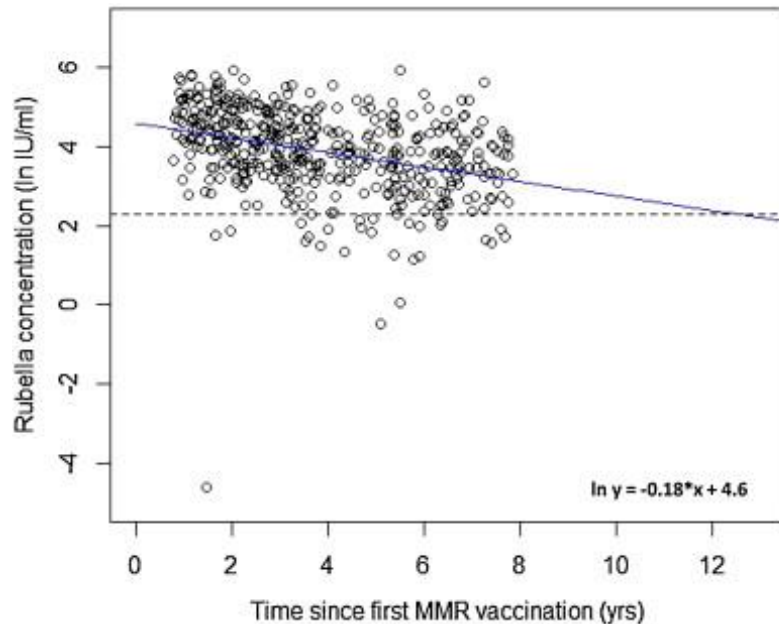
- BMR-vaccinatie (ook 1x) biedt langdurige bescherming tegen rubella (WHO)
- Gevaccineerde vrouwen hoeven niet gescreend te worden (Robinson 2006)
- Indien (1x) gevaccineerd maar toch gescreend, en bij geen/weinig antistoffen, kan een tweede vaccinatie overwogen worden
- Screening aanbieden in geval van onbekende vaccinatiestatus of niet-gevaccineerd (post-partum)
- Als beschermende titer voor een serologische test wordt de afkapwaarde behorende bij de test aangehouden.
- kosten-effectiviteit van rubella screening ntb

RIVM data: Rubella seroprevalentie (Pienter 2006)



Smits et al., 2014

RIVM data: rubella antistoftiters na 1xBMR & 2xBMR (Pienter 2006)



< 10 IU/ml

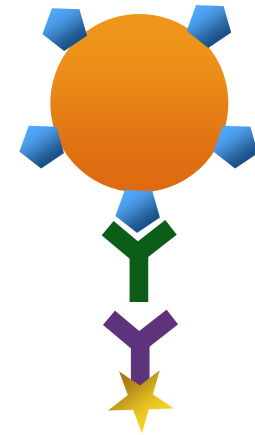
Multiplex Immunoassay (MIA, Luminex)



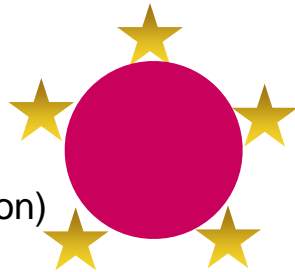
bead
+
Rubella ag
(vacc. strain HPV-77)

IgG in sample

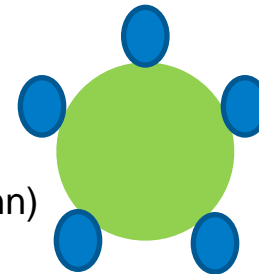
detection antibody



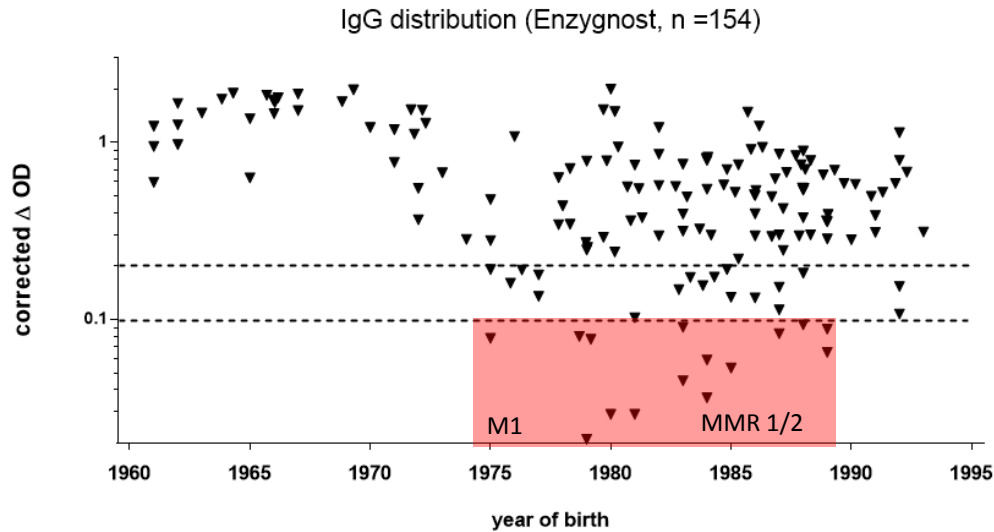
bead
+
measles ag (Edmonston)



bead
+
Mumps ag (Jeryl Lynn)

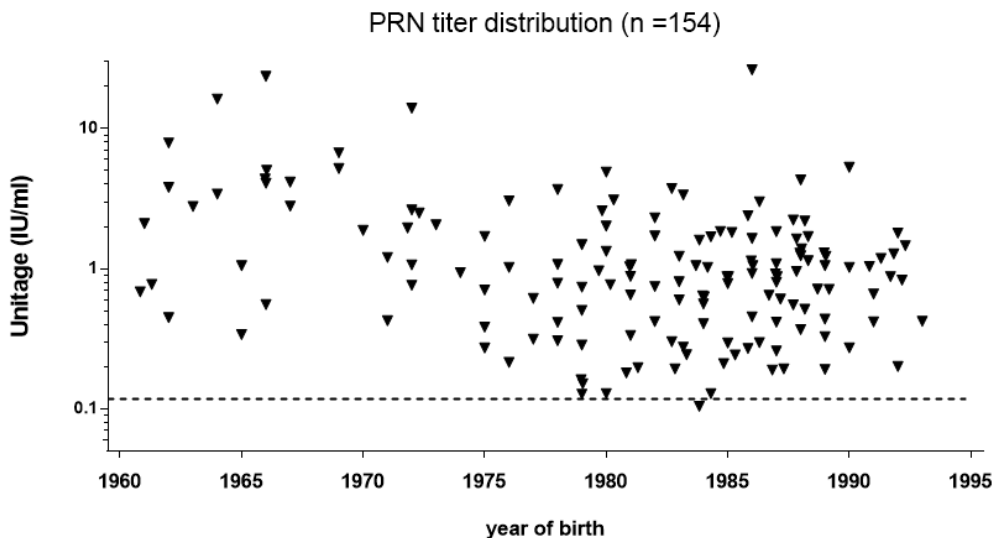


Mazelen IgG (screening gezondheidsmedEwerkers 2013)



> 10% seronegatief

andere commerciële EIA testen (Vidas, Liaison etc.) geven vergelijkbare uitkomsten



plaque-reduction neutralization (PRN)
> FUNCTIONAL ANTIBODIES

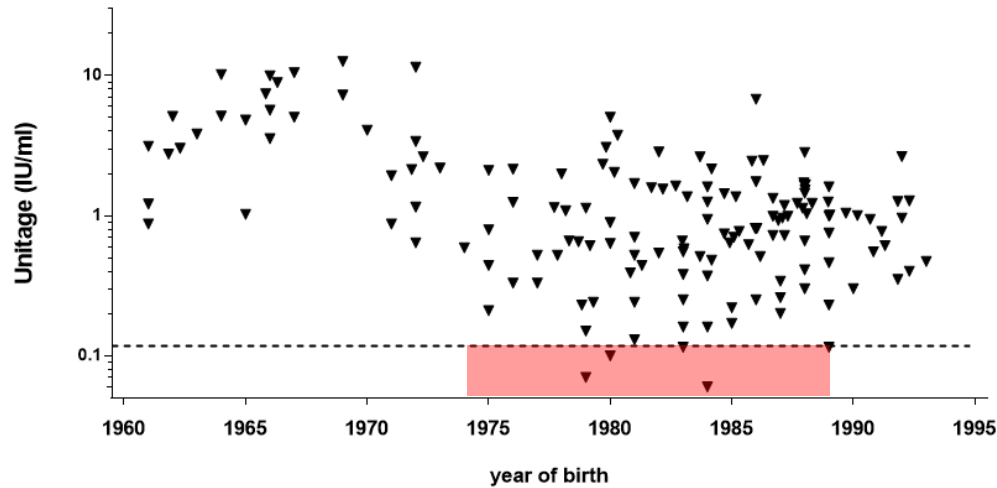
< clinical cut-off for protection (Chen 1991)

Dorigo et al. 2015

Mazelen IgG (screening gezondheidsmedwerkers 2013)

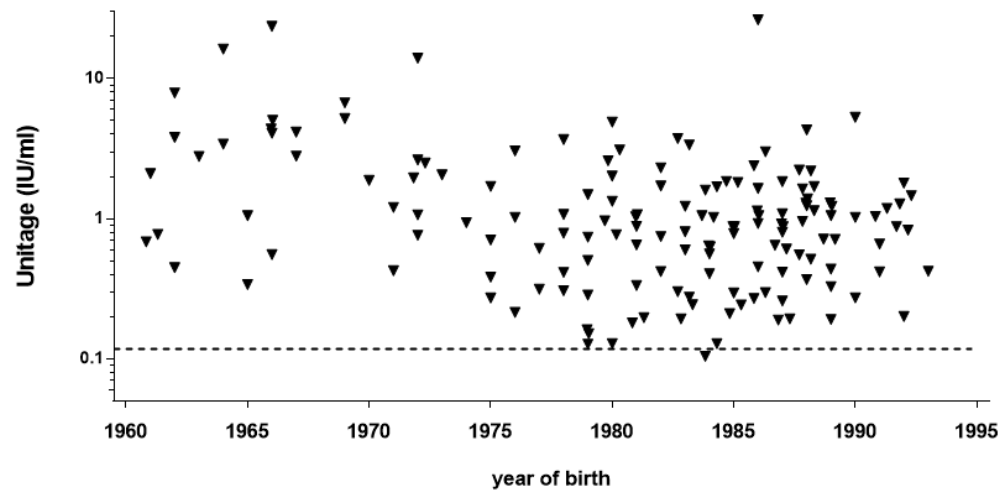


IgG titer distribution (MIA, n =154)



< 5% seronegatief with MIA

PRN titer distribution (n =154)



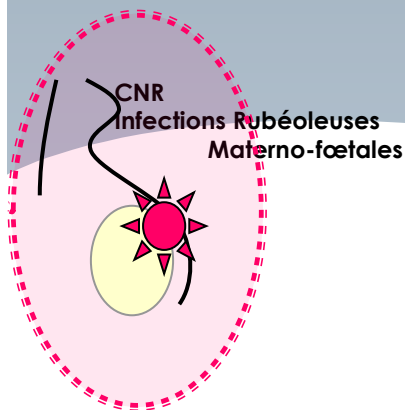
Dorigo et al. 2015

Lack of standardization of rubella IgG assays Is there any solution?

Report from Rubella IgG standardization working group

Liliane GRANGEOT-KEROS, Christelle VAULOUP-FELLOUS

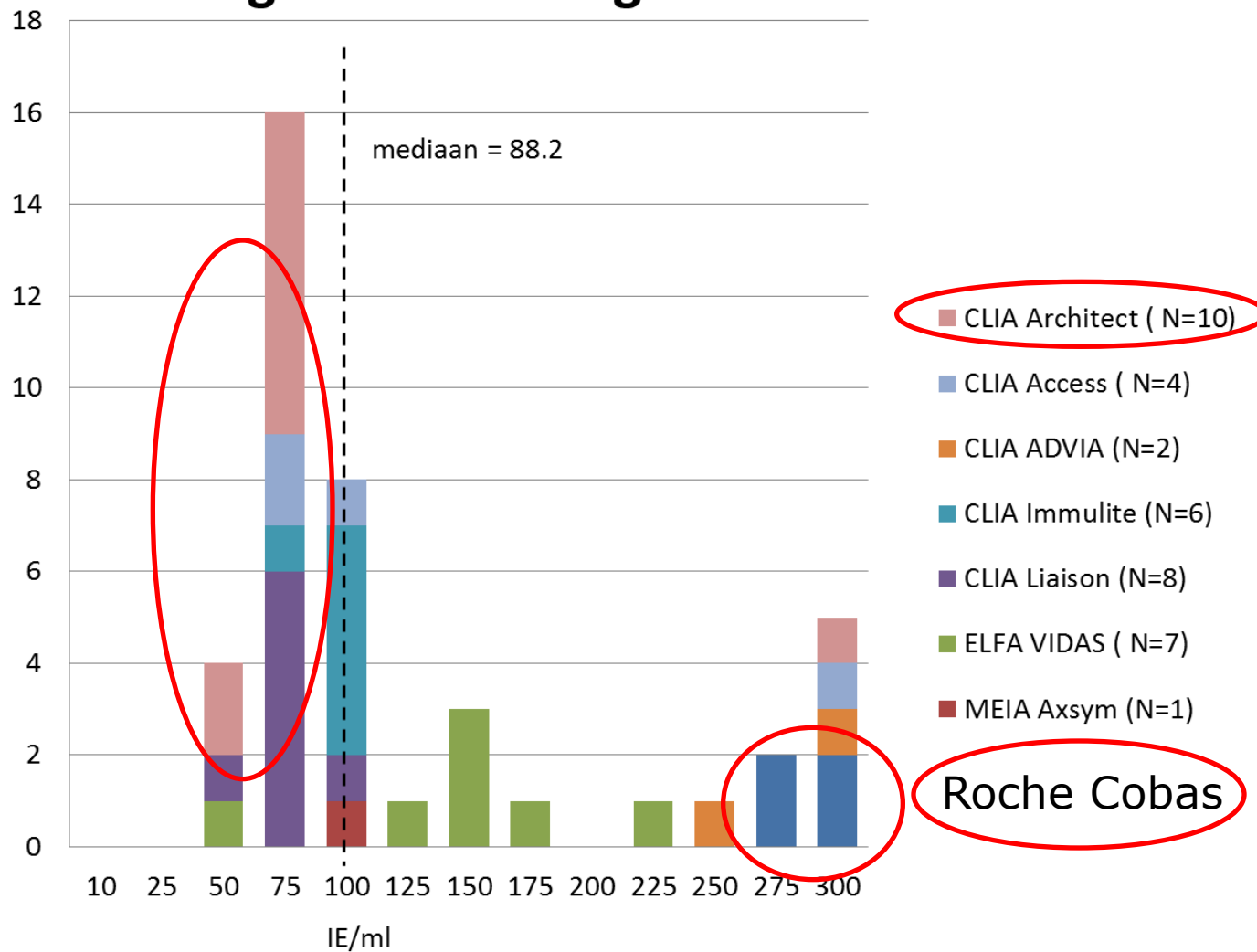
National Reference Laboratory for Rubella
Virology department, Groupe Hospitalier Paris-Sud
Faculty of medicine Paris-Sud 11 University, France



EQA: results

Assays	Cut-off IU/mL	IgG (mean) IU/mL		
		EQ1	EQ2	EQ3
Abbott Architect	10	46.9	44.8	21.6
Abbott AxSYM	10	76.7	75.7	44.5
Beckman Access/DXI	15	115	63.2	56.7
DiaSorin Liaison	11	117	31.2	62.3
Siemens Immulite	10	130	54.4	56
Biomérieux Vidas	15	131.5	93.9	57.9
Ortho Vitros	10	326	49.3	143.3
Roche: Cobas 6000/Elecsys/Modular	10	383	255.8	89.9
Siemens Advia Centaur	10	> 500	110.8	180.7

Histogram Rubella IgG 2015.1 monster C



Rubella standard, the main issue ?

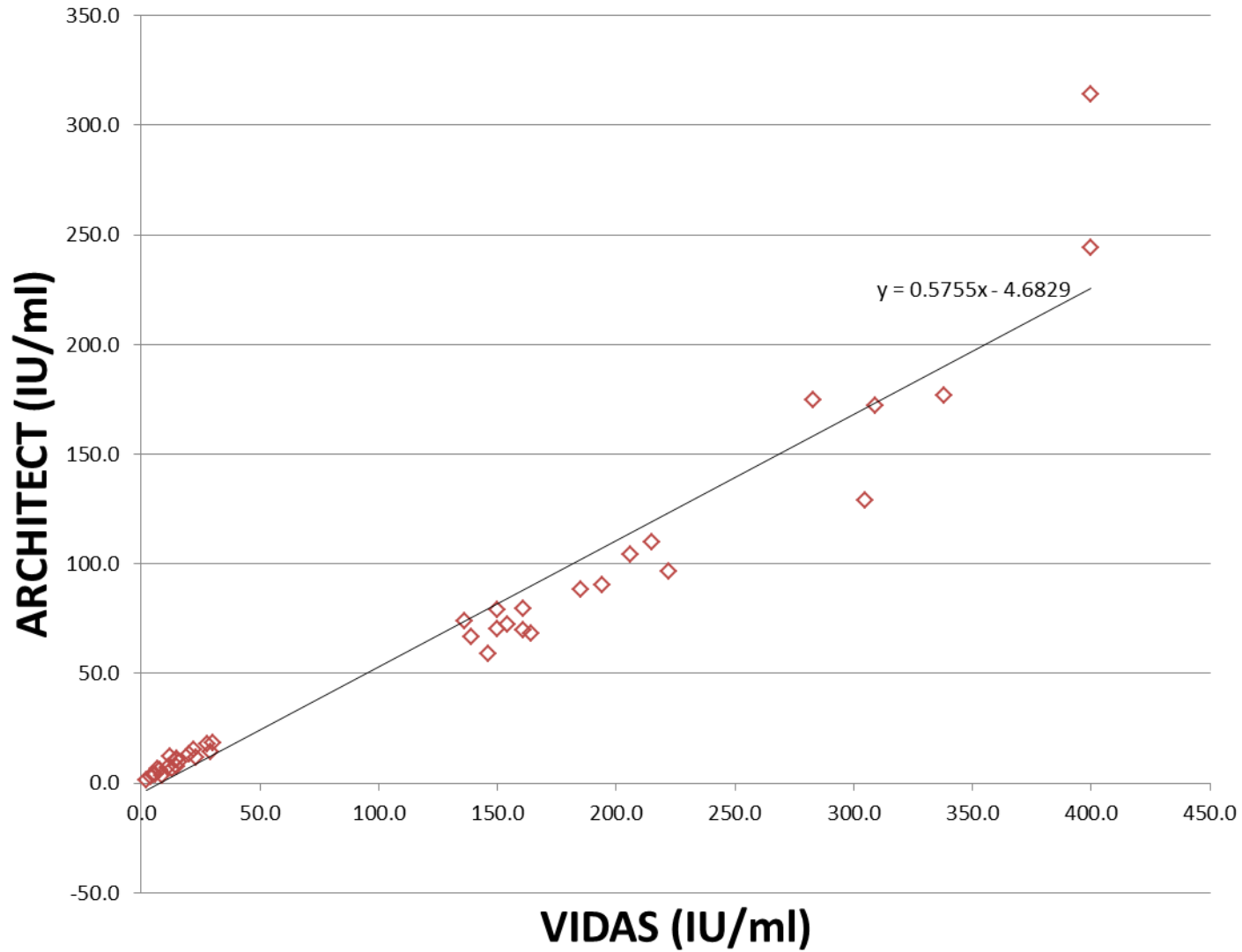
- RUB-1-94 (1600 IU/ml, NIBSC/UK)
 - Freeze-dried residue of human pooled IgG in saline
 - Standard for all commercial assays (as of 1996)
 - 10 IU/ml: cut-off between immune and non-immune status
 - Class B analyte: complex reagent, suffers from matrix-dependent effects, does not confirm the ‘metrological approach to standardization and traceability.....

For details: see Dimech et al. 2016, Clinical Microbiology Reviews

Other important concerns

- Different EIAs should at least behave “linear”
- This linearity is quite irrelevant > 10-15 IU/ml
- EIA < > classical NT or HAI (anti E1/E2)
- > acquired ab-repertoire; infection versus vaccination !!

Rubella G VIDAS vs ARCHITECT



Grenswaarden Rubella IgG (IU/ml)

	neg	grens	pos
VIDAS	<10	10-15	=>15
Liaison	<10	10-15	=>10
Architect	<4.9	5.0-9.9	=>10

VIDAS	LIAISON	ARCHITECT
0.0	3.0	0.1
0.0	3.0	0.1
0.0	3.0	0.1
1.0	3.0	0.4
2.0	3.1	1.3
4.0	3.0	3.1
9.0	7.7	3.6
6.0	5.0	4.0
5.0	3.0	4.1
7.0	3.0	5.1
12.0	11.8	5.1
13.0	12.5	6.2
8.0	8.5	6.2
7.0	5.5	6.3
13.0	3.2	6.6
12.0	3.7	7.0
11.0	4.8	7.1
16.0	7.2	7.6
15.0	5.8	7.6
14.0	3.8	8.6
16.0	5.4	9.1
16.0	5.9	9.6
15.0	4.6	10.4
15.0	6.0	11.3
23.0	6.4	11.8
12.0	7.0	12.3
21.0	7.4	12.5
20.0	5.9	13.2
18.0	7.1	13.3
28.0	12.7	14.0
29.0	18.2	14.1
24.0	15.1	15.1
22.0	5.5	15.2
35.0	29.1	15.8
30.0	17.3	16.4
28.0	9.0	17.1
33.0	8.7	17.2
20.0	7.4	18.0
28.0	10.6	18.0
30.0	9.1	18.5

	VIDAS	Liaison	Architect
N=	110	110	109
N=<10	12	31	22
%<10	10.9%	28.2%	20.2%
N=<15	19	41	31
%<15	17.3%	37.3%	28.4%



Rubella negatief geteste IgG serum samples (Frankrijk, Italië, Duitsland); correlatie met functionele serologie (Immunoblot, virus neutralisatie)

	Immuno- blot	Netrali- zation assay	Dxi Beckman -Coulter	Architect Abbott	Vidas bio Mérieux	Enzygnost Siemens	LXL DiaSorin	Cobas Roche	Centaur Siemens	Serion
Negative	134/325 41%	94/322 29%	196/325 60%	207/325 64%	202/325 62%	152/325 47%	209/325 64%	135/325 42%	158/325 48%	215/325 66%
Equiv	-		113/325 35%	107/325 33%	58/325 18%	49/325 15%	84/325 26%	-	51/325 16%	88/325 27%
Positive	191/325 59%	228/322 71%	16/325 5%	11/325 3%	65/325 20%	124/325 38%	32/325 10%	190/325 58%	116/325 36%	22/325 7%

59% women considered susceptible have specific anti-E1 Ab
71% women considered susceptible have neutralizing Ab

Perspectives

Ongoing action:

Preparation of a panel* of true rubella seronegative samples
=> will be available for manufacturers to improve accuracy of their RV-IgG assays (Availability of the panel will have to be proposed to **all** manufacturers !).

* 100 blood packs from Australia, France, the Netherlands, South Africa, Turkey; aliquots: 0.5 mL; RV-IgG titer: ≤ 3 IU/mL, confirmed with 3 different IgG assays and one immunoblot

Key points still to be discussed:

- ✓ Is the use of IU/mL necessary ?
- ✓ Should the results be qualitatively or quantitatively reported ?

Punten ter overweging

- Positieve IgG detectie
 - historisch contact met virus/vaccin > immuniteit
 - zeer kleine kans op CRI/CRS
- Kies een test met hoge sensitiviteit
 - Dit voorkomt een hoog % fout-negatieve uitkomsten (onder gevaccineerden)
 - Testen zijn vooralsnog voldoende specifiek gebleken, zelfs bij geforceerde cut-off verlaging
 - confirmatie met functionele test
 - Niet handzaam voor routine screening
 - Wel voor kwalificatie van de EIA > doelgroep gevaccineerden

LUMC/Bronovo/Tergooi

Ann Vossen, Jutte de Vries, Wendelien Dorigo, Maurine
Leversteijn

Izore Leeuwarden, IZS-SKML

Afke Brandenburg

RIVM

Helma Ruijs (LCI)

Gaby Smits

Fiona van der Klis

Rob van Binnendijk



WHO Global Measles/Rubella Lab Network Group