

菲律宾先天性风疹综合征的负担： 回顾性评估结果

Anna Lena Lopez,^a Peter Francis Raguindin,^a Jose Jonas del Rosario,^{b,c} Ramon V Najarro,^d Eleanor Du,^e Josephine Aldaba,^a Aida M Salonga,^a Andrea Kristina Monzon-Pajarillo,^f Alvina Pauline Santiago,^f Alan C Ou^{g,h} and Maria Joyce Ducusiniⁱ

通讯作者：Anna Lena Lopez（电子邮箱：annalenalopez@gmail.com）

背景：按照消除风疹和先天性风疹综合征的区域性目标，菲律宾从2010年开始分阶段将含风疹疫苗（rubella-containing vaccines, RCV）纳入常规免疫规划项目。我们对全国广泛使用RCV疫苗前的先天性风疹综合征的疾病负担进行了评估。

方法：我们在4家三级医院开展了回顾性病历调查，对2009年1月1日至2014年12月31日之间出生且被诊断为可能的先天性风疹综合征病例进行调查，诊断是根据医院或临床病历记录中的一项或多项先天性风疹综合征的症状。符合先天性风疹综合征临床病例定义的病例被分类为确诊病例（有实验室确诊证据）或可能病例（无实验室确诊证据）。不符合确诊病例或可能病例定义者不纳入分析。

结果：在本次回顾调查中我们共发现18例确诊病例和201例可能病例。根据不同医院的数据，估计的先天性风疹综合征发病率范围为30–233/10万活产。估计的全国先天性风疹综合征的疾病负担为20–31/10万活产/年。

讨论：这是首次尝试使用菲律宾国内医院的数据评估全国先天性风疹综合征的疾病负担。为了准确估计先天性风疹综合征的负担以及风疹疫苗免疫规划项目的影响，有必要开展先天性风疹综合征前瞻性监测以及进一步加强正在开展的麻疹-风疹监测。

风疹，又被称为德国麻疹，是一种出疹性疾病，通常导致微热和皮疹，皮疹先在面部出现，然后逐渐蔓延至颈部、躯干和四肢。虽然大部分感染是轻微的，但是孕妇感染风疹可导致极其严重的胎儿畸形，并可导致死产、流产或者一种被称为先天性风疹综合征（congenital rubella syndrome, CRS）的出生缺陷¹⁻³。

在将风疹疫苗纳入全国免疫规划的国家中，风疹疫苗的有效使用已经使风疹和先天性风疹综合征发病率明显下降。2015年世界卫生组织美洲区域已经宣布消除了风疹和先天性风疹综合征的本地传播⁴。在常规使用风疹疫苗接种之前，在流行间隔时期和流行期，全球的CRS发病率范围分别为每10–20/10万活产和80–400/10万活产^{3,5-7}。2010年全球估计有105 391例CRS病例，比1996年下降了11.6%⁸。在世界卫生组织2011–2020年全球疫苗行动计划中，建立了至少在5个WHO区域消除麻疹和风疹的目标⁹。2014年10月，WHO西太平洋地区区域委员会把消除风疹和预防CRS作为西太

区实施全球疫苗行动计划区域框架中的8个区域免疫目标之一¹⁰。为了支持这个目标，西太区免疫和疫苗可预防疾病技术咨询小组建议通过病例检测、完整的暴发调查来加强风疹和CRS的监测活动，并强化合适的病例管理以及易感接触者的免疫接种¹¹。在菲律宾，风疹监测是麻疹监测工作的一部分。但是目前在菲律宾尚无CRS的监测。

2009年菲律宾开展了一个试验性项目，在全国18个地区中的5个地区引入了风疹疫苗。2010年，风疹疫苗被纳入国家常规免疫规划，目标人群为12–15月龄的儿童，接种麻疹-腮腺炎-风疹联合疫苗（measles-mumps-rubella, MMR）。2011年，菲律宾开展了国家麻疹和风疹补充免疫活动，目标人群是95月龄以下的儿童¹²。MMR接种率从2011年的31%开始逐渐增加，2012–2013年为38%，2014年为64%，2015年增加到62%。由于2013年和2015年疫苗缺货以及18个地区的延迟报告导致MMR疫苗接种率依然较低¹³。到目前为止，菲律宾还未对育龄期妇女进行系统的风疹疫苗接种。

^a 菲律宾马尼拉大学，国立卫生研究院，儿童健康和人类发展研究所

^b 菲律宾儿童医疗中心，奎松城，菲律宾

^c 菲律宾马尼拉大学医学院，儿科

^d Vicente Sotto纪念医疗中心，儿科，菲律宾宿雾市

^e 南菲律宾医学中心，儿科，菲律宾达沃市

^f 菲律宾马尼拉大学医学院，眼科，菲律宾

^g 世界卫生组织驻菲律宾马尼拉代表处

^h 美国疾病预防控制中心全球免疫规划处，美国乔治亚州，亚特兰大

ⁱ 菲律宾卫生部，菲律宾

投稿日期：2017年2月22日，发表日期：2017年6月13日

doi: 10.5365/wpsar.2017.8.1.006

为了在全面引入风疹疫苗之前了解基线情况，我们通过开展回顾性病历调查来估计全国CRS的疾病负担。这个信息对于评估RCV疫苗纳入免疫规划项目的影响非常重要。

方法

我们在菲律宾的4个大型医院中开展了医院病历的回顾性调查。这些医院都是公立的三级培训医院，具有能够管理CRS病例的专科医生，这几家医院因每年都召开最高级别的年度CRS磋商会而知名。本次研究选择这些医院的原因是因为他们服务范围大，包含了菲律宾三个主要岛屿的人群，而且这些医院能够为CRS病例提供护理。四家医院中有2家医院位于马尼拉大都会，属于人口最稠密的吕宋岛（马尼拉市菲律宾综合医院，PGH，以及菲律宾奎松城的菲律宾儿童医疗中心，PCMC），1家位于米沙鄢的宿雾市（Vicente Sotto纪念医疗中心，VSMC），还有1家位于棉兰老岛的达沃市（南菲律宾医学中心，SPMC）（图1）。

病历回顾和病例分类

病例纳入标准：2009年1月1日至2014年12月31日期间出生的儿童，且在2009年1月1日至2014年12月31日期间在任何一家医院住院或门诊治疗，并符合以下条件者：

- 具有风疹IgM实验室检测结果阳性的记录；或
- 国际疾病分类(International Classification of Disease, ICD)-9¹⁴或者ICD-10¹⁵出院编码与CRS的一项或多项症状一致；病历调查中使用的ICD-9/ICD-10编码为：
 1. 先天性风疹综合征(771.0/P35)；
 2. 白内障(743.3/Q12)；
 3. 先天性青光眼(743.2/Q15-H40)；
 4. 耳聋与听力障碍(389.1/H90)；
 5. 先天性心脏病(745-747/Q20-Q26)；
 6. 皮肤红细胞生成(759.89/P83.8)；
 7. 小头畸形(742.1/Q02)；或者
- 在病历中使用下列诊断关键词记录了一项或多项CRS症状：
 1. 心脏-先天性心脏病（CHD）；
 2. 动脉导管未闭（PDA）；
 3. 周围肺动脉狭窄；
 4. 先天性心脏病；

5. 室间隔缺损；
6. 眼科学：白内障、小眼畸形、青光眼、色素性视网膜病；
7. 耳科：聋、听力丧失/听力损伤；
8. 皮肤科：紫癜、“蓝莓松糕样皮疹”；以及
9. 其他：小头畸形、智力缺陷、发育迟缓、新生儿黄疸、肝脾肿大、脑膜脑炎、放射性骨病、“排除ToRCH感染”、先天性风疹综合征或先天性风疹感染（包括“疑似CRS”或者“排除先天性风疹”）

在调查中我们排除了以下情况：有孤立性动脉导管未闭或者孤立性小头畸形的体重<2500g的婴儿且无CRS的其他症状；儿童风疹特异性IgG检测结果记录为阴性，在缺乏风疹实验室阳性结果的非菲律宾居民中，其他可引起CRS症状的病原体实验室检测结果记录为阳性者（如，巨细胞病毒或者弓形体病阳性）。

我们从所有符合条件的患者病历中提取相关信息，包括：医院地点、患者所在省份和居住地区、出生地、母婴人口学信息、婴儿临床症状和体征、母亲既往史、实验室检测结果。使用标准化的表格收集数据并使用Epi Info 7（美国疾病预防控制中心，美国乔治亚州亚特兰大）安全录入到电子数据库。使用唯一的监测识别码对研究对象进行编码。

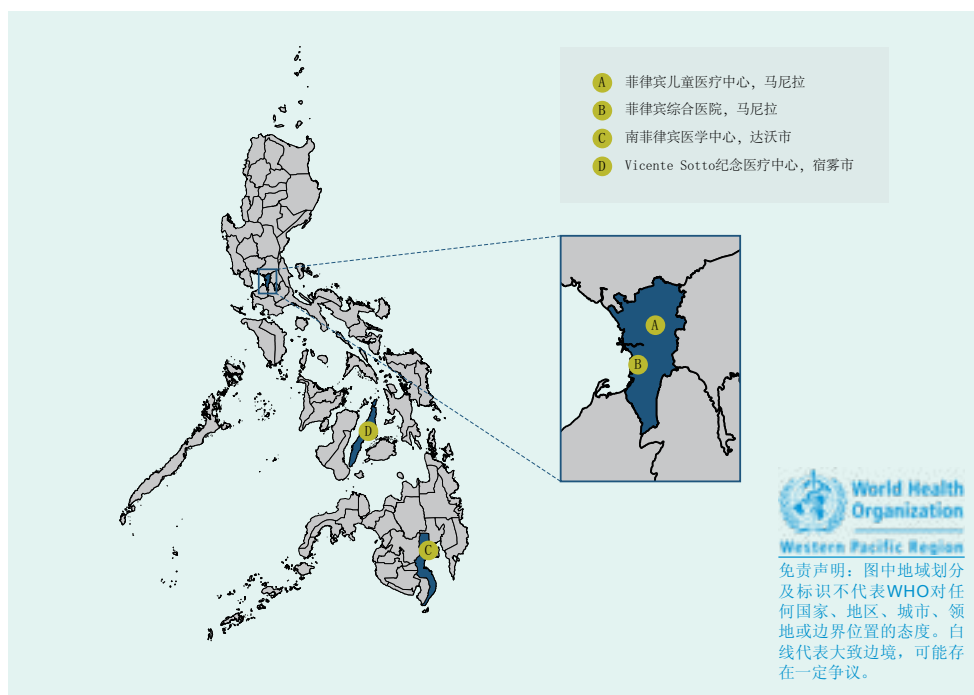
数据分析

使用Epi Info 7进行数据分析。根据WHO监测标准中的病例定义^{16,17}对识别的病例进行分类（框1）。使用不同方法估算年发生率。首先，使用每家医院各自的数据计算医院别的发病率，我们只使用菲律宾综合医院、南菲律宾医学中心和Vicente Sotto纪念医疗中心出生的婴儿进行计算。由于菲律宾儿童医疗中心很少有婴儿在此出生，因此未计算该院的发病率。分子分别为2009年1月1日至2014年12月31日期间三个医院的可能或确诊CRS病例数，分母为各个医院的活产婴儿数。为计算全国的发病率，我们使用了以前Bloom等使用的方法，根据下列公式使用摩洛哥白内障检查的方法计算全国疾病负担¹⁹：

$$I = (CRSp + CRSc) \times \frac{1}{\%C} \times \frac{1}{\%CRS \text{ cases with cataracts}}$$

I=发病率，CRSp =可能的CRS病例，CRSc =确诊的CRS病例，%C=3家参加医院所有的白内障护理病例的百分比，%CRS cases with cataract =根据既往文献估计的有白内障的CRS病例的百分比。

图1. 参加本次研究的医院在菲律宾的位置地图



基于既往研究结果，16-25%的CRS病例有白内障^{20,21}。对于全国发病率的估计，我们通过使用来自PhilHealth（国家健康保险项目）保险理赔中ICD-10编码Q12（先天性白内障和先天性晶状体病变），获得了每家医院提供的白内障病例的比例。根据PhilHealth从2009年至2013年的理赔估算，菲律宾综合医院、菲律宾儿童医疗中心、南菲律宾医学中心和Vicente Sotto纪念医疗中心的白内障病例数分别占全国总数的7%、0%、2%和1%，这几家医院的总和占有所有医院的10%²²。这个数据库包括全国管理先天性白内障患者的私立和公立医院的报告。

伦理学

本研究通过以下单位的伦理审核批准，包括世界卫生组织西太平洋地区办公室伦理审核委员会（2015.8.PHL.2.EPI）、菲律宾马尼拉大学伦理审核委员会（UPM-REB 2015-205-01）、菲律宾儿童医疗中心、Vicente Sotto纪念医疗中心和南菲律宾医学中心的伦理审核委员会。

结果

4家医院的病历中共有4339名研究对象，我们共发现了18名实验室确诊病例和201名可能的先天性风疹综合征病例。大部分疑似病例来自菲律宾综合医院（1849例），其次是菲律宾儿童医疗中心（1091例）、南菲

律宾医学中心（939例）和Vicente Sotto纪念医疗中心（459例）。由于达沃市和宿雾市缺乏风疹IgM实验室检测能力，因此南菲律宾医学中心和Vicente Sotto纪念医疗中心均无确诊病例。先天性风疹综合征的临床症状主要是心脏方面的问题（在确诊病例和可能病例中的比例分别占83.3%和86.1%）、其次是听力方面（在确诊病例和可能病例中的比例分别占50%和33.3%）以及眼睛方面（在确诊病例和可能病例中的比例分别占27.8%和25.4%）。在所有确诊和可能的CRS病例中，被诊断时的平均年龄为9.9月龄（范围：3天-72月龄），男性病例较多（55.7%），母亲的平均年龄为27.8（±5.2）岁，通过回忆仅有13.2%报告曾在产前出疹（见表1和表2）。最常见的心脏问题是动脉导管未闭。

我们获得了菲律宾综合医院、Vicente Sotto纪念医疗中心和南菲律宾医学中心的活产数。利用每家医院的活产数，我们估计了CRS发病率的范围为30-233/10万活产（见表3）。

2009年至2014年共发现219例确诊和可能病例，其中52例为白内障患者。根据2009年至2013年PhilHealth对先天性白内障的理赔记录，菲律宾综合医院、菲律宾儿童医疗中心、南菲律宾医学中心和Vicente Sotto纪念医疗中心的白内障病例总共占全国所有白内障病例的10%。因此，2009年至2014年全国估计有520人被诊断为白内障病例。使用同期全国报告的活产数²³，并按照4-6.25倍进行调整（CRS病例中16-

框1. 本研究使用的病例定义和分类^{16,18}

先天性风疹综合征的病例定义

通常在婴儿中出现的一种疾病，由于胎儿在子宫内感染风疹病毒所致，具有以下症状和体征：

- 类别（A）：白内障/先天性青光眼、先天性心脏病（最常见的是动脉导管未闭或周围肺动脉狭窄）、听力丧失、色素性视网膜病变。
- 类别（B）：紫癜、肝脾肿大、黄疸、小头畸形、发育迟缓、脑膜脑炎、放射性骨病。

实验室诊断标准

- 分离到风疹病毒，或
- 检测出风疹特异性IgM抗体，或婴儿风疹抗体IgG水平较长时间保持在较高水平，超过了预期的母传抗体水平（也就是说，风疹抗体滴度未以预期的每月二倍的速度下降），或者
- 风疹病毒聚合酶链反应（Polymerase chain reaction, PCR）阳性

病例分类

疑似病例：具有符合的临床症状，但不满足可能病例的标准。

可能病例：未被实验室确诊，但具有类别（A）中描述的任意两种并发症，或者具有一个类别（A）中的并发症加上一个类别（B）中的并发症、且缺乏任何其他病原体的证据。

确诊病例：具有任意一种类别（A）中所列的并发症，或者具有一个类别（A）中的并发症加上一个类别（B）中的并发症，并满足上述实验室诊断的标准。

25%为白内障患者，用该百分比倒数），估计2009年至2014年全国有2080至3250名CRS病例，或者年发病率为20–31/10万活产。

讨论

我们记录了菲律宾的先天性风疹综合征的发病情况，心脏和视力缺陷是最常见的临床表现，与以前在苏丹²⁴、越南²⁵和菲律宾²⁶开展的研究结果相似。我们用不同医院的数据估计的CRS的发病率差别较大。WHO估计2010年菲律宾的CRS发病率为150/10万活产，或者约有2674例CRS病例，远高于本研究的估计值²⁷。以前对CRS的估计是使用风疹血清阳性率数据以及怀孕期间的感染率²⁸或者不同国家的疫苗接种覆盖率⁸建立模型后进行估算，而本研究是利用住院记录对CRS病例进行的回顾性评估。

我们根据白内障护理数据估计全国CRS发生情况是比较保守的。首先，我们的调查仅覆盖了全国很小的比例，并不能代表全部人群。我们在4家公立医院开展病历回顾，这4家医院是全国3个主要岛屿群的最大三级公立转诊中心，而且位于城市中心。由于CRS的诊断需要与专家商讨，而在小医院中是无法满足这个条件的，因此大部分的病例都被转诊到这些医院中。²⁹ 仔细查阅菲律宾综合医院和菲律宾儿童医疗中心的数据，显示分别有59%和57%的病例来自马尼拉大都会，而剩余病例则来自其他地区。尽管这4家医院的服务范围很大，但是在菲律宾有1800多家医院。而且由于菲律宾仅有40%的医院是政府所有，因此一些患

者可能去私人诊所就诊。据估计，约有30%的人使用私人付费医疗服务²⁹。第二，本研究纳入的医院之间也存在差别。与南菲律宾医学中心和Vicente Sotto纪念医疗中心相比，菲律宾综合医院有较高的发病率，这可能与菲律宾综合医院开展的分娩服务性质有关。菲律宾综合医院是菲律宾最大的培训和转诊医院，只收治高危产妇；因此，正常分娩在这个医院是非常少的。菲律宾综合医院也被认为有最完整的专业服务，因此需要复杂病例管理的患者经常被转诊到这家医院。相反，宿雾市和达沃市的医院缺少诊断CRS的实验室。在所调查的那段时间内，专业服务（儿童视力和听力）也不易获得。因此，需要寻求眼部治疗和听力测试的儿童可能会去私立卫生机构就诊，从而失去这些病例。2009年通过了一项法律，要求对所有新生儿进行强制性听力筛查，此后有更多的公立医院能够开展听力测试并发现病例。第三，与任何病历回顾性调查一样，我们在检索患者记录和摘录病例临床信息时也遇到了很多困难。每家医院的档案室都有大量的医疗记录缺失。因此提取的医疗记录信息不完整。而不完整的记录和不准确的编码也可能也会导致错误分类而降低我们的估计。第四，我们发现很多病例来医院就诊都很晚。很多有听力和视力损伤的儿童在5岁后才来就诊，因此在我们回顾性搜索病例时就会漏掉这部分患者。在菲律宾综合医院，听力丧失的儿童中仅有30%在1岁前被转诊³⁰，在进行耳蜗植入术的94例患者中，CRS是听力丧失的最常见病因（36%）³¹。第五，我们对全国发病率的估计可能是低估，因为2009年至2014年经济水平较低阶层对PhilHealth的利用率较低，而且PhilHealth的覆盖率也较低。尽管2015年有

表1. 确诊和可能的先天性风疹综合征病例的特征

特征	确诊病例 (n = 18)	可能病例 (n = 201)
人口学特征		
就诊时年龄 (月龄, 均数±标准差)	3.5 ± 4.0	10.5 ± 14.6
男性, n (%)	12 (66.7%)	110 (54.7%)
出生年份, n (%)		
2009	1 (5.6%)	42 (20.9%)
2010	3 (16.7%)	39 (19.4%)
2011	7 (38.9%)	41 (19.9%)
2012	-	33 (15.9%)
2013	4 (22.2%)	30 (13.9%)
2014	3 (16.7%)	21 (10.0%)
母亲年龄 (岁, 均数±标准差)	25.5 ± 5.7	28.0 ± 5.3
母亲出疹史 (n,%)	4 (22.2%)	25 (12.4%)
医院		
菲律宾儿童医疗中心	10 (55.6%)	80 (39.8%)
菲律宾综合医院	8 (44.4%)	68 (33.8%)
南菲律宾医学中心	-	37 (18.4%)
Vicente Sotto纪念医疗中心	-	16 (8.0%)
临床表现*		
心脏方面		
动脉导管未闭	11 (61.1%)	113 (56.2%)
肺动脉瓣狭窄	2 (11.1%)	33 (16.4%)
室间隔缺损	2 (11.1%)	27 (13.4%)
眼科方面		
白内障 (双眼或单眼)	5 (27.8%)	47 (23.4%)
青光眼	-	2 (1.0%)
色素性视网膜病	-	2 (1.0%)
听力方面		
感觉神经性听力丧失	6 (33.3%)	63 (31.3%)
耳聋	3 (16.7%)	3 (1.5%)
其他方面		
新生儿黄疸	1 (5.6%)	79 (39.3%)
智力迟钝	2 (33.3%)	35 (14.4%)
肝脾肿大	3 (33.3%)	21 (10.4%)
放射性骨病	1 (5.6%)	-
紫癜	3 (33.3%)	-
脑膜炎	1 (5.6%)	-

* 病例可能有1个以上心脏方面和眼科方面的症状。因此具有不同症状病例数的总和超过总病例数。

88%的人口被纳入到PhilHealth, 但2009年至2014年期间PhilHealth的利用率依然很低²²。最后, 阶段性的风疹疫苗引进也可能影响了我们的结果。国家免疫规划项目的目标人群为12-15月龄儿童, 使用的是麻疹-腮腺炎-风疹联合疫苗, 2011年国家为95月龄以下儿童开展了补充免疫运动, 而在此之前, 风疹疫苗在2009年就被最早引进。因此早期的风疹疫苗覆盖率比较低, 但是在研究期间覆盖率开始逐渐增加。然而, 2014

表2. 确诊和可能的先天性风疹综合征病例的临床特征

临床表现	n
确诊病例	
先天性心脏病, 听力丧失	7
先天性心脏缺损*	4
白内障*	3
先天性心脏病, 白内障, 听力丧失	1
先天性心脏病, 白内障	1
听力丧失*	1
肝脾肿大, 脑膜炎	1
合计	18
可能病例	
先天性心脏病, 黄疸	59
先天性心脏病, 听力丧失	32
先天性心脏病, 白内障†	24
先天性心脏病, 肝脾肿大或不伴黄疸	23
先天性心脏病, 整体发展迟缓和/或智力迟钝	20
听力丧失, 整体发展迟缓和/或智力迟钝	14
白内障, 听力丧失	8
先天性心脏病, 白内障, 听力丧失	8
白内障, 智力迟钝和/或整体发展迟缓	4
听力丧失, 黄疸	2
白内障, 黄疸	2
先天性心脏病, 色素性视网膜病	1
先天性青光眼, 听力丧失‡	1
听力丧失, 色素性视网膜病	1
先天性心脏病, 脑膜炎	1
先天性心脏病, 小头畸形	1
合计	201

* 还有其他次要表现

† 在24例患者中, 1例有先天性心脏病、双眼白内障和先天性青光眼

‡ 合并有双眼白内障和先天性青光眼

年由于疫苗缺货, 全国儿童风疹疫苗覆盖率低于 70%, 马尼拉大都会的风疹疫苗覆盖率低于 50%。在这么低的覆盖率之下, 易感孕妇不可能从群体免疫中获益³²。

目前, 菲律宾尚未给育龄期妇女系统地接种风疹疫苗。2002年, 城市产前检查诊所就诊的妇女中有15%对风疹易感²⁶。在缺乏免疫接种的情况下, 这些妇女中大部分依然处于孕期感染风疹的危险中。2016年1月1日至10月22日, 菲律宾监测部门监测到1732名疑似麻疹-风疹病例, 其中119例为实验室确诊风疹病例。在这些风疹病例中, 23%为16—30岁的妇女³³。

据我们所知, 这是在菲律宾首次尝试使用医院数据评估CRS疾病负担的研究。各个医院的估计值差别较大, 我们获得的全国估计值远低于通过模型获得的数

表3. 确诊和可能先天性风疹综合征病例的发病概况

医院*	活产数 (2009— 2014年)	病例数	发病率 (/10万活产)
菲律宾综合医院 (PGH)	32 681	76	233
南菲律宾医学 中心 (SPMC)	77 915	37	47
Vicente Sotto纪念 医疗中心 (VSMC)	54 217	16	30
PGH, SPMC, VSMC合计	166 983	127	76

* 由于菲律宾儿童医疗中心很少有孕妇分娩，因此未计算该院的发病率。

据。在菲律宾开展前瞻性监测对于获得CRS的真实负担非常重要。目前新的先天性风疹综合征监测指南已经制定出来，当菲律宾加强风疹监测以及计划开展前瞻性先天性风疹综合征监测时可以用上。为了获得可靠的数据，在选择监测点时必须多加注意。

利益冲突

无。

经费资助

本研究得到了美国疾病预防控制中心小额捐赠的资助，该款项用于支持国家常规免疫规划和监测工作，并接受世界卫生组织的管理。

致谢

衷心感谢Susan Reef博士对本文的严格审校，感谢Charlotte Chiong博士提供有听力障碍的先天性风疹综合征病例的信息，以及感谢Maricel De Quiroz-Castro女士对开展研究的支持。

参考文献

- McLean H, Redd SB, Abernathy E, Icenogle JP, Wallace G. Rubella. In: Roush SW, Baldy LM, editors. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt14-rubella.html>).
- McLean H, Redd SB, Abernathy E, Icenogle JP, Wallace G. Congenital rubella syndrome. In: Roush SW, editor. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt15-crs.html>).
- Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. Rev Panam Salud Publica. 2003 Nov;14(5):306–15.
- Americas region is declared the world's first to eliminate rubella. Washington, DC: World Health Organization Regional Office for the Americas; 2015 (http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10798%3Aameri

cas-free-of-rubella&Itemid=1926&lang=en, accessed 4 March 2017)

- Lawn JE, Reef S, Baffoe-Bonnie B, Adadevoh S, Caul EO, Griffin GE. Unseen blindness, unheard deafness, and unrecorded death and disability: congenital rubella in Kumasi, Ghana. Am J Public Health. 2000 Oct;90(10):1555–61.
- Thant KZ, Oo WM, Myint TT, Shwe TN, Han AM, Aye KM, et al. Active surveillance for congenital rubella syndrome in Yangon, Myanmar. Bull World Health Organ. 2006 Jan;84(1):12–20.
- World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper. WklyEpidemiolRec. 2011 Jul 15;86(29):301–16.
- Vynnycky E, Adams EJ, Cutts FT, Reef SE, Navar AM, Simons E, et al. Using seroprevalence and immunisation coverage data to estimate the global burden of congenital rubella syndrome, 1996–2010: A Systematic Review. PLoS One. 2016 Mar 10;11(3):e0149160.
- World Health Organization. Global Vaccine Action Plan. Decade of vaccine collaboration. Vaccine. 2013 Apr 18;31(Suppl 2):B5–31.
- Regional Committee for Western Pacific. Regional Framework for Implementation of the Global Vaccine Action Plan in the Western Pacific. Manila: World Health Organization; 2014 October 16. Report No.: WPR/RC65.R5. Available from: http://www.wpro.who.int/about/regional_committee/65/documents/wpr_rc065_08_epi_en.pdf.
- 24th Meeting of the Technical Advisory Group on Immunization and Vaccine Preventable Diseases in the Western Pacific Region. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2015 (http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/12687/RS_2015_GE_16_PHL_eng.pdf?ua=1).
- Family Health Office - Expanded Program for Immunization. The Philippine Immunization Program Strategic Plan for 2015–2019. Manila: Department of Health, Philippines; 2015.
- Family Health Office - Expanded Program for Immunization. The Philippine Immunization Program Strategic Plan for 2016–2022. Manila: Department of Health, Philippines; 2016.
- ICD-9. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 9th Revision. Geneva: World Health Organization; 1978 (<http://www.who.int/iris/handle/10665/39473>).
- ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>).
- Vaccines and biologicals: WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva: World Health Organization; 2008 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68334/1/WHO_V-B_03.01_eng.pdf).
- Introducing rubella vaccine into national immunization programmes: a step by step guide. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/184174/1/9789241549370_eng.pdf).
- Centers for Disease Control and Prevention (Hamborsky J, Krogger A, Wolfe S, editors). Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015 (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>).
- Bloom S, Rguig A, Berraho A, Zniber L, Bouazzaoui N, Zaghoul Z, et al. Congenital rubella syndrome burden in Morocco: a rapid retrospective assessment. Lancet. 2005 Jan 8–14;365(9454):135–41.
- Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B, et al. Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States.

- Clin Infect Dis. 2000 Jul;31(1):85–95.
21. Wolff SM. The ocular manifestation of congenital rubella. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1972;70:577–614.
 22. Stats & Charts 1st Semester 2015. Manila: Philippine Health Insurance Corporation; 2015 (http://www.philhealth.gov.ph/about_us/statsncharts/snc2015_1st.pdf, accessed 15 May 2016).
 23. Live Births Philippines 2014. Manila: Philippine Statistics Authority; 2015 (<https://psa.gov.ph/content/live-births-philippines-2014>, cited May 5 2015).
 24. Adam O, Ali AK, Hübschen JM, Muller CP. Identification of congenital rubella syndrome in Sudan. *BMC Infect Dis.* 2014 June 04;14(1):305.
 25. Toda K, Reef S, Tsuruoka M, Iijima M, Dang TH, Duong TH, et al. Congenital rubella syndrome (CRS) in Vietnam 2011–2012–CRS epidemic after rubella epidemic in 2010–2011. *Vaccine.* 2015 Jul 17;33(31):3673–7.
 26. Lopez AL, Raguindin PFN, Silvestre MA, Fabay XCJ, Vinarao AB, Manalastas R. Rubella and congenital rubella syndrome in the Philippines: a systematic review. *Int JPediatr.* 2016;2016(8):8158712.
 27. Vynnycky E, Adams EJ, Cutts FT, Reef SE, Navar AM, Simons E, et al. Using seroprevalence and immunisation coverage data to estimate the global burden of congenital rubella syndrome, 1996–2010: a systematic review. *PLoSOne.* 2016 Mar 10;11(3):e0149160.
 28. Cutts FT, Vynnycky E. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. *Int J Epidemiol.* 1999 Dec;28(6):1176–84.
 29. Health service delivery profile: Philippines. Manila: WHO Representative Office in the Philippines; 2012 (http://www.wpro.who.int/health_services/health_service_delivery_profiles/en/, accessed 29 December 2016).
 30. Chiong C, Ostrea E Jr, Reyes A, Llanes EG, Uy ME, Chan A. Correlation of hearing screening with developmental outcomes in infants over a 2-year period. *ActaOtolaryngol.* 2007 Apr;127(4):384–8.
 31. Chiong CM, Villanueva EM. Cochlear implantation in chronic otitis media. *Acta Med Philipp.* 2012;46(3):21–6.
 32. Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J Hyg (Lond).* 1983 Apr;90(02):259–325.
 33. Measles-Rubella Cases. Morbidity Week 42. Manila: Epidemiology Bureau, Department of Health, Philippines; 2016 (http://www.doh.gov.ph/sites/default/files/statistics/MEASLESRUBELLA42_compressed.pdf, accessed 29 December 2016).