

Tommi Asikainen, statistiker, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna; doktorand, avdelningen för matematisk statistik, matematiska institutionen, Stockholms universitet (tommi.asikainen@smi.ki.se)

Johan Giesecke, statsepidemiolog, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna; professor, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm

Åke Svensson, statistiker, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna; professor, avdelningen för matematisk statistik, matematiska institutionen, Stockholms universitet

Mässlingen rotar sig åter i Sverige

Epidemier blir resultatet av minskande vaccination, runt 25 000 fall om året väntas inom en 15-årsperiod

■ Sedan 1982 ingår vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Under 1980-talet steg vaccinationsgraden snabbt till tillräckligt höga nivåer för att förhindra större mässlingsutbrott. Från år 2000 har dock vaccinationsgraden sjunkit. Om denna utveckling står sig kan större epidemier uppkomma i framtiden.

För alla smittsamma sjukdomar som leder till immunitet efter genomgången sjukdom gäller att det finns en kritisk nivå av immunitet i befolkningen. Om andelen i befolkningen som är immun ligger över denna nivå – antingen på grund av att de haft sjukdomen eller att de blivit vaccinerade – kan inga stora epidemier uppstå. Mindre utbrott kan fortfarande förekomma, men de kommer alltid att dö ut av sig själva innan de hunnit sprida sig särskilt långt. Denna kritiska nivå av befolkningsimmunitet kallas massimmunitetsnivå (»herd immunity level«) – en term som lånats från veterinärmedicinen. Ju mer smittsam en sjukdom är, desto större måste andelen immuna i befolkningen vara för att uppnå massimmunitetsnivån, men den behöver aldrig vara 100 procent. En population kan vara »immun« mot stora utbrott även om inte alla dess individer är immuna.

Fram till 1983 kännetecknades mässlingens epidemiologi i Sverige av återkommande stora utbrott ungefär vart tredje år [1], Figur 1. Varje sådant utbrott förde upp andelen immuna i befolkningen över massimmunitetsnivån. Men eftersom nya barn som inte haft mässlingen fortlöpande föddes in i befolkningen sjönk så småningom immunitetsnivån under den kritiska gränsen, och en ny epidemi kunde ta fart. Att ett nyfött barn har maternella antikroppar mot mässling under sina första 6–9 månader spelar ingen roll för detta resonemang.

Ett vaccin mot mässling registrerades i Sverige 1971 men fick begränsad användning initialt. År 1982 infördes ett kombinationsvaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR) i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Med detta vaccin steg täckningen inom ett par år över massimmunitetsnivån, och efter 1986 har antalet rapporterade fall legat under 200 per år [1].

Någon endemisk spridning förekommer inte längre i Sve-

SAMMANFATTAT

Med hjälp av en matematisk modell kan vi förutsäga större mässlingsepidemier om 9–15 år, under förutsättning att vaccinationstäckningen sjunker i samma takt som nu.

Om vaccinationstäckningen förblir konstant på 2001 års nivå förutsägs större epidemier om 20–25 år.

Storleksmässigt handlar det om 20 000–25 000 mässlingsfall per år.

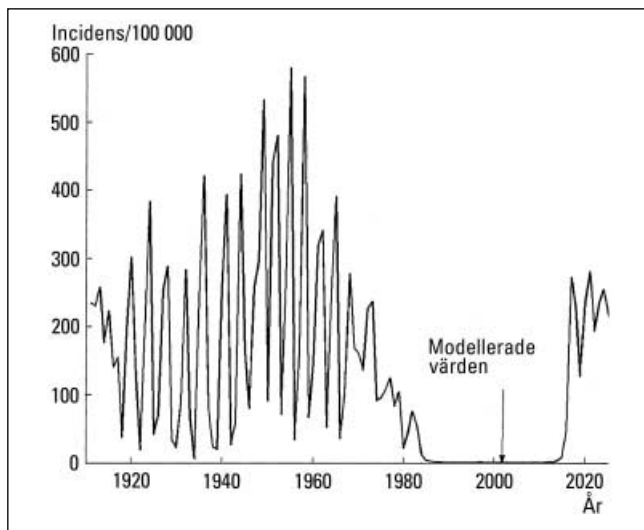
Inte bara sjunkande täckning, utan även en tendens bland föräldrar att skjuta upp första vaccinationstillfället påverkar risken för utbrott.

Se även artikeln på sidan 3132 samt medicinsk kommentar i detta nummer.

rige; alla utbrott under det senaste decenniet har kunnat kopplas till importsmitta (dvs en individ som smittats utomlands och infekterar andra individer i Sverige; dessa ses som primärfall). Vaccinet ges vid 18 månaders ålder med en andra dos vid 12 år.

Under de senaste åren har flera larmrapporter publicerats om möjliga biverkningar av vaccinet [2, 3]. De mest uppmärksammade har kopplat mässlingsvaccinet till en ökad risk för att utveckla autism, något som dock inte hittat något stöd i en nyligen gjord dansk undersökning [4].

Den oro som rapporterna framkallat har lett till en sjunkande vaccinationstäckning, och år 2000 hamnade täckningen för första gången sedan slutet av 1980-talet under massimmunitetsnivån bland 2-åringar [5]. Det är inte bara täckningen



Figur 1. Antal mässlingsfall per 100 000 personer (incidens) 1911–2002 samt predicerade värden efter 2002.

som sjunkit; det förefaller som om ett ökande antal föräldrar nu väljer att skjuta upp första vaccinationen bortom 18-månadersdagen.

I denna artikel vill vi visa en möjlig utveckling om inte vaccinationsgraden åter ökar till tillräckligt höga nivåer för att förhindra större utbrott.

II Metod

Vi har använt en enkel SIR-modell, där befolkningen i varje ögonblick kan delas in i mottagliga (»susceptible« [S]), smittsamma (»infectious« [I]) och immuna (»resistant« [R]). Det finns en viss sannolikhet för att en individ i S-gruppen skall gå över till I-gruppen och en annan för att en individ i I-gruppen skall gå över till R-gruppen, där man sedan förblir. Dessa två sannolikheter varierar allteftersom epidemin utvecklas.

En viktig parameter i en sådan modell är R_0 , »basic reproductive number«, som varierar för olika sjukdomar och som definieras som »antalet personer som en smittsam individ i genomsnitt smittar när han kommer in i en helt mottaglig befolkning«. Det kritiska värdet för R_0 är 1: om $R_0 < 1$ kommer en smittsam person i genomsnitt bara att »lyckas« smitta färre än en person, vilken i sin tur bara lyckas smitta färre än en osv. Epidemin kommer att dö ut av sig själv. Om $R_0 > 1$, däremot, kommer en smittsam i genomsnitt att smitta fler än en person, och vill det sig illa kan detta sluta med en stor epidemi.

R_0 är ett mycket teoretiskt begrepp, eftersom det dels förutsätter en helt mottaglig befolkning, dels försöker ange det genomsnittliga antalet sekundärfall. För att skatta R_0 skulle man alltså behöva släppa in en smittsam individ i en mottaglig befolkning, räkna antalet sekundärfall och sedan göra om detta experiment många gånger för att få fram ett genomsnitt. I verkligheten går detta naturligtvis inte, eftersom hela befolkningen inte längre är mottaglig när det första smittspridningsförsöket gjorts. Från olika historiska utbrott av mässling har man dock försökt skatta R_0 och då funnit att det bör ligga någonstans mellan 15 [6] och 23 [7] i en västerländsk befolkning.

I våra modeller har vi antagit värdet 18 för R_0 för mässlingen. Men eftersom ungefär 96,4 procent [Kari Johansen, Stockholm, pers medd, 2002] av Sveriges befolkning för närvarande är immun mot mässling skulle en smittsam individ endast kunna överföra smittan till 4 procent av alla de kontak-

Tabell I. Kontaktmatris för olika åldersgrupper (grupp 1: 0,5–1,5 år, grupp 2: 1,5–6 år, grupp 3: 6–12 år, grupp 4: 12–20 år, grupp 5: 20–80 år). Matrisen beskriver antalet personer av grupp (j) som en smittsam individ i grupp (i) i genomsnitt smittar i en helt mottaglig befolkning: t ex en smittsam i grupp 2 smittar 2,9 i grupp 1, 15,9 i grupp 2, 3,4 i grupp 3 osv.

Grupp (i)	Grupp (j)				
	1	2	3	4	5
1	2,9	2,9	3,4	1,2	0,7
2	2,9	15,9	3,4	1,2	0,7
3	3,4	3,4	3,4	1,2	0,7
4	1,2	1,2	1,2	1,2	0,7
5	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7

ter som hon/han har under sin smittsamma period. Det genomsnittliga antalet sekundärfall som skulle uppstå runt en mässlingssjuk blir alltså inte 18, som i en »jungfrulig« befolkning, utan $18 \cdot (1 - 0,964) = 0,65$, vilket är mindre än 1. Denna siffra, som visar spridningspotentialen i det aktuella immunitetsläget, kallas R_a . Den skall tolkas så att om en mässlings-smittad kom in i Sverige idag skulle hon bara ge upphov till 0,65 sekundärfall, i genomsnitt. Ett annat sätt att uttrycka detta är att från 4 importfall skulle vi få knappt 3 sekundärfall, vilka i sin tur skulle ge upphov till strax över 2 tertiärfall osv. Utbrottet kommer att dö ut ganska snabbt. (Det är viktigt att inse att alla diskussioner runt R_0 och R_a gäller det genomsnittliga förväntade antalet sekundärfall, inte det antal som det råkar bli i verkligheten varje enskild gång – något som förstås beror på slumpen.)

Trots att ett dagsläge med $R_a < 1$ kan mindre utbrott naturligtvis förekomma då någon importerar smittan utifrån. Det genomsnittliga antalet importerade mässlingsfall är för närvarande cirka 7 per år räknat från 1997 [www.smittskydds-institutet.se].

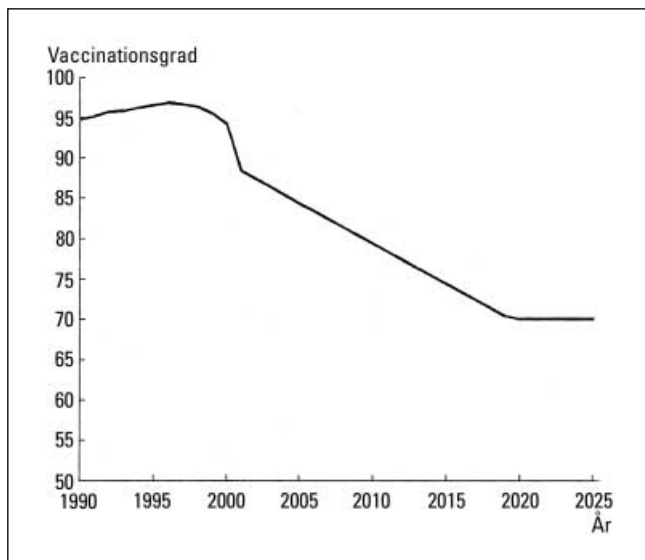
För att en stor epidemi skall uppkomma måste R_a vara > 1 , och för att detta skulle gälla i Sverige måste andelen mottagliga i befolkningen öka. Detta kan hända om vaccinationsgraden minskar.

Den enkla SIR-modellen förutsätter att varje individ i befolkningen har exakt samma sannolikhet att träffa varje annan individ (kallas homogen blandning). Eftersom detta nästan alltid är ett realistiskt antagande har vi nedan dels räknat med homogen blandning, dels litet mer realistiskt delat in befolkningen i åldersgrupper. Här tar vi hänsyn till att olika åldersgrupper har olika »kontaktintensitetsgrad« både inom den egna gruppen och med andra åldersgrupper. Barnen t ex har högre intensitetsgrad, eftersom de har fler »nära« kontakter med varandra än vad vuxna har. De åldersgrupper som har använts är:

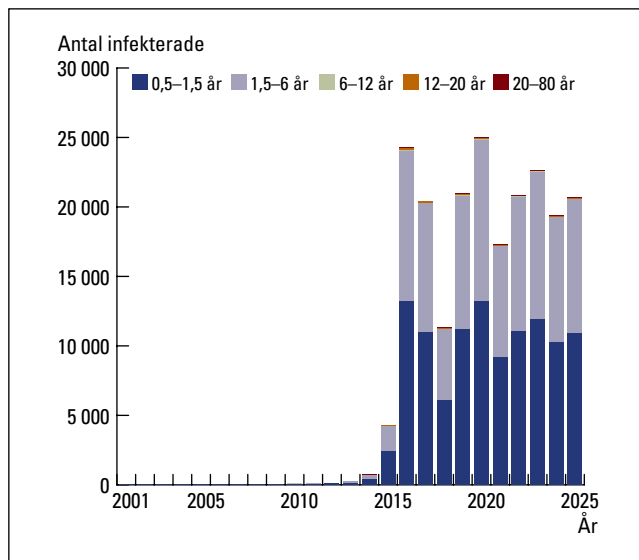
Grupp 1: 0,5–1,5 år	Oskyddad till första vaccination
Grupp 2: 1,5–6 år	Första vaccination
Grupp 3: 6–12 år	Skolstart
Grupp 4: 12–20 år	Andra vaccination
Grupp 5: 20–80 år	Vuxen

Åldersgruppen fram till 6 månader har tagits bort, eftersom de barnen anses vara skyddade genom immunitet från modern. Kontaktmatrisen som har använts redovisas i Tabell I. Denna har räknats fram genom data från studier av immuniteten i olika åldersgrupper i en ovaccinerad befolkning [6, 8].

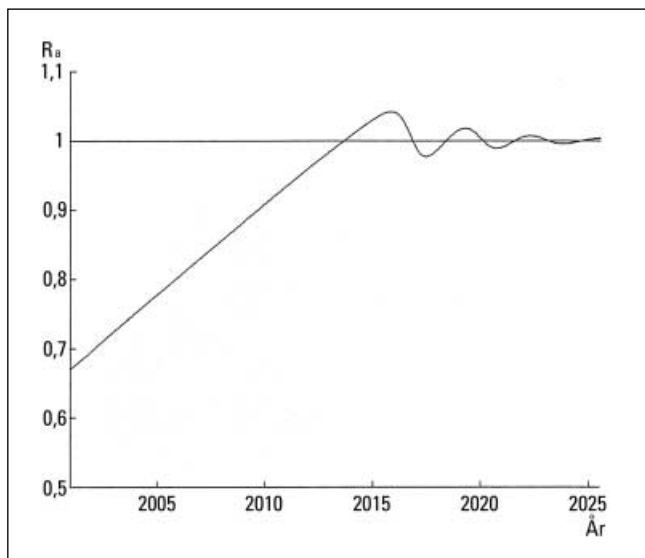
Även i denna situation kan man räkna fram ett R_0 -värde med egenskapen att möjligheten för epidemispridning beror på om R_0 är > 1 eller < 1 . Detta har inte en lika enkel tolkning som i fallet med en enkel SIR-modell. R_0 är här det största



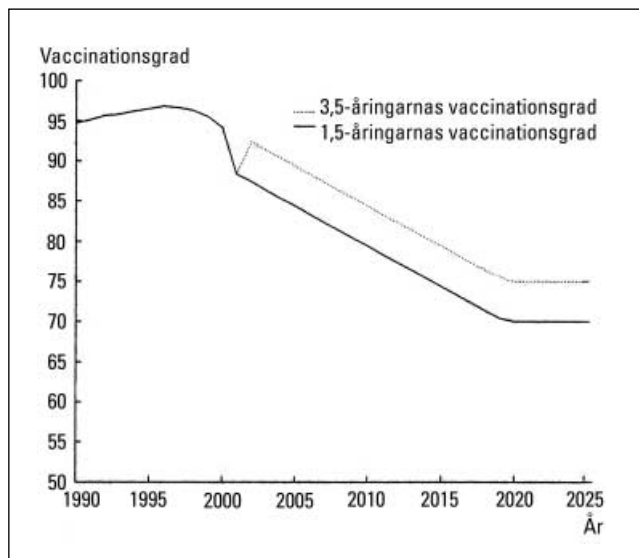
Figur 2. Hypotetisk utveckling av vaccinationsgraden. Den antas minska med 1 procent per år och stanna vid 70 procent.



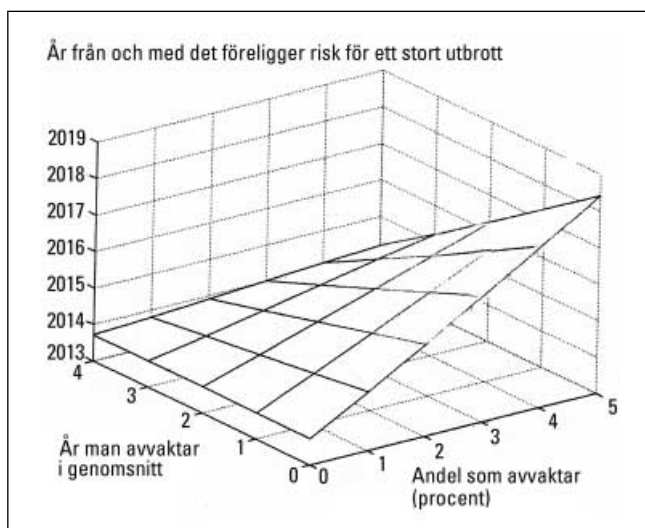
Figur 3. Förväntat antal infekterade om vaccinationsgraden utvecklas såsom beskrivs i Figur 2.



Figur 4. Förväntad utveckling av R_a (dvs spridningspotentialen i det aktuella immunitetsläget) om vaccinationsgraden utvecklas såsom beskrivs i Figur 2.



Figur 5. Vaccinationsgrad om 5 procent avvaktar i genomsnitt 2 år med första vaccinationstillfället.



Figur 6. Tidpunkt när den kritiska gränsen, $R_a=1$, uppnås som funktion av andelen som avvaktar samt hur länge man avvaktar i genomsnitt. (R_a står för spridningspotentialen i det aktuella immunitetsläget.)

ANNONS

ANNONS

egenvärdet till kontaktmatrixen, med kontaktmatrixen i Tabell I blir R_0 18.

II Resultat

Här redovisas endast resultaten och inte hur de matematiska beräkningarna har gjorts.

Fortsatt sjunkande vaccinationstäckning. Figur 2 och Figur 3 visar ett scenario där vaccinationstäckningen minskar med 1 procent per år ner till 70 procent, varefter den hålls konstant. Här har vi använt åldersindelningen enligt ovan. För kontroll om resultatet är rimligt visas även i Figur 4 hur R_a varierar med tiden. I Figur 1 visas den observerade mässlingsincidensen från 1911 till 2002 [1], följd av de värden som den åldersindelade modellen förutsäger fram till 2025. Här observeras att den modellerade incidensen inte har samma »variabilitet« som den observerade, vilket framför allt beror på att modellen räknar på de förväntade värdena så att den slumpmässighet som finns i verkligheten inte kommer med. Eftersom 70 procent nu antas vara vaccinerade blir de framtida utbrotten inte lika stora.

Uppskjuten vaccination. Om en viss andel av populationen avvaktar med första vaccinationen kommer risken för utbrott att bero på dels hur länge man skjuter upp första vaccination, dels hur stor andel som får en senarelagd vaccination. Hur vaccinationsutvecklingen ser ut i det åldersindelade fallet visas i Figur 5, där vi har antagit att 10 procent av barnen vaccineras vid 3,5 års ålder i stället för vid 1,5 års ålder, samtidigt som vaccinationsgraden minskar med 1 procent.

Figur 6 visar i en tredimensionell bild hur risken för en epidemi beror dels på andelen som skjuter upp vaccination, dels på hur länge man i genomsnitt avvaktar.

I jämförelse med fallet utan uppskjuten vaccination observeras att tiden fram till ett utbrott flyttas fram med 3–4 år.

Vi har också gjort ovanstående beräkningar med en helt homogen modell, dvs utan åldersgrupper, och finner då att de kritiska gränserna nås ungefär ett år senare.

II Diskussion

Det är värt att påpeka att modellen inte ger ett stort utbrott direkt när R_a har uppnått det kritiska värdet 1, alltså när det har uppstått en positiv sannolikhet för att få utbrott. I verkligheten är det slumpen som bestämmer exakt när utbrottet kommer. Att det i modellen dröjer förbi denna tidpunkt beror på att den räknar på förväntade värden. Med andra ord uppkommer ett hyperkritiskt läge med risk för stor epidemi redan innan epidemin verkligen startar, enligt just denna modell.

Efter modellering av ett antal olika scenarier för vaccinationsändring står det klart att gränsen för när större epidemier förekommer kan passeras om 9–15 år med fortsatt minskad vaccinationstäckning samt om ungefär 20–25 år om vaccinationsgraden hålls konstant vid 2001 års nivå. De mest drabbade blir barn i de lägre åldersgrupperna – en följd av att andelen mottagliga är störst där. Storleken på epidemierna beräknas till någonstans runt 20 000–25 000 individer per år.

Innan tröskelvärdet för massimmunitet passeras ökar det förväntade antalet fall per år. Man kan också vänta sig allt större variationer i antalet fall. Ingen stor landsomfattande epidemi kommer att bryta ut innan man passerar den kritiska gränsen för massimmunitet.

Om man avvaktar med första vaccinationen flyttas tidpunkten för stora utbrott fram 3–4 år, även om det är en relativt liten andel som avvaktar. De beräkningar som redovisas här bygger på ett enkelt och kanske orealistiskt scenario. Möjligen kan man vänta sig att andelen som avvaktar växer när andelen som vaccineras vid 1,5 års ålder minskar.

Det bör dock påpekas att modellerna som har använts är mycket enkla samt att faktorer som t ex den geografiska heterogeniteten inte har tagits med i modellen. En annan faktor som också påverkar slutresultatet är att här antas 7 fall i genomsnitt importeras per år. Det är troligt att antalet importfall ökar när andelen mottagliga i populationen ökar. Om den observerade nedgången i vaccinationstäckning skulle vara tillfällig och andelen vaccinerade barn snart återgår till tidigare nivåer kommer några årskullar att ha högre mottaglighet. Antalet importrelaterade mässlingsfall i dessa årskullar kan då öka, men vi kommer inte att få en stor inhemsk epidemi.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Socialstyrelsen, Vaccination av barn, vanliga frågor om säkerhet och effekter. Stockholm: Socialstyrelsen; 2001, Artikelnummer 2001-110-3.
2. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease. *Lancet* 1995;345(8957):1071-4.
3. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Berelowitz M, et al. Heal-lymphoid-nodular, son-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;251:637-41.
4. Meldgaard Madsen K, 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.
5. Romanus V, Bergström M, Mäkinen M. Vaccinationsstatistik från barnavårdscentralerna, (2991). Sammanställning av rapporter insända januari 2000 och januari 2001 gällande barn födda 1997 och 1998. <www.smittskyddsinstitutet.se>
6. May RM, Anderson RM. Infectious diseases of humans. Dynamics and control. Oxford: Oxford University Press; 1991.
7. Kretzschmar M, Wallinga J, Teunis P. Reconstruction of measles dynamics in a vaccinated population. Bilthoven, The Netherlands: National Institute of Public Health and Environment; 2002.
8. Iwarson S, Ström J, Alestig K. Infektionssjukdomar. Stockholm: LiberFörlag; 1985.



= artikeln är referentgranskad