



Folkhälsomyndigheten

Rotavirusinfektion i Sverige

Sjukdomsbörda, genotypsdistribution, förväntad effekt av rotavirusvaccin och förslag på en nationell övervakningsplan



Rotavirusinfektion i Sverige

Sjukdomsbörda, genotypsdistribution, förväntad effekt av rotavirusvaccin och förslag på en nationell övervakningsplan

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav lämnat en deklARATION av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan beställas från: Folkhälsomyndighetens publikationsservice,
e-post: publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se.

Den kan även laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2015.

Artikelnummer: 15018

ISBN 978-91-7603-133-9 (pdf)

ISBN 978-91-7603-465-1 (print)

Förord

Detta kunskapsunderlag har tagits fram för att kartlägga sjukdomsbördan och genotypsdistributionen av rotavirusinfektion i Sverige, och är en del i ett beslutsunderlag för ställningstagande till införandet av vaccination mot rotavirus i det nationella barnvaccinationsprogrammet. Folkhälsomyndigheten har i denna rapport även inkluderat ett förslag på nationell övervakningsplan.

Kunskapsunderlaget har tagits fram genom en systematisk litteratursökning om sjukdomsbördan, vaccineffekten och vaccinsäkerheten. Det innehåller även en analys av svenska data om sjukdomsbördan av rotavirusinfektion och invagination ur Socialstyrelsens patient- och dödsorsaksregister. Laboratoriedata om virusgenotyper sammanställdes baserat på Folkhälsomyndighetens insamling och typning av rotavirusstammar över tid.

Målgrupperna för kunskapsunderlaget är Folkhälsomyndigheten, Socialstyrelsen och Läkemedelsverket, landstingens smittskyddsenheter och personal inom hälso- och sjukvården.

Kunskapsunderlaget har tagits fram av Ann Lindstrand och Lottie Schloss i samråd med styrgruppen: Ingrid Uhnöo, Rigmor Thorstensson och Mia Brytting. I slutliga utformningen har Tiia Lepp samt avdelningscheferna Anders Tegnell och Karin Tegmark Wisell deltagit.

Anders Tegnell

Avdelningschef

Avdelningen för epidemiologi och utvärdering

Innehåll

Förkortningar	9
Ordlista	10
Sammanfattning	12
Summary	13
Rotavirus infection in Sweden	13
Introduktion	14
Metod	15
Systematisk litteratursökning	15
Registerstudier av sjukdomsbörda och invagination: statistiska metoder	16
Rotavirusinfektion	17
Patogenes	17
Kliniskt förlopp	17
Komplikationer	17
Ålder	18
Spridningsvägar	19
Säsong	19
Riskfaktorer	20
Sjukdomsbörda	21
Mortalitet	21
Sjukhusvård	22
Öppenvårdsbesök	27
Behandling i hemmet	29
Sammanfattning	30
Vaccineffekt	31
Rotavirusvaccin	31
Effekt	33
Effektivitet	35
Flockimmunitet	36
Sammanfattning	37
Vaccinsäkerhet	38

Vanliga biverkningar	38
Invagination.....	38
Övriga säkerhetsfrågor.....	42
Sammanfattning.....	43
Genotypsdistribution	44
Sverige.....	45
Europa	47
Världen.....	47
Sammanfattning.....	48
Övervakningsplan.....	49
WHO:s, ECDC:s och andra länders planer för övervakning.....	50
Definitioner och kriterier.....	52
Förslag på övervakningsplan av ett nationellt rotavirus-vaccinationsprogram i Sverige ..	53
Förslag på övervakningsplan för regionalt införd rotavirusvaccination	62
Sammanfattning.....	63
Referenser	64
Bilaga 1. Litteratursökning januari 2000–juli 2014.....	74
Bilaga 2. AMSTAR-bedömning av Cochranes systematiska översikt från februari 2012.....	76
Bilaga 3. AMSTAR-bedömning av STIKO:s systematiska översikt 2013.....	77
Bilaga 4. ICD 10-koder A00–A09	78
Bilaga 5. Datakällor	79
Bilaga 6. Sjukdomsburda för rotavirusinfektion hos barn < 5 år (incidens)	80
Bilaga 7. Effektivitetsstudier av rotavirusvaccin.....	84
Bilaga 8. Invagination efter rotavirusvaccination.....	90
Bilaga 9. Genotypsdistributionen i världen.....	93

Förkortningar

AGE	Akut gastroenterit (mag- och tarminflammation)
AMSTAR	Assessment of the methodological quality of systematic reviews
CDC	Center for Disease Control (USA)
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control (Europeiska smittskyddsmyndigheten)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (USA)
GAVI	Global Alliance for Vaccine Initiative
GE	Gastroenterit
IRR	Incidence rate ratio
KI	Konfidensintervall
PCR	Polymerase chain reaction, en molekylärbiologisk metod som används för att framställa stora mängder av en viss DNA-sekvens.
RCT	Randomiserade kontrollerade studier
RNA	Ribonukleinsyra, som förkortas RNA (av engelskans <i>ribonucleic acid</i>). Rotavirus genetiska material är uppbyggt av ribonukleinsyra.
RR	Relativ risk
RV	Rotavirus
RVGE	Rotavirusgastroenterit
SMI	Smittskyddsinstitutet. SMI upphörde 31 december 2013 då verksamheten införlivades i den nyskapade Folkhälsomyndigheten.
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
WHO	World Health Organization (Världshälsoorganisationen)

Ordlista

Aerosol	Små partiklar som är finfördelade i gas, vanligen luft
Flockimmunitet	När en så stor del av befolkningen är vaccinerad att spridningen av en sjukdom minskar eller upphör. Ovaccinerade (exempelvis nyfödda och personer med sjukdomar som gör att de inte kan vaccineras) får ett indirekt skydd eftersom risken minskar att de utsätts för smitta.
Diarré	Tre eller fler lösa eller vattniga avföringar under en 24-timmarsperiod.
Dehydrering	Uttorkning, dvs. kroppen lider av vätskebrist.
Encefalit	Hjärninflammation
Gastroenterit	Infektion i mag-tarmkanalen som kan bero på virus, bakterier eller parasiter. Resulterar i diarré, kräkningar, buksmärtor och eventuellt feber.
Hematochezi	Blödning med färskt rött blod från tarmöppningen.
Hyperton dehydrering	Allvarlig uttorkning som lett till höga värden av natrium i blodet. Behandlas med långsammare uppvätskning för att undvika komplikationen hjärnödem.
Incidens	Antalet fall av en viss sjukdom som inträffar i en population under en definierad tidsperiod. Anges exempelvis som antalet insjuknade per 100 000 invånare och år.
IRR	Incidence rate ratio: beräknas som incidens under en period delat med incidensen under en annan period, exempelvis innan och efter ett vaccins införande i ett vaccinprogram.
Invagination	Sjukdom då en tarmslinga viks in i framförvarande tarmsegment. Den kan stoppa upp tarmflödet, vilket leder till att blodflödet i tarmen stryps och tarmen kan få syrebrist. Det leder i sin tur till vävnadsdöd och eventuell ruptur av tarmen.
Klonalitet	Bakterie- eller virusstammar med identiskt genetiskt material.
Nosokomial	Som avser sjukhus. En nosokomial smitta har uppkommit i kontakt med sjukvården.

Prevalens	Andel individer i en population som har en given sjukdom eller ett givet tillstånd vid en given tidpunkt.
Reassortant virus	Virus med genetiskt material från olika rotavirusstammar.
Seroepidemiologiska studier	Studier av immuniteten hos ett urval av befolkningen. Studierna genomförs genom att mäta nivåerna av antikroppar mot smittämnen i blodet.
Serotype replacement	Ökad förekomst av bakterie- eller virustyper som inte ingår i vaccinet och som orsakar sjukdom och/eller bärarskap.
Transaminasstegring	Förhöjda värden av leverenzzymer
Vaccineffektivitet	Ett mått på hur bra ett vaccin skyddar när det implementerats, exempelvis inom vaccinationsprogrammen.
Vaccineffekt	Ett mått på hur bra ett vaccin skyddar under ideala förhållanden och i kontrollerade studier, inför godkännande av ett vaccin.
Vaccinsjukdomar	Sjukdomar som kan förebyggas med vaccination.
Vaccinuppföljning	Uppföljning av det nationella vaccinationsprogrammet.
Viremi	Infektion med virus i blodet

Sammanfattning

Rotavirus är ett mycket smittsamt tarmvirus som orsakar mag-tarminfektion (gastroenterit) hos främst småbarn i åldern 6–24 månader. I höginkomstländer såsom Sverige orsakar det hög morbiditet men låg mortalitet.

Sedan 2006 finns två godkända orala vacciner mot rotavirus i Europa och Sverige. De tillgängliga rotavirusvaccinerna är relativt likvärdiga gällande effekt och säkerhet. I nio europeiska länder ingår rotavirusvaccin i allmänna barnvaccinationsprogram. Om rotavirusvaccin ska ingå i det nationella vaccinationsprogrammet i Sverige kommer att bedömas inom de närmaste åren.

Sjukdomsburden i Sverige uppskattas till att det varje år är 2 100 barn under 5 år som vårdas på sjukhus, 3 700 som besöker akutmottagningar, 14 000 som besöker primärvården och 30 000 barn som får behandling i hemmet. Allmän rotavirusvaccination i Sverige med över 98-procentig vaccinationstäckning uppskattas reducera sjukdomsburden till runt 170 sjukhusvårdade barn under 5 år (92 procents minskning) varje år, 700 akut- och specialistmottagningsbesök (80 procents minskning), och 3 600 besök i primärvården (74 procents minskning). Eftersom vaccinerna har störst effekt på allvarlig rotavirusinfektion beräknas de få dödsfallen bland barn försvinna, vilket delvis beror på en flockeffekt som även skyddar riskbarnen, exempelvis de immunsupprimerade.

Biverkningar av rotavirusvaccinerna är lindriga, men invagination är en mycket sällsynt, men potentiellt allvarlig biverkan som rapporterats. Observationsstudier har visat att 1–6 extra fall av invagination per 100 000 vaccinerade barn kan inträffa efter att rotavirusvaccination införs. Under de senaste åren har 35–50 barn under 1 år sjukhusvårdats för naturligt förekommande invagination i Sverige. Riskökningen efter vaccination skulle kunna innebära 1–7 ytterligare fall av invagination per år (beräknat på de 114 900 barn som föddes 2014).

Rotavirusgenotyper varierar geografiskt och mellan säsonger. I Sverige dominerar genotyperna G1P[8] och G2P[4], men i de länder som infört rotavirusvaccination har man sett en viss förändring i genotypsdistribution med t.ex. en ökning av G12P[6] och G12P[8]. Olika rotavirus genotyper orsakar dock liknande symtom och dessutom förekommer viss korsimmunitet efter rotavirusvaccination, även för genotyper som inte ingår i vaccinerna.

För en bedömning om rotavirusvaccinet ska ingå i det nationella barnvaccinationsprogrammet är information om sjukdomsburda, genotypsdistribution och incidens av invagination samt analyser av effekter och hälsoekonomiska konsekvenser utifrån dessa data viktiga. Det är nödvändigt att övervaka och följa upp dessa parametrar för att följa effekterna och säkerheten efter att ett vaccinationsprogram introducerats. I den här rapporten presenterar Folkhälsomyndigheten därför en nationell plan för övervakning av ett rotavirusvaccinationsprogram.

Summary

Rotavirus infection in Sweden

Rotavirus is a very contagious virus which causes infection of the gastrointestinal tract (gastroenteritis), mostly in young children aged 6–24 months. In high income countries like Sweden it causes high morbidity but low mortality.

Since 2006 two approved oral vaccines are available in Europe and Sweden. The available rotavirus vaccines are comparable regarding effectiveness and safety. Rotavirus vaccine is included in childhood vaccination programmes in nine European. Possible inclusion of rotavirus vaccine in the Swedish national vaccination programme will be assessed in the next few years.

The burden of disease in Sweden is estimated to 2 100 children under the age of five admitted to hospital, 3 700 visits to the emergency room, 14 000 visits to primary care clinics and 30 000 children treated at home. A general rotavirus vaccination in Sweden with over 98 % vaccination coverage is estimated to reduce the burden of disease to about 170 children under five treated in hospital every year (92 % reduction), 700 emergency- and specialist clinic visits (80 % reduction), and 3 600 visits to primary care clinics (74 % reduction). Since the vaccines have the biggest effect on serious rotavirus infections the few deaths among children are expected to cease, which partly depends on a herd effect with protection also for children in risk groups, for example the immunocompromised.

Adverse effects from rotavirus vaccines are mild, but intussusception is a very rare but potentially serious adverse effect that has been reported. Observational studies have shown that 1-6 extra cases of intussusception per 100 000 vaccinated children can occur after introduction of rotavirus vaccination. During the last few years 35–50 children under the age of one have been treated in hospital for naturally occurring intussusception in Sweden. The increased risk after vaccination would mean 1–7 additional cases of intussusception per year (based on the 114 900 children born in 2014).

Rotavirus genotypes vary geographically and between seasons. In Sweden the dominating genotypes are G1P[8] and G2P[4], but in the countries where rotavirus vaccination has been introduced a slight shift has been observed for example with an increase in G12P[6] and G12P[8]. Different rotavirus genotypes cause similar symptoms and also a certain cross-protection after rotavirus immunization can be expected, even for genotype groups not covered in the vaccines.

To make a decision on whether to include the rotavirus vaccine in the national childhood vaccination programme information on burden of disease, genotype distribution and incidence of intussusception are important. Furthermore, analysis of effects and health economics based on these data is necessary. It is important to monitor these parameters to follow the effects and safety after a vaccination has been introduced. In this report the Public Health Agency of Sweden presents a national plan for the surveillance of a rotavirus vaccination programme.

Introduktion

Folkhälsomyndigheten har bland annat i uppdrag att genom kunskapsuppbyggnad och kunskapsspridning främja befolkningens skydd mot smittsamma sjukdomar och bidra till att landets smittskydd fungerar effektivt. För barnvaccinationer följer vi upp programmets mål med relevanta delar från en systematisk övervakning och uppföljning av alla sjukdomar som ingår i det nationella programmet när det gäller vaccinationstäckning, sjukdomsburda, mikrobiologisk epidemiologi, immunitetsläge och vaccinsäkerhet. Säkerhetsuppföljningen ligger inom Läke-medelsverkets ansvarsområde.

Innan ett nytt vaccin införs i det allmänna vaccinationsprogrammet ska Folkhälsomyndigheten förbereda en övervakningsplan och bedöma behovet av att analysera baslinjedata. Dessutom behövs en fastställd utgångsstatus för sjukdomsburdan och de cirkulerande rotavirusgenotyperna i Sverige. Om vaccinet införs behövs denna status för att kunna följa upp effekten av vaccinet på sjukhusvården och den genotypspecifika epidemiologin. Erfarenhet av effektiva övervakningssystem från länder med rotavirus vaccinationsprogram behöver dokumenteras och anpassas till svenska förhållanden.

WHO har sedan 2009 rekommenderat allmän vaccination mot rotavirus till barn i alla världens länder. ESPID (European Society for Paediatric Infectious Disease) och ESPGHAG (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) har rekommenderat allmän vaccination sedan 2008. Ett ökande antal länder i världen inför rotavirusvaccination i de nationella barnvaccinationsprogrammen. I mars 2015 hade 77 av WHO:s 192 medlemsländer (40 procent) infört vaccination mot rotavirus, varav ett 20-tal i låginkomstländer som fått stöd av GAVI (Global Alliance for Vaccine Initiative). I Europa har 9 länder (Belgien, Österrike, Luxemburg, Finland, Estland, Storbritannien, Tyskland, Norge och Lettland) infört rotavirusvaccin i allmänna barnvaccinationsprogram. Sverige har ännu inte utrett om det ska ingå i det nationella vaccinationsprogrammet.

I Sverige och Europa får i princip alla barn rotavirusinfektion en eller flera gånger innan de fyllt fem år, vilket medför en stor sjukdomsburda för barnen, familjerna och sjukvården. Sjukdomen är sällan dödlig med rätt behandling och allvarlig rotavirusinfektion kan förebyggas med vaccination. Det finns två orala vaccin med god effekt och säkerhet som är godkända av europeiska läke-medelsverket (EMA) sedan 2006. TLV har i Sverige godkänt ett av vaccinerna inom högkostnadsskyddet.

Syftet med detta kunskapsunderlag är att föreslå en nationell strategi för att analysera rotavirusinfektionens epidemiologi, vilket i sin tur ska ge en baslinje för sjukdomsburdan och de cirkulerande virusstammarna. Data från denna analys kan vara ett stöd i myndigheternas rekommendation till regeringen om införande av rotavirusvaccination i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Smittskyddsläkare kan också få stöd i att utarbeta en uppföljningsplan för rotavirusvaccination efter ett regionalt införande.

Metod

Kunskapsunderlaget har tagits fram genom en strukturerad litteratursökning av publicerade artiklar januari 2000–juli 2014 i PubMed, Web of Science, Fritext och SweMed+ med specificerade sökord enligt bilaga 1. Litteratursökningen utfördes via Karolinska Institutet och resulterade i totalt 1 853 vetenskapliga artiklar.

Det finns få studier på rotavirusinfektioner i Sverige, och därför ingår även datauttag från Socialstyrelsens patientregister (sluten- och specialistöppenvård) och dödsorsaksregister. När det gäller effekt och säkerhetsdata för de två tillgängliga vaccinerna har Folkhälsomyndigheten gjort en systematisk AMSTAR-utvärdering för att bedöma kvaliteten av två systematiska översikter (1-3): en Cochrane-rapport som publicerades i maj 2012, ”Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use” (4), och STIKO:s (Robert Koch Institutet i Tyskland) rapport som publicerades 2013, ”Background paper to the recommendation for routine rotavirusvaccination in Germany” (5).

Systematisk litteratursökning

Sjukdomsbörda

Litteratursökningen omfattade artiklar som publicerades januari 2000–juli 2014 med sökkriterier för sjukdomsbörda enligt bilaga 1. Totalt 216 artiklars titel och abstrakt granskades enligt de kriterier som redovisas i bilaga 1. Av dem lästes 74 artiklar i sin helhet och i bilaga 6 redovisas relevanta data ifrån originalartiklarna. Resultatet blev att 44 originalartiklar och 11 översiktsartiklar användes.

Vaccineffekt och säkerhet

Sökkriterierna för vaccineffekt och säkerhet (se bilaga 1) resulterade i totalt 1 030 artiklar där titel och abstrakt bedömdes enligt kriterierna i bilaga 1, varav 232 artiklar genomlästes i sin helhet. Slutligen inkluderades 55 randomiserade kontrollerade studier, 62 observationsstudier, 82 översiktsartiklar och 9 artiklar som innehöll bra exempel på övervakningsmetodik. De randomiserade kontrollerade studierna hade bedömts i de systematiska översikterna från STIKO och Cochrane. I bilaga 7 redovisas relevanta data från de övriga originalartiklarna.

Genotyper

Litteratursökningen för genotyper omfattade publikationer från januari 2005–augusti 2013 enligt sökkriterierna i bilaga 1. Totalt 607 artiklars titel och abstrakt granskades och 84 genomlästes i sin helhet. Ytterligare 3 artiklar inkluderades via andra referenser (se bilaga 1). Relevanta data från 17 översiktsartiklar samt 50 övervakningsartiklar och vaccinstudier redovisas i bilaga 9.

Registerstudier av sjukdomsbörda och invagination: statistiska metoder

Följande statistiska metoder användes för att analysera öppen- och slutenvårdsdata från Socialstyrelsens patientregister. En regressionsanalys används för att analysera förändringen av antalet fall som faller inom någon av diagnoserna tarminfektion (A00–A09, och separat rotavirusgastroenterit A08.0) eller invagination (K56.1) under 2002–2013, för enligt formeln nedan. De förklarande variablerna i regressionsmodellen¹ är år (2002–2013), åldersklass (< 1 år och 1–4 år) och kön.

$$\log\left(\frac{antal_{ijk}}{offset_{ijk}}\right) = \alpha + \beta_1 \text{År}_i + \beta_2 \text{Ålder}_j + \beta_3 \text{kön}_k$$

I formeln är $antal_{ijk}$ antalet för utfallsvariabeln vid år i , åldersklass j och kön k , och $offset_{ijk}$ är antalet individer i Sverige vid år i , åldersklass j och kön k .

Genom en så kallad offsetvariabel (exponeringsvariabel) tar man hänsyn till årlig befolkningsdata, och utfallet som analyseras blir $\log(antal_{ijk}/offset_{ijk})$ vilket motsvarar $\log(antal_{ijk}/befolkningsstorlek_{ijk})$. Resultaten beskrivs med incidens per 100 000 invånare.

Antalet fall med någon av diagnoserna antas följa en poissonfördelning. I en sådan antas variansen vara lika med medelvärdet (medelantalet), vilket är ett statistiskt starkt antagande. Om detta antagande inte är uppfyllt är det vanligt att den faktiska variansen underskattas i modellen. I denna analys var antagandet om att variansen är lika med medelvärdet inte uppfyllt, och därför användes en negativ binomialregression i stället. Negativ binomialregression är en metod som kan ersätta poissonregression när antagandet om lika varians och medelvärde inte är uppfyllt.

¹ Hilbe, Joseph M. 2011. *Negative binomial regression. 2. Uppl.* Cambridge University Press.

Rotavirusinfektion

Patogenes

Rotavirus infekterar tunntarmens epitelceller och producerar ett enterotoxin kallat NSP4, vilket leder till celledöd och villusatrofi. Detta ger reducerad absorption av vätska och näring från tarmen, och resultatet blir en sekretorisk diarré med förlust av vätska och elektrolyter i tarmen (6). Transaminasstegring och viremi kan förekomma tidigt i förloppet och hos barn som har hög feber. Rotavirus-RNA har också påvisats i likvor hos barn med encefalit, så sjukdomen kan även ge extraintestinala effekter (6, 7).

Kliniskt förlopp

Rotavirusinfektion är vanligast och mest allvarligt hos barn i åldern 6–24 månader. Symtomen varierar i allvarlighetsgrad från asymtomatisk infektion till allvarlig dehydrering och död. En individ kan bli infekterad flera gånger, men sjukdomen ger mildare symtom efter varje episod. Inkubationstiden efter smitta är 2–4 dagar, varefter barnet insjuknar med kräkningar och frekventa vattentunna diarréer. Omkring 30–70 procent av barnen har även feber. Symtomen kvarstår i 3–8 dagar, i enstaka fall längre. Virusutsöndring efter infektion kan pågå i 1–3 veckor, men 20 procent av dem som haft en allvarlig rotavirusgastroenterit (RVGE) kan ha virusutsöndring i 4–8 veckor, och det gäller särskilt immunsupprimerade barn. Vidare finns risk för komplikationer i form av dehydrering, hypertont dehydrering, kramper och eventuellt encefalit. Vätskeförlusten kan vara livshotande (7).

Komplikationer

Upp till 10–15 procent av barnen med rotavirusinfektion som behandlas på sjukhus får komplikationer. I en svensk retrospektiv studie granskades journaler från 881 fall av rotavirusinfektion hos barn vid ett sjukhus i Stockholm under åren 1987–1997. Av dessa 881 fall hade 685 barn (77,8 procent) samhällsförvärd infektion och 196 (22,2 procent) hade nosokomial infektion. Totalt 14,4 procent av barnen med samhällsförvärd rotavirusinfektion hade komplikationer i form av allvarlig uttorkning som krävde intensivvård (1,2 procent), hypertont dehydrering (8,3 procent), kramper (3,6 procent) och encefalit (1,3 procent) (8). Andelen komplikationer hos barn som fått rotavirusinfektion nosokomialt var mycket lägre (1,5 procent) och ingen av dessa barn behövde behandlas på intensivvårdsavdelning eller fick encefalit. En annan studie på samma kohort visade att 17 procent av barnen som vårdades för samhällsförvärd rotavirusinfektion hade underliggande kroniska sjukdomar, medan 55 procent av de barn som smittats nosokomialt hade någon kronisk sjukdom (8).

I en annan retrospektiv journalstudie från Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm granskades 470 barn under 5 års ålder med samhällsförvärd gastroenterit och 124 barn med nosokomial gastroenterit. Av dessa var 35 procent, dvs. 163 barn, rotaviruspositiva. Totalt 3 av dem intensivvårdsbehandlades (1,8 procent), 4 fick kramper (2,5 procent) och 12 hade svår hypertont dehydrering (7,3

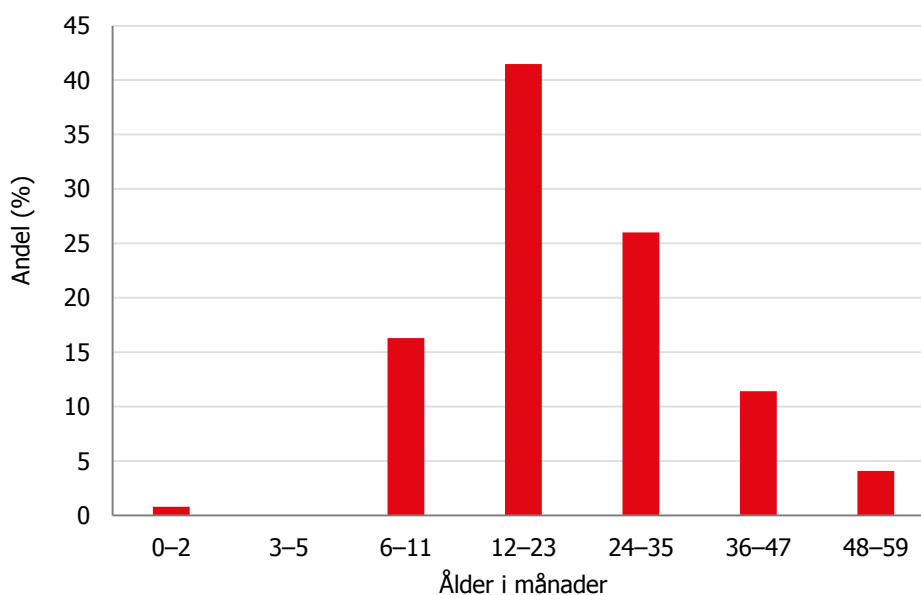
procent). Sammanlagt innebär detta att 11,6 procent hade komplikationer. Medianvårdtiden för barn med rotavirus var 2 dagar, men den förlängdes med 1–2 dygn för dem som smittats nosokomialt (9).

Frekvensen av komplikationer i dessa svenska studier liknar den i en större prospektiv multicenterstudie som är utförd i Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien. Där konstaterades svår dehydrering hos 11,3 procent av barnen under 5 år med rotavirusdiagnos som sjukhusvårdades eller behandlades på akutmottagningen (10). Vidare finns multicenterstudien REVEAL, en prospektiv studie under säsongen 2004–2005 i sju europeiska länder, däribland Sverige. I den var det 5,5 gånger vanligare med dehydrering bland barn med rotavirusdiagnos jämfört med barn med akut diarré av annan etiologi (11).

Ålder

Högst incidens av rotavirusinfektion har barn i åldern 6–36 månader (12). I REVEAL-studien provtogs 124 barn från Västerbotten på vårdcentraler, akutmottagningar och i sjukhusvård. Enbart 16,3 procent av patienterna var 6–11 månader gamla, medan mindre än 1 procent var under 6 månader (figur 1). Åldersfördelningen var densamma i de andra europeiska länder som deltog i studien. Detta är fördelaktigt ur vaccinationssynpunkt eftersom barnet ska vara fullvaccinerad mot rotavirus före 6 månaders ålder (13). Barn under 6 månader anses vara delvis skyddade via maternella antikroppar och amning (14).

Figur 1. Proportionell åldersfördelning (i månader) bland barn under 5 år som insjuknade i rotavirusgastroenterit i Sverige (N = 124)



Ref: Gianquinto, Scan. J. of Inf. Dis. 2012; 42:142-247

Spridningsvägar

Rotavirus sprids via fekal-oral smitta, från person till person, via leksaker och dörrhandtag, samt troligen även aerosol (15, 16) Det är ett mycket smittsamt virus, R_0 varierar från 20–100, och det krävs enbart ett fåtal viruspartiklar för att smitta (17). Infekterat feces kan innehålla 10^{11} viruspartiklar per gram (7, 18). Rotavirus är infektiöst på händer under flera timmar och på torra ytor i upp till 10 dagar; dessutom är det motståndskraftigt mot desinfektionsmedel och handtvätt (19). Den smittsamma perioden är från 1–2 dagar före symtomdebut till flera veckor efter insjuknandet (20). I princip alla barn infekteras under sina första 5 år, oberoende av om det gäller ett låg-, medel- eller höginkomstland (21, 22).

Rotavirus sprids också nosokomialt, vilket kan öka vårdtiden eller kräva återinläggning för patienten (23).

Risken att bli smittad av rotavirus på sjukhus varierar geografiskt och beror på allt från hälsosystem till vårdhygienrutiner. En översiktsartikel från sex europeiska länder (Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Polen och Storbritannien) visade att 0,3–27,7 procent (median 6,6 procent) av barn som sjukhusvårdades för rotavirusgastroenterit hade smittats nosokomialt. Åldern för insjuknande var låg och de drabbade var främst spädbarn 0–5 månader. Rotavirus dominerade som agens i alla länder och påvisades hos 31–87 procent av alla barn med nosokomial diarré. Omkring 20–40 procent av barnen hade asymtomatiska rotavirusinfektioner, vilket förklarar att smittan kan spridas brett på sjukhus (24). Nosokomial rotavirusinfektion gör att vårdtiden i västeuropeiska länder blir 4–12 dagar längre (25).

Rotavirusinfekterade individer utsöndrar virus i upp till 1–3 veckor efter infektion och ännu längre om personen är immunsupprimerad. Asymtomatisk virusutsöndring hos både vuxna och barn kan vara orsak till smittspridning inom familjer och på förskolor (26–28). Indirekt har detta noterats när man efter införande av rotavirusvaccination i USA inte bara sett en minskning av rotavirusinfektion bland ovaccinerade personer, utan också en minskning i andelen med rotavirusdiagnos bland vuxna som sjukhusvårdas. I en studie på ett sjukhus i Chicago minskade andelen med 48,4 procent (från 4,4 procent till 2,2 procent) efter att vaccinationsprogrammet infördes (29).

Säsong

I höginkomstländer sprids rotavirusgastroenterit epidemiskt under vintersäsongen, medan man i låginkomstländer ser en mer jämn spridning över året (30). I den europeiska REVEAL-studien var rotavirussäsongen mest intensiv under december–april, med lite senare start längre norrut i Europa (31). I de svenska studier som publicerats har rotavirussäsongen varat januari–maj, med tendens till tidigare eller senare debut olika år. Fall förekommer dock under hela året (9, 32, 33). Åren med sen säsongsdebut brukar också innebära totalt färre fall av rotavirusgastroenterit.

Riskfaktorer

Riskfaktorer för allvarlig rotavirusinfektion som kräver sjukhusvård innefattar prematuritet, låg födelsevikt, undernäring, samtidig infektion med bakteriella patogener och/eller nedsatt immunförsvar. Amning och intrauterint överförda maternella antikroppar minskar risken för allvarlig rotavirusinfektion (14). En högre smittdos anses också vara en riskfaktor, vilket kan ske vid intrafamiljär smitta från syskon eller annat barn som är yngre än 24 månader. Vidare har barn som går i förskolan högre risk för att få rotavirusinfektion tidigt i livet jämfört med andra barn (28).

Sjukdomsbörda

Rotavirusinfektion är den globalt vanligaste etiologin till allvarlig gastroenterit hos barn. Av de 6,9 miljoner barn som varje år dör före 5 års ålder dör 10 procent på grund av diarréer, vilket är den näst vanligaste dödsorsaken efter pneumoni. År 2011 orsakade rotavirus uppskattningsvis 195 000 dödsfall (110 000–295 000) hos barn yngre än 5 år, vilket är 28 procent av alla dödsfall orsakade av diarréer och 3 procent av alla barndödsfall totalt (34) (21).

Innan rotavirusvaccin kom beräknades sjukdomsbördan i höginkomstländerna i Nordamerika, Europa, Ostasien och Australien vara 220 000 sjukhusvårdade barn, 1,8 miljoner öppenvårdsbesök och totalt 7,1 miljoner episoder av diarréer per år (7).

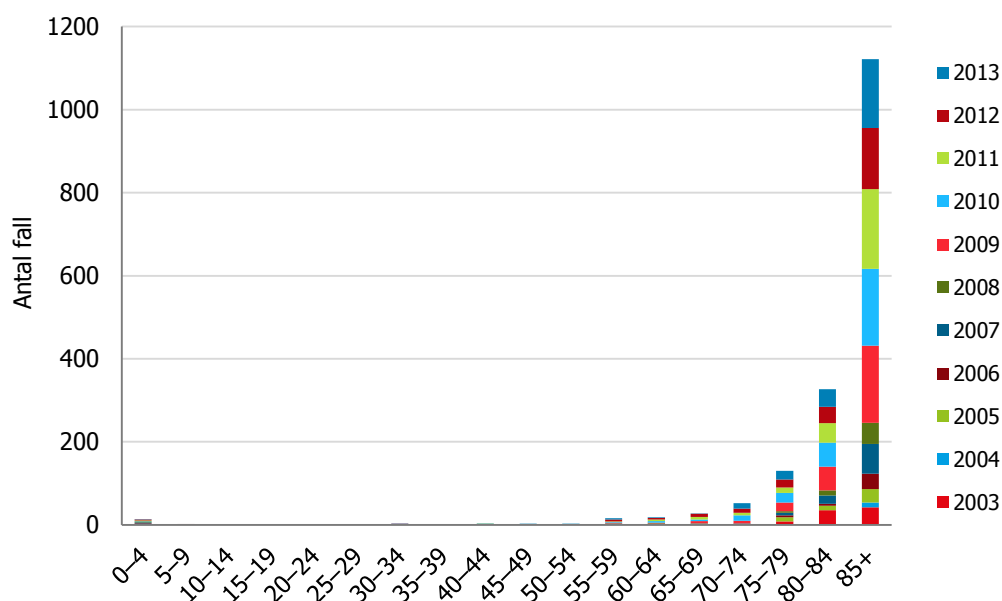
I Sverige ger rotavirusinfektionen en stor sjukdomsbörda under vinterhalvåret, främst perioden februari–mars. Dödsfall pga. rotavirusinfektion är dock mycket ovanliga. Under vinterhalvåret är gastroenterit en av de vanligaste orsakerna till att barn söker sjukhusvård. Incidensen av rotavirusinfektion samvarierar under året med ökningen av andra säsongsinfektioner såsom influensa, RS-virus (respiratory syncytial virus) och norovirus, vilka sammantaget utgör ett hårt tryck på landets barnakutmottagningar.

Mortalitet

Dödligheten i rotavirusinfektion för barn under 5 år är mycket låg i Sverige, uppskattningsvis mindre än 0,1 fall per 100 000 barn varje år enligt studier i andra höginkomstländer (35). För perioden 2003–2013 innehåller Socialstyrelsens dödsorsaksregister sammanlagt 14 dödsfall med diagnoserna tarminfektion av virus alternativt infektiös orsak, dvs. A08 och A09, bland barn under 5 år (figur 2). Incidensen hos barn under 5 år beräknas därmed till 0,25 dödsfall per 100 000 barn. Hur många av dessa som var orsakade av rotavirus är dock okänt, liksom hur många av dessa barn som hade några riskfaktorer.

Högst dödlighet i akut gastroenterit har personer över 65 år, och incidensen ökar med åldern. Incidensen är 41,4 fall per 100 000 personer i åldersgruppen över 85 år (figur 2).

Figur 2. Antal dödsfall med diagnos A08–A09 per åldersgrupp i Sverige 2003–2013



Källa: Socialstyrelsens dödsorsaksregister

Det finns en systematisk översiktsartikel från 2006 av PROTECT (the Pediatric ROTavirus European CommitTee), och i den uppskattades att rotavirusinfektion orsakar 0,05–0,3 dödsfall per 100 000 barn under 5 år i nord- och västeuropeiska länder (12). I en annan översikt uppskattades mortaliteten till 0,2 (0,1–0,3) fall per 100 000 barn i samma åldersgrupp, baserat på 24 länder i Europa (36).

I en systematisk översikt och metaanalys publicerad i Lancet 2012 beräknades mortaliteten för rotavirusgastroenterit bland barn under 5 års ålder i världen, baserat på 131 originalstudier av barn med rotavirusdiagnos som krävde sjukhusvård. I länder med mycket låg mortalitet orsakade rotavirus 49 procent (95 % KI 34–64) av alla fall av sjukhusvårdade diarréer hos barn under 5 år. Baserat på dessa resultat användes sedan WHO:s statistik om mortalitet i diarrésjukdomar hos barn för att beräkna mortaliteten orsakad av rotavirus (21). I höginkomstländer såsom Sverige kom man fram till en årlig mortalitet på under 10 dödsfall per 100 000 barn under 5 år.

Sjukhusvård

Samtliga utvalda studier över sjukdomsördan från litteratursökningen beskrivs i bilaga 6. I fem av dem uppskattas sjukdomsördan till 260–770 fall av sjukhusvård för 100 000 barn under 5 år med rotavirusinfektion i Sverige (9, 33, 37–39). Alla studier har gjorts på sjukhus i Stockholm, Uppsala och Umeå.

Smittskyddsinstitutet (nuvarande Folkhälsomyndigheten) deltog 2007–2008 i en prospektiv studie i tre regioner omfattande sjukhusvårdade barn under 5 år med rotavirusgastroenterit (39). I denna studie uppskattades att minst 2 181 barn under 5 år varje år sjukhusvårdades i Sverige under vinterhalvåret till följd av rotavirusgastroenterit (baserat på 2013 populationsdata är incidensen 388 fall per 100 000 barn). Incidensen varierade mellan städerna, och var 280–542 per 100 000

barn. Detta innebär en kraftig vårdtyngd på sjukhusen under vintersäsongen, särskilt eftersom influensa och RS-virusinfektioner förekommer samtidigt och kräver resurser i sjukvården.

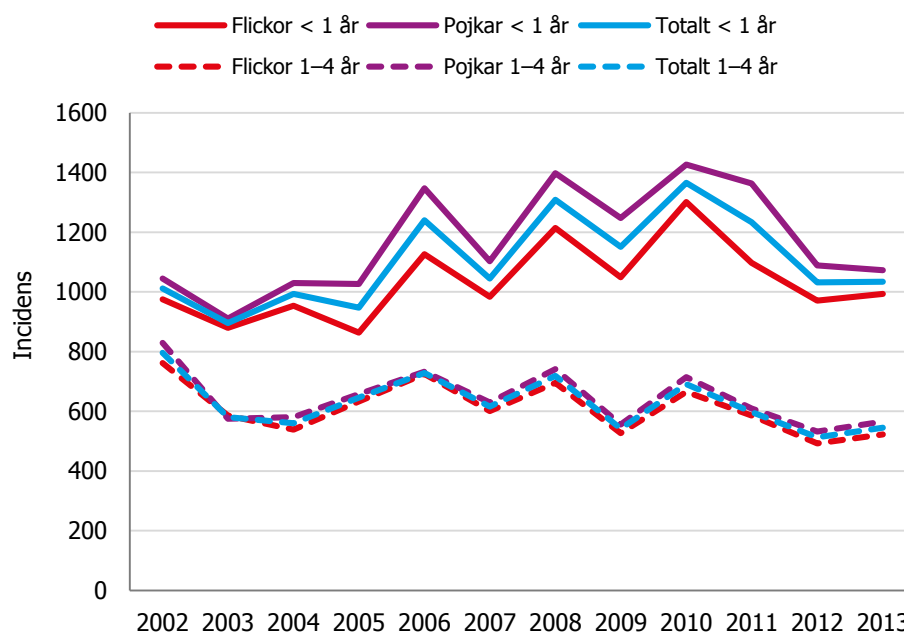
PROTECT:s systematiska översikt från 2006 visade att incidensen av sjukhusvård för rotavirusinfektion bland barn under 5 år varierade från 30 till 1 190 fall per 100 000 barn i Europa (12). Nosokomiala rotavirusinfektioner stod i median för 21 procent (variation 5–51 procent) av alla rotavirusassocierade vårdtillfällen (12). I en senare översiktsartikel från 24 höginkomstländer i Europa var medianen 190 sjukhusvårdade barn under 5 år med rotavirusgastroenterit per 100 000 barn i befolkningen (30–1 260 fall). Av alla barn med akut gastroenterit som sjukhusvårdades hade 39,5 procent (11–58 procent) en verifierad rotavirusinfektion (36). I REVEAL-studien var andelen sjukhusvårdade barn med rotavirusdiagnos under 5 år 53–69 procent (31). Däremot var det relativt många barn som sjukhusvårdades i Umeå jämfört med de andra städerna, vilket kan bero på att resvägarna är längre i Västerbotten. Därmed är incidensen för sjukhusvårdade i denna studie troligen en överskattning jämfört med nationella data.

Litteratursökningen omfattar även studier från Norge, Danmark och Finland, och i dem var incidensen av rotavirusgastroenterit hos sjukhusvårdade barn under 5 år 300–380 fall per 100 000 barn, och andelen med rotaviruspositivt prov var 25–63 procent (bilaga 6) (40-44). Genom att applicera dessa nordiska incidensdata på svenska data skulle uppskattningsvis 1 686–2 136 barn under 5 år sjukhusvårdas för rotavirusinfektion varje år.

Registerstudie i Sverige: sjukdomsburda i slutenvård

Incidensen av sjukhusvård orsakad av akut gastroenterit (A00–A09) var i medeltal 725 per 100 000 barn i åldern 0–4 år under perioden 2002–2013 (figur 3), enligt Socialstyrelsens patientregister. Några barn återinläggs på grund av svår rotavirusinfektion. I denna statistik har vi dock enbart tagit med unika individer, så det är troligt att incidensen för vårdtillfällen är något högre. Totalt 2–3 procent av dessa barn fick en mer specifik diagnoskod, A00–A07, exempelvis efter säkerställd bakteriell enterit.

Figur 3. Incidens (fall/100 000) av tarminfektion (A00–A09) bland barn < 5 år inom slutenvård 2002–2013

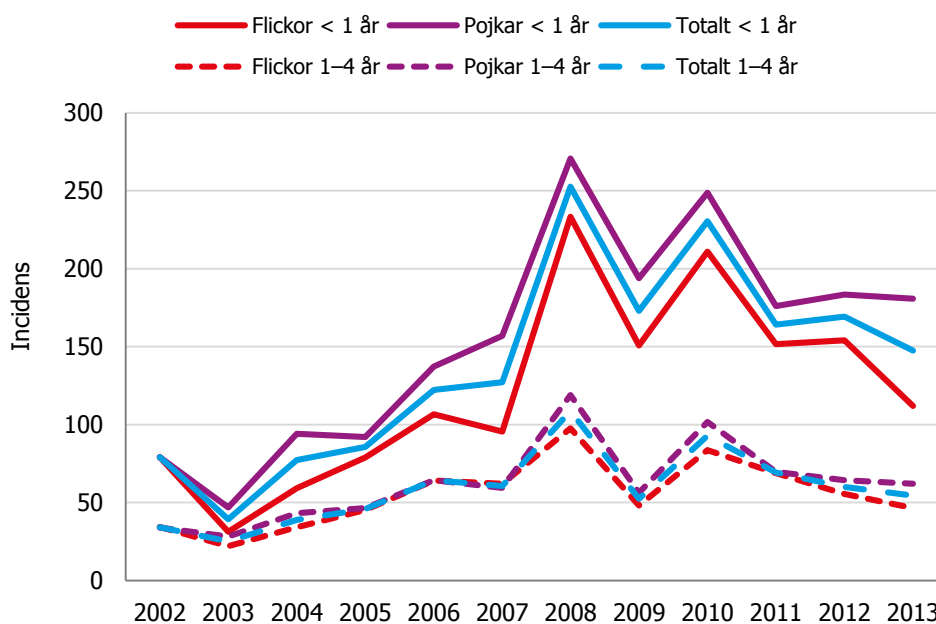


Källa: Socialstyrelsens patientregister

Barn med rotavirusinfektion klassificeras främst under diagnoskoderna A08 och A09, och den specifika rotaviruskoden A08.0 används sällan i kliniskt verksamhet. Det kan delvis bero på valet av diagnostiskt test. Det finns snabbtest för rotavirus på akutmottagningar där resultaten inte alltid överförs till journalanteckningar eller noteras vid epikrisskrivning. Om PCR-test används för rotavirusdiagnostik kan det ta flera dagar att få provsvaret; under tiden kan barnet ha skrivits ut och kodats vid utskrivningen utan agensspecifik diagnos. Slutligen behandlas akut gastroenterit symtomatiskt oavsett orsak, vilket gör att vårdpersonal kan välja att inte ta prover.

Figur 4 visar att incidensen för rotavirusgastroenterit varierar mellan åren, vilket delvis beror på olika provtagningsrutiner. Toppåret 2007–2008 pågick en stor prospektiv multicenterstudie på tre orter i landet (39). Eftersom ICD-koden A08.0 sällan används är den inte lämplig att basera en övervakningsplan på. Det skulle leda till en stor underestimering av sjukdomsbördan när det gäller rotavirusinfektion.

Figur 4. Incidens (fall/100 000) av rotavirusgastroenterit (A08.0) bland barn < 5 år inom slutenvård 2002–2013



Källa: Socialstyrelsens patientregister

Av alla barn under 5 år som sjukhusvårdas för akut gastroenterit är 35–62 procent positiva för rotavirus, enligt de svenska studierna i litteratursökningen (bilaga 6). För att uppskatta incidensen av rotavirusinfektion beräknade vi att 40–60 procent av alla sjukhusvårdade barn med akut gastroenterit enligt ovan kan ha rotavirus, och med 725 fall per 100 000 barn ger det en incidens på 290–435 rotavirusinfektioner per 100 000 barn. Totalt uppskattas att 1 630–2 445 barn under 5 år sjukhusvårdas för akut rotavirusgastroenterit per år, baserat på antalet barn år 2013 (tabell 1).

Tabell 1. Antal fall samt incidens per 100 000 i åldersgruppen 0–4 år med diagnoserna A00–A09 i ICD-10 uppdelad efter vårdform, kön och år

År	Slutenvård						Specialist- och akutöppenvård					
	Flickor		Pojkar		Totalt		Flickor		Pojkar		Totalt	
	Antal	Inc.	Antal	Inc.	Antal	Inc.	Antal	Inc.	Antal	Inc.	Antal	Inc.
2002	1 813	806	2 076	874	3 889	841	4 533	2 016	5 147	2 166	9 680	2 093
2003	1 490	648	1 568	646	3 058	647	3 817	1 659	4 264	1 756	8 081	1 709
2004	1 476	625	1 681	674	3 157	650	4 101	1 736	4 653	1 866	8 754	1 803
2005	1 645	680	1 866	733	3 511	707	4 361	1 804	4 918	1 932	9 279	1 869
2006	2 017	808	2 263	861	4 280	835	4 828	1 933	5 304	2 018	10 132	1 977
2007	1 738	680	1 960	727	3 698	704	4 606	1 801	5 229	1 940	9 835	1 872
2008	2 091	801	2 416	875	4 507	839	5 589	2 141	6 207	2 249	11 796	2 197
2009	1 689	634	1 966	698	3 655	667	5 192	1 949	5 751	2 041	10 943	1 996
2010	2 173	796	2 489	861	4 662	830	5 550	2 034	6 269	2 170	11 819	2 104
2011	1 895	687	2 210	758	4 105	724	6 084	2 206	6 738	2 310	12 822	2 260
2012	1 637	587	1 894	643	3 531	616	5 489	1 968	6 152	2 087	11 641	2 030
2013	1 733	616	1 979	665	3 712	641	5 791	2 057	6 398	2 151	12 189	2 105
Medel	1 783	697	2 031	751	3 814	725	4 995	1 942	5 586	2 057	10 581	2 001

Tabell 2 visar ”incidence rate ratio” (IRR) för diagnoskoderna A00–A09 inom både slutenvård och öppenvård med data från hela Sverige ur Socialstyrelsens patientregister. Inom öppenvården var ökningen av IRR 2 procent per år medan incidensen inte ökade inom slutenvård åren 2002–2013.

Pojkar hade en signifikant högre IRR än flickor inom både öppenvård och slutenvård. IRR var 9 procent och 1 procent högre för pojkar jämfört med flickor inom slutenvård respektive öppenvård. Spädbarnen hade signifikant högre incidens än de äldre barnen. Inom öppenvård var IRR 2,2 gånger högre i åldern under 1 år jämfört med 1–4 år, och inom slutenvård var IRR 1,7 gånger högre bland barn under 1 år jämfört med gruppen 1–4 år.

Tabell 2. Incidence rate ratio (IRR) för diagnoserna A00–A09 med konfidensintervall samt p-värde

	Variabel		IRR	95 % KI		P-värde
Slutenvård	År		1,00	0,99	1,01	0,76
	Kön	Flickor	Referens			
		Pojkar	1,09	1,01	1,18	0,024
	Ålder	< 1 år	1,76	1,63	1,90	< 0,001
1–4 år		Referens				
Öppenvård	År		1,02	1,01	1,03	< 0,001
	Kön	Flickor	Referens			
		Pojkar	1,07	1,01	1,12	0,012
	Ålder	< 1 år	2,25	2,14	2,37	< 0,001
1–4 år		Referens				

Öppenvårdsbesök

Inom Europeiska unionen har man i en studie beräknat att det varje år var runt 700 000 barn yngre än 5 år som behandlades för rotavirusinfektion i öppenvården innan rotavirusvaccinet infördes, mer än 87 000 som sjukhusvårdades och 231 barn som dog (35). I samma studie var beräknad incidens av sjukhusvård 370 fall per 100 000 barn under 5 år. Sverige uppskattades ha 1 771 sjukhusvårdade barn per år samt 14 169 öppenvårdsbesök, vilket stämmer väl med den uppskattning som gjorts via vår registerstudie. CDC-modellen som användes i denna studie visar att för varje barn som vårdas på sjukhus är det åtta andra barn som träffar en läkare i öppenvården, och för varje öppenvårdsbesök behandlas fyra barn i hemmet för rotavirusinfektion. Det är en högre skattning än i de andra studier som nämns ovan (40).

Primärvården

En prospektiv observationsstudie från Tjeckien, Tyskland, Polen, Spanien och Storbritannien med rotavirusprovtagning i primärvård visade att 860–1 950 barn yngre än 5 år per 100 000 barn sökte vård under de två säsonger 2005–2007 (45). Enbart 13 procent av barnen som sökte för akut gastroenterit hade en rotavirusorsakad sjukdom, vilket är lågt jämfört med andra studier.

I Italien följdes en kohort med 3 611 barn under 5 års ålder, perioden 2005–2006, med hjälp av primärvårdsbarnläkare som rapporterade nya fall varje vecka. Totalt hade 684 barn 757 episoder av diarré, vilket ger en kumulativ incidens på 21 000 fall per 100 000 och år för barn under 5 år, varav 34 procent var rotavirusdiagnostiserade (7 140 fall per 100 000 barn) (46). I England och Wales gjordes en retrospektiv studie av flera register där förekomsten av primärvårdsbesök för barn under 5 år var 2 840–4 430 fall per 100 000 barn, och förekomsten av telefonsamtal till sjukvårdsrådgivning var 1 180 stycken per 100 000 barn (47). Om Sverige har liknande sökmönster skulle 16 090–25 100 barn under 5 år kontakta primärvården för rotavirusinfektion under ett år (baserat på SCB:s befolkningsdata 2014). Sjukvårdsorganisation och sökmönster i vården varierar dock per land, vilket för rotavirusinfektion visats i den tidigare nämnda REVEAL-studien.

Den prospektiva multicenterstudien REVEAL samlade in prover från barn under 5 år som sjukhusvårdades, sökte akutvård respektive primärvård i sju europeiska länder 2004–2005. Incidensen av rotavirus akut gastroenterit i primärvård var 1 450–4 180 fall per 100 000 barn i de sex länderna. Andelen rotavirusdiagnostiserade barn bland primärvårdsbesöken var 19,6–41,3 procent. I Umeå, där den svenska delen av studien utfördes, samlade man in 221 prover: 115 från sjukhusvårdade barn och 92 på akutmottagningen, men bara 14 från primärvården (31). Att så få barn sökte primärvård förklarades med att föräldrarna ringde primärvården och fick råd som gjorde att man behandlade sitt barn hemma, alternativt rekommenderades att söka vård på akutmottagningen. Incidens för barn under 5 år med rotavirusgastroenterit i primärvården i Sverige kan inte bedömas baserat på denna enda studie. Om vi antar att Sverige har samma incidens som de

andra länderna i REVEAL skulle dock 8 220–23 690 barn (i medeltal 16 000) under 5 år besöka primärvården för rotavirusinfektion per år.

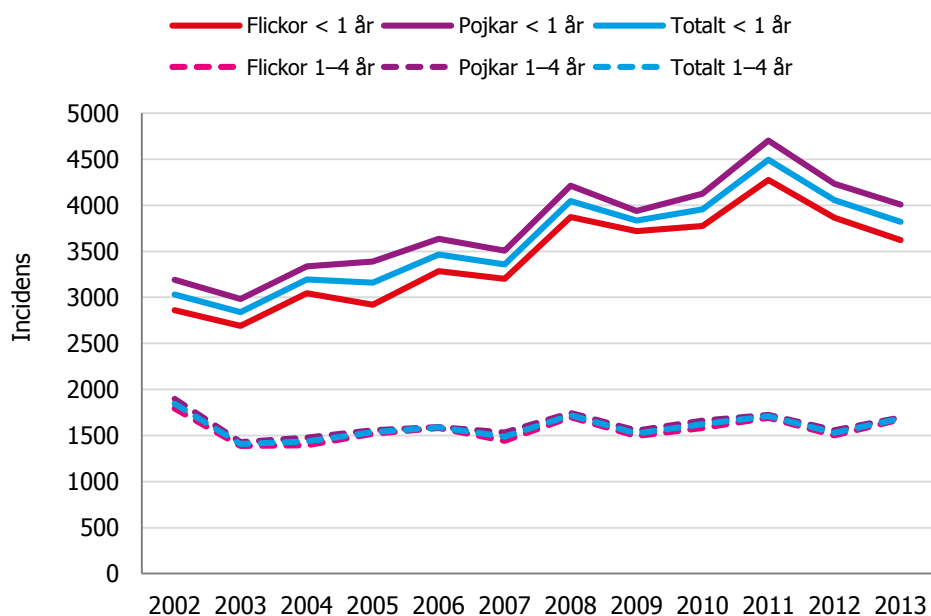
Akut- och specialistmottagningar

Förekomsten av besök på akutmottagning i REVEAL-studien i Umeå var 1 370 stycken per 100 000 barn (95 % KI 1 140–1 570), vilket nationellt motsvarar 7 760 barn som besöker akutmottagningar per år (95 % KI 6 460–8 900) (31, 37).

Registerstudie i Sverige: sjukdomsbörda i öppenvård

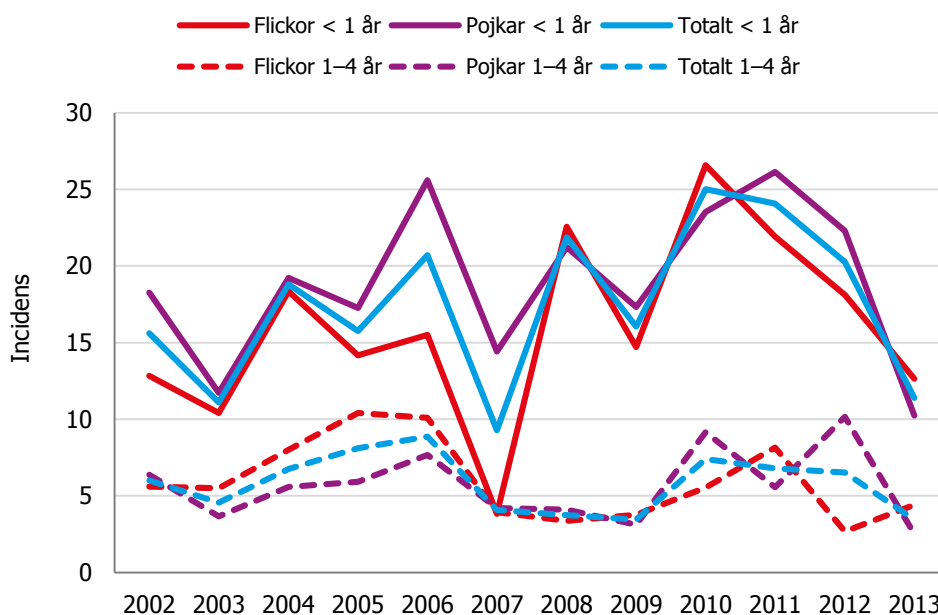
Socialstyrelsens patientregister (öppenvård) inkluderar samtliga besök på specialistläkarmottagningar och akutmottagningar i Sverige, men inte besök i primärvården. Resultaten av registerstudien 2002–2013 visar att dessa mottagningar fick uppskattningsvis i medeltal 10 580 besök per år för akut gastroenterit (tabell 1). Antalet besök hos specialistöppenvården har ökat sedan 2002 med 2 procent (figur 5, tabell 2). År 2013 var det 12 189 vårdbesök i specialistöppenvården, och i REVEAL-studien uppskattas 30 procent av dessa vårdbesök bero på rotavirus. Det motsvarar 3 660 barn yngre än 5 år per år.

Figur 5. Incidens (fall/100 000) av tarminfektion (A00–A09) bland barn < 5 år i öppenvård 2002–2013



Källa: Socialstyrelsens patientregister

Figur 6. Incidens (fall/100 000) av rotavirusgastroenterit (A08.0) bland barn < 5 år i öppenvård 2002–2013



Källa: Socialstyrelsens patientregister

Behandling i hemmet

Ingen populationsbaserad studie har undersökt hur många barn i Sverige som behandlas i hemmet för rotavirusinfektion. I en kostnadseffekt studie gällande fem europeiska länder (Belgien, England, Finland, Frankrike och Nederländerna) beräknade man dock att 3 470–7 117 barn under 5 år behandlas i hemmet för rotavirusinfektion per 100 000 i befolkningen (48). Denna incidens och Sveriges population av barn under 5 år under 2013 skulle innebära att 19 000–40 000 barn vårdas för rotavirusinfektion i hemmet varje år.

En studie i Belgien visade att för varje barn under 7 år som sjukhusvårdats för rotavirusinfektion sökte 4,8 barn primär- och barnläkarmottagningar medan 8 barn behandlades i hemmet, vilket motsvarade 5 600 slutenvårdstillfällen, 26 800 öppenvårdsbesök och 44 600 barn som behandlades i hemmet (49). Belgiens befolkning är 10,6 miljoner. Flem et al. använde samma kalkyl och beräknade att i Norge behandlades 28 992 rotavirusepisoder (21 744–36 240 stycken) bland barn under 7 år i hemmet varje år (50).

En studie från Soriano-Gabarro undersöker sjukdomsördan i europeiska länder baserat på en systematisk översikt. Den beskrevs innan och har kritiserats för att överskatta förekomsten av rotavirusinfektion bland barn. I studien uppskattades antalet barn under 5 år som behandlas i hemmet till 56 677 stycken per år i Sverige (35).

När det gäller total incidens av symtomgivande rotavirusinfektion finns det mycket få studier. En systematisk översikt och metaanalys av prospektiva populationsbaserade studier från 2009 visade att för barn under 2 års ålder är den

totala incidensen av symtomgivande rotavirusinfektion 24 000 fall per 100 000 (95 % KI 17 000–34 000) (51). Denna översikt var dock baserad på 21 originalartiklar från främst låg- och medelinkomstländer. Det finns även en liten prospektiv studie (n = 302), utförd november 2004–maj 2005 – dvs. under rotavirussäsong – på 41 förskolor i Frankrike. I den blev incidensen 43 200 fall per 100 000 barn under 2 år (52). I en prospektiv studie på förskola i Danmark följdes 214 barn i åldern 6 månader–7 år under ett års tid. Av dessa fick 109 (51 procent) akut gastroenterit, varav 48 (24 procent) hade rotavirusdiagnos som ger en incidens på 12 200 fall per 100 000 personer. Bara två barn behövde sjukhusvård, och två reinfektioner av rotavirus skedde under året (53). I Finland följdes 336 barn från födsel till 3 års ålder, och av dem hade 45 procent någon episod av akut diarré. Totalt 26 procent av episoderna berodde på rotavirus, liksom 75 procent av de allvarligaste infektionerna (54).

Sammanfattning

Den uppskattade sjukhusbördan av rotavirusinfektion i Sverige sammanfattas i tabell 3. Sjukdomsbördan gällande sjukhusvård baseras på resultat från registerstudien ovan, och incidensen som uträknats stämmer med de enstaka studier som gjorts i Sverige och är jämförbara med data från andra höginkomstländer i Europa (bilaga 6). För att uppskatta antalet som söker primärvård i Sverige har vi konservativt vägt samman resultat från de två studier som beskrivs i avsnitt ovan (31, 35). Antalet som behandlas i hemmet är enbart uppskattat utifrån en studie av Jit et al. och är det estimat i tabell 3 och 5 som är mest osäkert eftersom registerdata och litteratur saknas.

Folkhälsomyndigheten håller på att göra en hälsoekonomisk analys av sjukdomsbörda orsakad av rotavirus samt effekten av rotavirusvaccination via beräkningar i en dynamisk modell samt slutligen av kostnadseffektiviteten. Detta arbete planeras publiceras under 2015.

Tabell 3. Uppskattad årlig sjukdomsbörda av rotavirusinfektion för barn < 5 år i Sverige

	Sjukhusvård	Akutmottagning	Primärvård	Hem
Incidens (per 100 000)	368 (290–445)	650	2 500	5 000
Antal	2070 (1 630–2 445)	3 660	14 000	30 000

Vaccineffekt

Rotavirusvaccin

Sedan 2006 finns två godkända orala vacciner mot rotavirus i Europa. Rotavirus har elva gensegment varav VP7 (G-protein) och VP4 (P-protein) kodar för ytproteiner. De två ytproteinerna G och P inducerar neutraliserande antikroppar, som bidrar till skyddande immunitet. De båda vaccinerna har därför konstruerats baserat på antigen från ytproteinerna.

RotaTeq (RV5) är ett oralt, levande rotavirusvaccin baserat på human-bovina reassortanter av olika rotavirusstammar. Vaccinet innehåller fem olika virusstammar där G1–G4 samt P[8] från humana rotavirusstammar via reassortment med bovint rotavirus som bas. Vaccinstammarna består således av tio gensegment med bovint rotavirusursprung och ett gensegment från human rotavirusstam. Vaccinstammarna har försvagats genom upprepade passager i cellkultur (Veroceller). Tre vaccindoser ges från 6 veckors ålder, med minst 4 veckors mellanrum. Alla doserna ska helst vara givna före 22 veckors ålder, men måste vara givna före 32 veckors ålder.

Rotarix (RV1) är ett oralt, monovalent, levande vaccin som baseras på en attenuerad humanstam av genotyp G1P[8]. Vaccinstammen isolerades först hos ett 15-månaders barn med rotavirusinfektion, och försvagades via odling i Veroceller. Två vaccindoser ges från 6 veckors ålder, med minst 4 veckors mellanrum. Samtliga två doser ska helst ges innan 16 veckors ålder, men måste vara givna före 24 veckors ålder.

Tabell 4. Tillgängliga rotavirusvaccin, beskrivningar från produktresuméer (Fass)

	RV1	RV5
Indikation	Aktiv immunisering av spädbarn 6–24 veckors ålder för förebyggande av gastroenterit orsakad av rotavirus	Aktiv immunisering av spädbarn 6–32 veckors ålder för förebyggande av gastroenterit orsakad av rotavirusinfektion
Vaccin antigen	Human rotavirusstam P1A[8]G1 (levande försvagat)	Human-bovina rotavirusreassortanter (levande försvagat) rotavirustyp G1, G2, G3, G4 och P1A[8]
Doser	2 doser	3 doser
Administrations-sätt	Oralt 1,5 ml/dos	Oralt 2 ml/dos
Tidpunkter	Första dosen ges från 6 veckors ålder. Minst 4 veckor mellan doserna. Vaccinationerna ska helst ges före 16 veckors ålder, men måste vara avslutade vid 24 veckors ålder.	Första dosen kan administreras från 6 veckors ålder men inte senare än 12 veckors ålder. Doserna ska ges med ett intervall på minst 4 veckor mellan varje dos. Vaccinationsserien ska helst vara avslutad vid 20–22 veckors ålder. Om nödvändigt kan den sista dosen ges upp till och med 32 veckors ålder.
Produktionssätt	Veroceller	Veroceller
Hjälpämnen	Sackaros 1 073 mg Dinatrium Adipat Dulbecco modified Eagle medium Sterilt vatten	Sackaros 1 080 mg Natriumcitrat Natriumvätefosfatmonohydrat Natriumhydroxid Polysorbat 80 Odlingsmedium (innehållande oorganiska salter, aminosyror och vitaminer) Renat vatten

Kontraindikationer	Överkänslighet mot någon av vaccinkomponenterna, eller tidigare administrerad rotavaccin. Tidigare anamnes på tarminvagination Individer med medfödd, obehandlad missbildning i gastrointestinalkanalen eller svår kombinerad immunbrist, SCID. Senareläggs vid akut febersjukdom eller vid diarré eller kräkning.	Överkänslighet mot någon av vaccinkomponenterna, eller tidigare administrerad rotavaccin. Tidigare anamnes på tarminvagination Individer med medfödd, obehandlad missbildning i gastrointestinalkanalen, eller med känd eller misstänkt nedsättning av immunförsvaret. Senareläggs vid akut febersjukdom eller vid diarré eller kräkning.
Varningar/försiktighet	Hälso- och sjukvårdspersonal bör följa upp eventuella symtom som tyder på tarminvagination. Eftersom vaccinvirus kan utsöndras i avföring ska vaccinet administreras med försiktighet till barn med anhörig som lider av immunbrist. Barn med aktiv mag-tarmsjukdom (kronisk diarré) eller tillväxtretardation bör bedömas av ansvarig läkare inför vaccination. Ges ej till barn med fruktosintolerens, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas brist.	Hälso- och sjukvårdspersonal bör följa upp eventuella symtom som tyder på tarminvagination. Eftersom vaccinvirus kan utsöndras i avföring ska vaccinet administreras med försiktighet till barn med anhörig som lider av immunbrist. Barn med aktiv mag-tarmsjukdom (kronisk diarré) eller tillväxtretardation bör bedömas av ansvarig läkare inför vaccination. Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte administrering till asymtomatisk spädbarn med hivinfektion. Ges ej till barn med fruktosintolerens, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas brist.
Interaktioner	Kan ges samtidigt med alla andra vaccin i svenska barnvaccinationsprogrammet, då immunsvaret och säkerhetsprofilen ej påverkas. Ingen restriktion för barnets intag av mat eller vätska, varken före eller efter vaccinering.	Kan ges samtidigt med alla andra vaccin i svenska barnvaccinationsprogrammet, då immunsvaret och säkerhetsprofilen ej påverkas. Ingen restriktion för barnets intag av mat eller vätska, varken före eller efter vaccinering.
Biverkningar	Diarré Irritabilitet Buksmärta, flatulens Tarminvagination Blod i avföringen Gastroenterit med virusutsöndring hos barn med SCID Dermatit Apné hos prematura spädbarn < 29 v gestationsålder	Diarré, kräkningar Fever Övre luftvägsinfektion Nasofaryngit, otitis media Hematochezi, smärta i buakens övre del Tarminvagination Bronkospasm Utslag, urtikaria Irritabilitet Angioödem Anafylaxi Apné hos prematura spädbarn < 28 v gestationsålder
Prematura	Kan ges med samma dosering till prematura spädbarn födda efter minst 27 veckors gestationsålder. Observeras för apnérisk om född < v 28.	Kan ges till prematura spädbarn förutsatt att graviditeten varade minst 25 veckor. Dessa spädbarn bör få den första dosen minst 6 veckor efter födseln. Observeras för apnérisk om född < v 28.
Förvaring	I kylskåp 2–8 °C	I kylskåp 2–8 °C
Förpackningstyp	1,5 ml oral suspension i förfylld oral applikator	2 ml oral lösning i förfylld klämtub.

Effekt

I låg- och medelinkomstländer har de orala rotavirusvaccinerna visat sig mindre effektiva än i höginkomstländer: ungefär 40–60 procent skyddseffekt mot allvarlig rotavirus sjukdom i låginkomstländer, 70–80 procent i medelinkomstländer och 80–90 procent i höginkomstländer (55). Sedan januari 2013 rekommenderar WHO alla länder att införa rotavirusvaccination, baserat på data från en Cochrane-studie (4).

Cochrane-rapport

En systematisk översikt publicerades i maj 2012 av Cochrane (4). Eftersom den är relativt ny har vi i detta kunskapsunderlag inte genomfört en ny systematisk översikt gällande effekten av rotavirusvaccin. Vi har däremot bedömt kvaliteten på Cochrane-översikten genom en s.k. AMSTAR-utvärdering, vilket innebär en serie validerade frågor som poängsätts utefter bestämda kriterier (2, 3). Resultatet av AMSTAR-bedömningen finns i bilaga 2. Översikten fick 40 av maximalt 44 poäng, vilket bedöms som en väl utförd systematisk översikt med god kvalitet. I denna studie bedömde man 41 randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 186 263 deltagare. Totalt 29 studier utvärderade effekten av RV1 och 12 studier rörde RV5. Man delade in effektstudierna efter länder med låg respektive hög mortalitet eftersom effekten visat sig vara högre i lågmortalitetsländer. Nedan presenterar vi resultat från Cochrane-rapporten, där vetenskapligt underlag är starkt. För studierna med moderata vetenskapligt underlag redovisas resultaten som troliga.

Effekt hos barn under 1 år

RV1 förhindrar 86 procent av allvarlig rotavirusdiarré hos barn under 1 års ålder (RR 0,14; 95 % KI 0,07–0,26) och troligen 40 procent (RR 0,6; 95 % KI 0,50–0,72) av allvarlig gastroenterit av alla orsaker i lågmortalitetsländer. I högmortalitetsländer förhindras troligen 63 procent av allvarliga rotavirusinfektioner hos barn under 1 års ålder (RR 0,37; 95 % KI 0,18–0,75) och 34 procent av allvarlig gastroenterit av alla orsaker (RR 0,66; 95 % KI 0,44–0,98).

RV5 förhindrar i lågmortalitetsländer troligen 87 procent av allvarlig rotavirusinfektion (RR 0,13; 95 % KI 0,04–0,45) hos barn under 1 års ålder, och baserat på en studie kan det förhindra 72 procent av allvarlig gastroenterit av alla orsaker (RR 0,28; 95 % KI 0,16–0,48). I högmortalitetsländer förhindrar RV5 57 procent av allvarliga rotavirusinfektioner (RR 0,43; 95 % KI 0,29–0,62), men det fanns inte tillräckligt med data för att utvärdera dess effekt på allvarlig gastroenterit av alla orsaker.

Effekt hos barn under 2 år

RV1 förebygger 85 procent (RR 0,15; 95 % KI 0,12–0,2) av allvarlig rotavirusinfektion och troligen 37 procent (RR 0,63; 95 % KI 0,56–0,71) av allvarlig gastroenterit av alla orsaker i lågmortalitetsländer. I högmortalitetsländer förhindrar RV1 troligen 42 procent av allvarlig rotavirusinfektion (RR 0,58; 95 %

KI 0,42–0,79) och 18 procent av allvarlig gastroenterit av alla orsaker (RR 0,82; 95 % KI 0,71–0,95).

RV5 förebygger troligen 82 procent (RR 0,18; 95 % KI 0,07–0,50) av allvarlig rotavirusinfektion i lågmortalitetsländer. I högmortalitetsländer förebyggde RV5 41 procent (RR 0,59; 95 % KI 0,43–0,82) av allvarlig rotavirusinfektion och 15 procent av allvarlig gastroenterit av alla orsaker (RR 0,85; 95 % KI 0,75–0,98).

Det fanns inte tillräckliga vetenskapliga bevis för att bedöma om RV1 eller RV5 hade effekt på mortaliteten eftersom studierna inte var planerade att ha tillräcklig statistisk styrka för att bedöma detta utfall.

Allvarliga händelser efter vaccination rapporterades hos 4 565 av 99 538 barn som vaccinerats med RV1, och hos 1 884 av 78 226 barn som fått RV5. Det fanns dock ingen skillnad i allvarliga händelser mellan grupperna som fått vaccin eller som fått placebo, vilket även gällde för invagination. Totalt 58 av 97 246 barn som vaccinerats med RV1 fick invagination efter rotavirusvaccination, liksom 34 av 81 459 barn som vaccinerats med RV5. Ingen signifikant skillnad mellan vaccinerna upptäcktes således i denna översikt och man drog slutsatsen att båda vaccinerna förebyggde allvarlig rotavirus gastroenterit och var säkra i de kliniska studierna.

STIKO:s rapport

STIKO kallas den kommitté som tar fram underlag och utfärdar vaccinationsrekommendationer i Tyskland. Inför deras rekommendationer görs systematiska översikter, med evidensgradering enligt GRADE på Robert Koch-institutet. STIKO rekommenderade allmän rotavirusvaccination år 2013 efter att ha publicerat en systematisk litteraturöversikt om rotavirusvaccination, där de inkluderat både effekt från de kliniska prövningarna och effektivitetsstudier efter implementeringen av vaccinationsprogram. Vi har bedömt kvaliteten på STIKO:s systematiska översikt av rotavirusvaccination genom ett AMSTAR-instrument. Resultatet finns i bilaga 3. Översikten fick 40 av maximalt 44 poäng, vilket bedöms som en väl utförd systematisk översikt med god kvalitet. När det gäller effekt och effektivitet begränsade man sökningen till studier som är gjorda i medel- och höginkomstländer.

I denna översikt bedömde man effekten av rotavirusvaccin baserat på sex randomiserade kontrollerade studier (fyra för Rotarix och två för RotaTeq) och poolade data samt gjorde en metaanalys på sammanlagt 107 249 individer som ingick i studierna. Metaanalysen omfattar poolade data från de sex utvalda randomiserade kontrollerade studierna för bägge vacciner med uppföljning i upp till 2 år. STIKO:s analys visade:

- relativ risk reduktion (RRR) på 92 procent (95 % KI 82–96) för sjukhusvård för RVGE
- RRR 91 procent (95 % KI 82–95) för allvarlig RVGE (definierat enligt Vesikari score > 11 eller Clarke scale > 16) (56)
- RRR 74 procent (95 % KI 61–83) för RVGE av alla allvarlighetsgrader

- RRR 41 procent (95 % KI 30–50) för allvarlig gastroenterit av alla orsaker.

STIKO räknade även ARR, absolut riskreducering, dvs. hur många man måste vaccinera för att förebygga ett fall. Resultatet visade att man behöver vaccinera 80 spädbarn för att förebygga ett rotavirusassocierat sjukfall, 42 spädbarn för att förebygga ett fall av allvarlig RVGE, 6 spädbarn för att undvika ett rotavirusfall av all sorts allvarlighetsgrad, och 4 spädbarn för att förebygga ett fall av allvarlig gastroenterit av alla orsaker (5).

Effektivitet

I mars 2015 hade 77 länder infört rotavirusvaccination i sina vaccinationsprogram, och i Europa ingår den i barnvaccinationsprogram i Belgien, Österrike, Luxemburg, Finland, Estland, Tyskland, Storbritannien, Norge och Lettland. Litteratursökningens urval blev 26 effektivitetsstudier från medel- och höginkomstländer (bilaga 7).

I en registerstudie från Finland visades att bara ett år efter vaccininförandet, med över 95 procent vaccinationstäckning av alla doser, skedde en 80-procentig minskning av sjukhusvård som är orsakad av rotavirusgastroenterit hos barn yngre än 1 år, samt en 54-procentig minskning av sjukhusvård som är orsakad av gastroenterit i samma åldersgrupp (57).

Belgien och Österrike var de två länder i Europa som först rekommenderade rotavirusvaccination. I Belgien var vaccineffekten i en fall-kontrollstudie 90 procent (81–95 procent) för sjukhusvård av barn i åldern 3–11 månader med rotavirusinfektion (58). I Österrike som införde rotavirusvaccinet 2007 hade incidensen år 2011 minskat med 81 procent för barn under 1 års ålder jämfört med perioden 2001–2005. Skyddseffekten i denna studie bestod i upp till tre år efter rotavirusvaccinationen (59).

I Storbritannien gjordes som i Finland, en ettårsuppföljning efter rotavirusvaccinets införande, men i stället för registerdata tog man fram preliminära data från virologiska laboratorier på antalet positiva rotavirusprover och noterade en 70-procentig minskning av antalet fall med rotavirusgastroenterit jämfört med de senaste tio åren.²

I Australien har olika regioner använt RV5 och RV1, vilket tillåtit jämförelser av vaccinerna. Ingen skillnad i effektivitet mellan vaccinerna har dock visats. Efter de tre första åren av vaccination minskade incidensen av sjukhusvård för rotavirusinfektioner bland barn under 5 år med 71 procent, och med 85 procent för barn under 1 år, jämfört med perioden före vaccininstruktionen (60). I en annan registerstudie minskade incidensen av rotaviruskodad sjukhusvård för barn under 5 år olika mycket i tre stater, och variationen var 45–88 procent (61). En tredje studie visade 83 procents reduktion i RVGE-kodad sjukhusvård för barn under 6 år (62).

² <https://www.gov.uk/government/news/successful-start-to-rotavirus-vaccination-programme>

I USA används RotaTeq och Rotarix sedan 2006, och där har antalet sjukhusvårdade barn under 5 år med rotavirusinfektion minskat med 62–96 procent (63-66). Man har i USA och flera andra länder även sett att rotavirussäsongen börjar 15 veckor senare efter vaccintroduktionen samt att säsongen har kortats från 26 veckor till 14 veckor (67). Wang et al. gjorde en registerstudie med individdata på RV5-vaccinerade jämfört med ovaccinerade och fann 100 procents skydd för sjukhusvård och akutmottagningsbesök för rotavirusgastroenterit, och 59 procent skydd mot akut gastroenterit (68). I en prospektiv studie var vaccineffektiviteten mot akutmottagningsbesök för rotavirusinfektion 78 procent och 81 procent för RV1 respektive RV5 (69).

STIKO:s urval av effektivitetsstudier inkluderade 8 fall-kontrollstudier, 5 kohortstudier och 22 s.k. ”impact”-studier av effekten efter rotavirusvaccination. Studierna var publicerade juli 2008–februari 2012 och man poolade resultaten från studier som använt antingen RV1 eller RV5. Poolade resultat från fall-kontrollstudierna visade att vaccineffektiviteten var 84 procent (95 % KI 78–88) för minst två doser och 81 procent (95 % KI 56–92) efter en dos. I de fem kohortstudierna var den poolade vaccineffektiviteten mot sjukhusvård för rotavirusgastroenterit 98 procent (95 % KI 81–98), även om datakvaliteten var sämre.

Flockimmunitet

Rotavirusvaccination har visat sig minska sjukdomsburden även i grupper som inte vaccinerats, vilket är en indirekt effekt (flockeffekt) på grund av att viruset får minskad spridning. I elva av ”impact”-studierna minskade incidensen av rotavirusgastroenterit med 17–76 procent i åldersgrupper utanför åldern för vaccination. I fyra av ”impact”-studierna kunde man visa 76 procent (95 % KI 40–91) minskad incidens av nosokomiala rotavirusinfektioner. I Österrike såg man att antalet sjukhusvårdade barn i den ovaccinerade åldersgruppen 5–15 år hade minskat med hela 38 procent två år efter vaccinets införande (70).

I nationella registerdata från Australien såg man 49 procent (IRR 0,51; 95 % KI 0,43–0,60) minskad förekomst av sjukhusvård för barn 5–19 år gamla tre år efter vaccinförändret, och denna flockeffekt konfirmeras i andra studier (71, 72). Field et al. visade också 60 procent (RR 0,4; 95 % KI 0,3–0,6) minskad risk för sjukhusvård i åldern 5–19 år i Queensland två år efter införandet av RV5 (73).

I USA nästan halverades andelen vuxna med rotavirusdiagnos som vårdades på sjukhus för gastroenterit under rotavirussäsongen (74).

Sammanfattning

I tabell 5 sammanfattas den förväntade effekten på sjukdomsördan om rotavirusvaccination inkluderas i barnvaccinationsprogrammet i Sverige. Sjukdomsördan före vaccination är uppskattad i ovanstående kapitel baserat på register- och litteraturstudien. Den förväntade effekten beräknas utifrån STIKO:s systematiska litteratörversikt och metaanalys, samt utifrån sammanställningen i bilaga 7.

Tabell 5. Beräknad effekt av allmän rotavirusvaccination på sjukdomsördan för barn < 5 år i Sverige

Vårdnivå för barn < 5 år	Antal barn utan rotavirusvaccination	Antal barn med rotavirusvaccination vid 98 % vaccintäckning	Antal fall som undviks med rotavirusvaccinationsprogram	Reduktion i procent
Sjukhusvård RVGE	2 100	170	1 930	92*
Akutmottagning RVGE	3 700	700	3000	80**
Primärvård RVGE	14 000	3 600	10 400	74*
Hemvård RVGE	30 000	-	-	-
Dödsfall	0-1	0	0-1	100

*STIKO-data, **Leino et al. Vaccine 2012 (31):176-182

Vaccinsäkerhet

Vanliga biverkningar

De vanligaste biverkningarna skiljer sig inte mycket mellan de två tillgängliga vaccinerna. I produktresumén i Fass anges frekvens för eventuella biverkningar som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Mycket vanliga till vanliga biverkningar för vaccinerna är diarré och kräkningar, samt feber för RV5. Mindre vanliga biverkningar är utslag och buksmärta för bägge vacciner, samt hematochezi för RV5 (se tabell 4).

Invagination

Tarminvagination är en mycket sällsynt biverkning för bägge vaccinerna och de kliniska randomiserade prövningarna visade ingen ökad frekvens bland vaccinerade jämfört med placebogrupperna. Efter implementering av rotavirusvaccin i många länder har man dock påvisat en liten ökad risk för invagination. I produktresumén för bägge tillgängliga vaccinerna anges en riskökning med upp till 6 extra fall av invagination per 100 000 vaccinerade spädbarn.

Invagination är en ovanlig men potentiellt livshotande sjukdom där en tarmslinga, oftast i ileocecaldelen, glider in i ett nedomliggande tarmsegment. Det leder till obstruktion i tarmen så att kärlförsörjningen stryps, ödem bildas och tarmen riskerar att gå i nekros och perforera (75). Barnet får akut magont och blodig avföring, och en fast knuta kan kännas i buken. Denna klassiska triad av symtom finns dock bara hos 29–33 procent (76). Andra symtom är slöhet, irritabilitet, kräkningar, diarré eller förstoppning, feber, dehydrering eller chock. Barnet måste akut till sjukhus. Diagnos kan ställas med ultraljud och i upp till 10 procent av fallen går invaginationen spontant tillbaka. Behandling fungerar oftast genom att röntgenmedel (barium, luft eller koksalt) tillförs i tarmen under genomlysning och rätar ut tarmen. Med denna behandling får ett av tio barn återfall. Om behandlingen inte fungerar krävs kirurgisk åtgärd. Det finns en översiktsartikel om invagination bland barn i Europa publicerad 2006 av Huppertz et.al., och i sjukhusbaserade studier var incidensen 66–224 fall per 100 000 barn i slutenvård och 75–100 fall per 100 000 på akutmottagningar (76). Kirurgi används i 14 procent av fallen i europeiska studier, medan det i USA är runt 28 procent av fallen som opereras (77). Incidens av invagination i USA, Australien och Nya Zeeland liknar den i Europa: 27–101 fall per 100 000 spädbarn (77). Dödligheten i invagination är mycket låg i Europa (0,1 procent) (77).

Etiologin till invagination är inte klarlagd³. Enligt Huppertz artikel visar 1–11 procent av alla studier att det finns en strukturellt klarlagd ledpunkt för

³ WHO 2002: Acute intussusception in infants and children. Incidence, clinical presentation and management: a global perspective. http://www.rotavirusvaccine.org/documents/Acute_intussusception_WHO.pdf. Doc: WHO/V&B02-19.1-98

invagination såsom Meckels divertikel, polyper, lymfom, Henoch Schönlein purpura med hematom i tarmväggen, hemofili, cystor eller neurofibrom. I Europa fann man att 19–50 procent av patienterna som opererades eller genomgick ultraljud hade förstörade mesenteriska lymfkörtlar (78). Två studier har även funnit ökad tarmtjocklek i samband med rotavirusgastroenterit (79), men invagination har inte en tydlig säsongsvariation på samma sätt som rotavirusgastroenterit (30, 77). Data tyder således på att rotavirusinfektion i sig inte säkert orsakar invagination (80).³ Högst frekvens av invagination ses i åldern 3–9 månader, vilket är tidigare än för rotavirusgastroenterit (77). Invagination är vanligare hos pojkar än flickor (81).

Registerstudie Sverige: baslinjestudie för invagination

Bakgrundsincidensen för invagination i Sverige är viktig att säkerställa innan rotavirusvaccination eventuellt införs i barnvaccinationsprogrammet. Antalet fall och incidensen för öppen- och slutenvård per år och kön redovisas i tabell 6.

Tabell 6. Antal fall samt incidens (per 100 000) av invagination bland barn < 1 år 2002–2013 uppdelad efter vårdform och kön

År	Slutenvård						Öppenvård					
	Flickor		Pojkar		Totalt		Flickor		Pojkar		Totalt	
	Antal	Inc.	Antal	Inc.	Antal	Inc.	Antal	Inc.	Antal	Inc.	Antal	Inc.
2002	19	40,64	39	79,15	58	60,40	11	23,53	22	44,65	33	34,37
2003	16	33,27	29	56,71	45	45,35	7	14,56	20	39,11	27	27,21
2004	14	28,54	34	65,34	48	47,48	7	14,27	25	48,04	32	31,65
2005	13	26,31	25	47,95	38	37,42	9	18,21	25	47,95	34	33,48
2006	20	38,76	38	69,49	58	54,57	7	13,57	20	36,57	27	25,41
2007	17	32,49	29	52,32	46	42,69	5	9,55	11	19,85	16	14,85
2008	16	30,11	38	67,22	54	49,24	10	18,82	14	24,77	24	21,89
2009	16	29,41	36	62,37	52	46,38	7	12,87	22	38,12	29	25,87
2010	14	24,82	36	60,51	50	43,14	7	12,41	25	42,02	32	27,61
2011	11	20,09	29	50,56	40	35,68	5	9,13	10	17,43	15	13,38
2012	13	23,56	28	48,02	41	36,13	5	9,06	8	13,72	13	11,46
2013	10	18,06	25	42,63	35	30,70	0	0,00	6	10,23	6	5,26

Källa: Socialstyrelsens patientregister

I tabell 7 visas incidence rate ratio (IRR) för invagination för sluten- och öppenvård. Inom öppenvården ses en signifikant minskning av IRR med 9 procent per år under perioden 2002–2013, men inom slutenvård var det en icke-signifikant minskning med 1 procent per år. Både för åldersklass och kön ses signifikanta skillnader i både slutenvård och öppenvård, dvs. signifikant ökad risk för invagination bland pojkar jämfört med flickor samt i åldersgruppen < 1 år jämfört med 1–4 år.

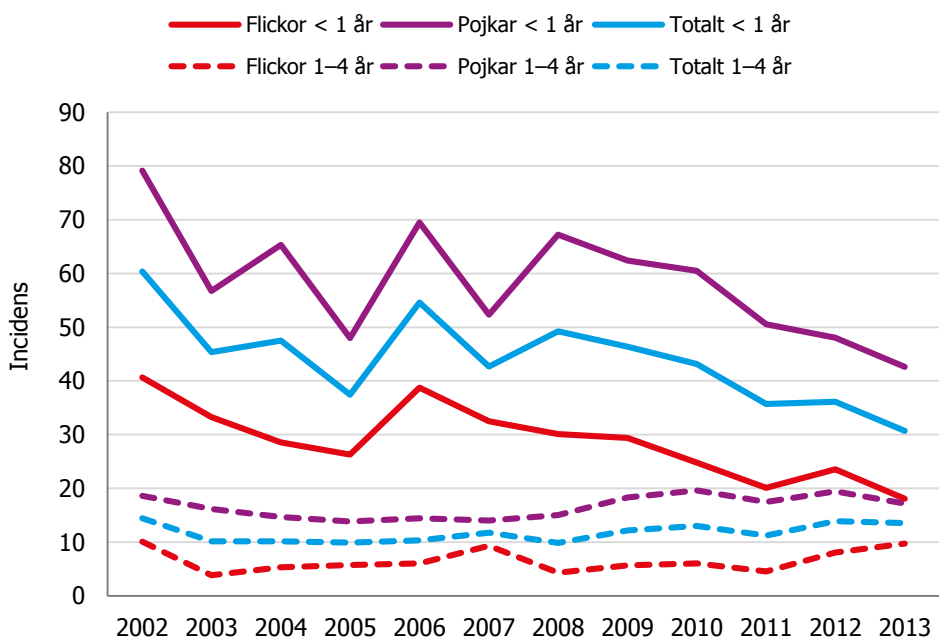
Tabell 7. Incidence rate ratio (IRR) för invagination med KI och p-värde

	Variabel		IRR	95 % KI		p-värde
Slutenvård	År		0,99	0,97	1,01	0,227
	Kön	Flickor	Referens			
		Pojkar	2,27	2,00	2,58	< 0,001
	Ålder	< 1 år	3,73	3,32	4,18	< 0,001
		1– 4 år	Referens			
Öppenvård	År		0,92	0,89	0,94	< 0,001
	Kön	Flickor	Referens			
		Pojkar	2,30	1,92	2,76	< 0,001
	Ålder	< 1 år	3,53	2,99	4,18	< 0,001
		1– 4 år	Referens			

Antalet spädbarn som sjukhusvårdats för invagination har sjunkit under de senaste 12 åren i Sverige (figur 7), och när det gäller barn under 1 år som behandlas i slutenvården har antalet gått från 68 till 35 barn per år. Samma sjunkande trend har setts i Danmark där antalet minskade med 55 procent 1990–2001 (82). En minskning har också beskrivits i USA, men där anser man det beror på ett skifte från sluten- till öppenvårdsbehandling, vilket dock inte kunde förklara minskningen i Danmark eller i Sverige (76). Den minskade incidensen av invaginationer kan i stället bero på miljömässiga faktorer och kostförändringar (77).

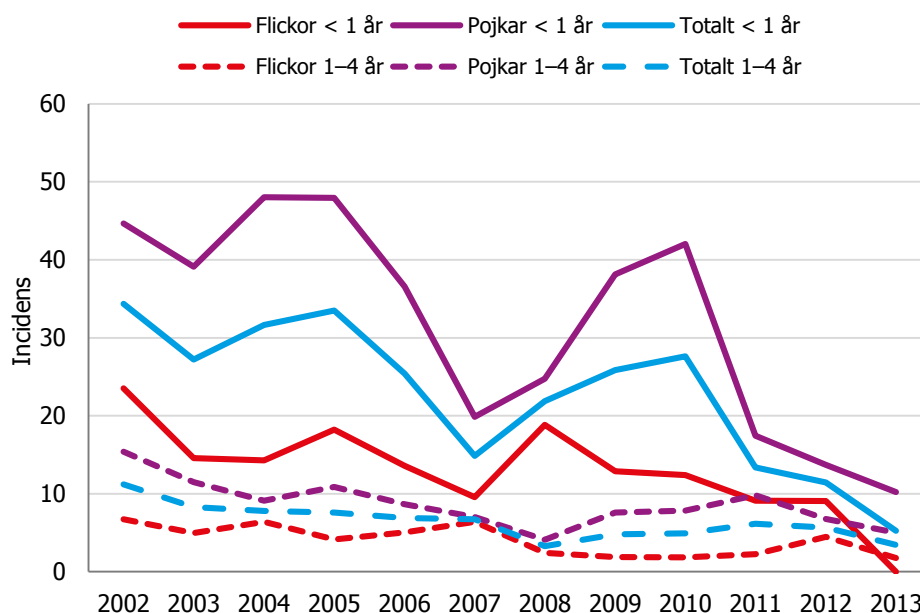
I figur 7 och 8 nedan visas antalet sjukhusvårdade barn under 5 år per 100 000 med diagnosen invagination 2002–2013 för slutenvård respektive specialistöppenvård.

Figur 7. Incidens (fall/100 000) av invagination bland barn < 5 år, behandlade inom slutenvård 2002–2013



Källa: Socialstyrelsens patientregister

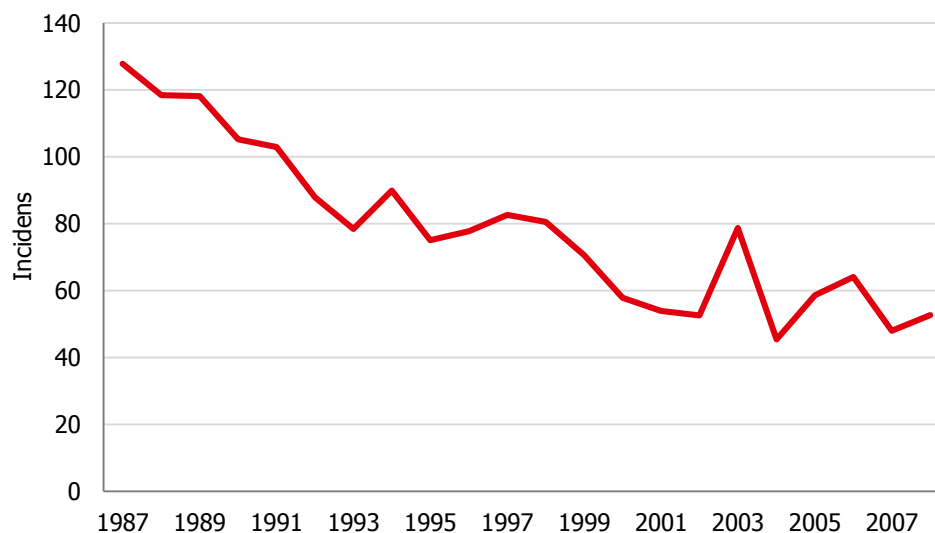
Figur 8. Incidens (fall/100 000) av invagination bland barn < 5 år, behandlade inom öppenvårds-, specialist- och akutmottagningar 2002–2013



Källa: Socialstyrelsens patientregister

Även tidigare har en sjunkande trend noterats när det gäller sjukhusvårdade spädbarn på grund av invagination: från 120 fall per 100 000 till 50 fall per 100 000 barn under 1987–2007 (figur 9).

Figur 9. Incidens (fall/100 000) av invagination under spädbarnsåret i födelsekohorterna 1987–2008

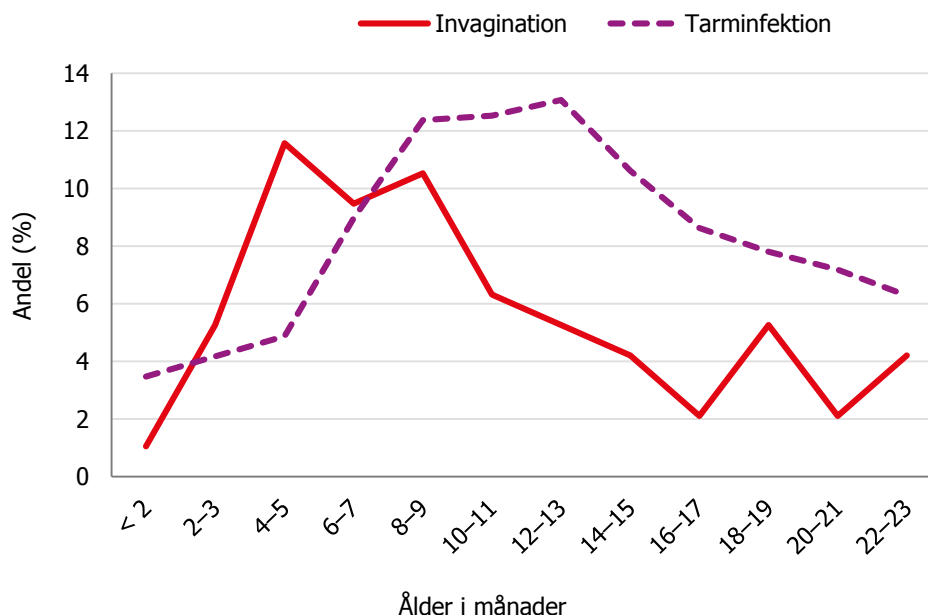


Källa: Socialstyrelsens patientregister. Bild av Anders Hjern CHES

Incidensen av invagination är högst i åldern 3–11 månader, men risken är absolut högst vid 5–9 månaders ålder enligt statistik från Socialstyrelsen (figur 10). Den ökade risken för invagination med 1–6 extra fall per 100 000 vaccinerade som har noterats vid användning av båda rotavirusvacciner är som störst inom en vecka

efter första dosen. Den första dosen rekommenderas att ges redan vid 6 veckors ålder, vilket inte sammanfaller med åldern med högst incidens för invagination. Detta är anledningen till att man bör respektera de angivna tidsgränserna för rekommenderade vaccindoser.

Figur 10. Proportionell åldersfördelning bland barn < 2 år med diagnos invagination (n = 64) och tarminfektion (n = 2 564) (A08 + A09) inom slutenvård i Sverige 2012



Källa: Socialstyrelsens patientregister

Övriga säkerhetsfrågor

Vaccinorsakad gastroenterit och reassortment med vaccinstam

Det finns en liten risk att någon av vaccinstammarna antingen själv ger upphov till sjukdom alternativt att det sker reassortment mellan vaccinstam och cirkulerande vildtypsstammar. Det finns rapport om ett fall av akut gastroenterit associerat med infektion som är orsakad av en RV5-stam reassortant (83). I övervakningsstudier från Finland och Australien har RV1 respektive RV5 vaccinstam påvisats i ett fåtal fecesprover hos barn som utvecklat rotavirusgastroenterit efter vaccination (84-87).

Virusutsöndring

Rotavirusvaccinstam kan utsöndras från tarmen efter vaccination med bägge vaccinerna. RV5 kan ge virusutsöndring hos 5-21 procent av barnen 3-8 dagar efter första vaccindosen, men hos mindre än 1 procent efter dos två och tre (88). RV1 som är en humanderiverad rotavirusstam replikerar bättre i tarmen och utsöndras därmed i högre grad än RV5. Efter första dosen kan virus utsöndras i feces hos 15-25 procent av de vaccinerade (89). Vaccinvirus kan utsöndras i flera veckor. I en tvillingstudie fick ena tvillingen RV1 och den andra placebo, och då var transmissionen 18,8 procent till den tvilling som fått placebo men ingen av de smittade fick kliniska symtom på sjukdom (90). Således har vaccinvirusutsöndringen troligen begränsad klinisk betydelse, men kan ha relevans

om en familjemedlem är immunsupprimerad till följd av sjukdom eller behandling. Man bör därför ta ställning i det individuella fallet om vaccination är lämpligt eftersom det samtidigt kan vara viktigt att skydda den immunsupprimerade mot infektion med rotavirus som cirkulerar.

Porcint circovirus

I mars 2010 suspenderade FDA tillfälligt RV1 eftersom man funnit porcint circovirus i vaccinet, och i maj samma år rapporterades om liknande upptäckt i RV5. Viruskontaminationen kom från ett enzym (porcint trypsin) som använts i vaccinproduktionen. Circovirus är ett dna-virus som inte är patogen för människa och som kan finnas i kött och andra matprodukter. Kort efteråt, i maj 2010, upphävde FDA vaccinstoppet och man rekommenderade fortsatt vaccination med både RV1 och RV5. Man uppmanade dock företagen att söka lösningar för att få bort detta virus från produktionen (7).

Kawasakis sjukdom

Kawasaki är en ovanlig barnsjukdom av oklar etiologi, men någon infektion kan anses bidra. Sjukdomen ger hög feber, lymfkörtelförstoring och röda slemhinnor i ögon och mun samt kan ge upphov till inflammation i blodkärl. Få fall av Kawasakis sjukdom rapporterades från fas III-studierna, men STIKO rapporterade om de studier som gjorts efter implementering av rotavirusvaccin och noterade ingen statistiskt signifikant ökad frekvens (5). I Tyskland kunde man heller inte se någon klustring, dvs. ökat antal fall, av Kawasakis sjukdom efter rotavirusvaccination i biverkningsövervakningen (5).

Sammanfattning

Hittills har de båda tillgängliga vaccinerna mot rotavirusinfektion visat sig ha förvånansvärt lika biverkningsprofil trots att de är konstruerade på helt olika sätt. De flesta vanligare biverkningarna är lindriga och övergående. Invagination förekommer i 1–6 fall per 100 000 vaccinerade barn, och är en mycket ovanlig, men potentiellt allvarlig biverkan. Incidensen av invagination har successivt sjunkit från runt 120 per 100 000 till 50 fall per 100 000 barn under de senaste 30 åren i Sverige. Baslinjen i Sverige visar att runt 40 spädbarn (incidens 36 per 100 000 barn under 1 år) får diagnosen invagination i slutenvård, och de uppgifterna gäller alltså innan rotavirusvaccination eventuellt införs i det nationella programmet. Risken är fördubblad för pojkar jämfört med flickor.

Baserat på registerstudien och litteraturöversikten skulle uppskattningsvis 1–7 ytterligare fall av invagination kunna inträffa i Sverige varje år om vaccination införs nationellt. I Finland och Norge rekommenderas vaccination vid 6 veckors ålder för att minska risken för invagination, men ännu finns inga publicerade resultat från denna vaccinationsstrategi.

Genotypsdistribution

Rotavirus har ett segmenterat genom som består av 11 gensegment av dubbelsträngat RNA (91). Minst åtta olika serogrupper av rotavirus, A–H, har identifierats, och av dessa kan grupp A, B, C och H infektera människan (92). Rotavirus A (RVA) är den vanligast förekommande typen och den som detekteras med vanliga laborietester.

De vacciner som finns i dag skyddar enbart mot serogrupp A. Laborietesterna som används för att konfirmera rotavirusgastroenterit är antigen-detektionstester såsom grupp-specifik ELISA (enzym-linked immunosorbent assay), immunokromatografiska snabbtester, genomdetektion med RT-PCR (reverse-transcriptase polymerase chain reaction) och elektronmikroskopi. Elektronmikroskopi kan påvisa virus från alla serogrupper, dock har denna metod lägre analytisk känslighet och kan inte särskilja de olika serogrupperna.

Rotavirus klassificeras som olika genotyper genom arvs-masseanalys av virusets ytproteiner, VP4 (P-protein) och VP7 (G-protein). VP4 och VP7 inducerar neutraliserande antikroppar som genererar immunitet efter naturlig infektion eller vaccination (93). Minst 12 olika G-typer och 15 olika P-typer har identifierats hos människa, vilket teoretiskt skulle kunna ge nästan 200 olika G- och P-kombinationer genom reassortment. Mer än 60 olika G- och P-kombinationer har också påvisats hos människa, varav 5 genotyper, G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] och G9P[8], associeras med cirka 80–90 procent av alla humana rotavirusinfektioner globalt (93-95). Vilken genotyp som dominerar kan variera från säsong till säsong och distributionen kan variera mellan olika regioner och länder (92).

Av de fem vanligaste globala genotyperna har G1P[8] varit den genotyp som främst korrelerats till sjukdom (92). G1P[8] var den mest prevalenta stammen i Europa under 1973–2012 (94, 96).

Ovanliga genotyper kan uppstå genom reassortment mellan vanliga humana G- och P-kombinationer alternativt genom reassortment mellan rotavirusstammar av humant och zoonotiskt ursprung. Rotavirusstammar med mer ovanliga G- och P-kombinationer finns rapporterade från hela världen. Andelen ovanliga stammar är mycket högre i Afrika, Asien och Sydamerika i jämförelse med Nordamerika, Europa och Oceanien (94).

Fram till mitten av 1990-talet var G1P[8], G2P[4], G3P[8] och G4P[8] de globalt vanligaste cirkulerande RV-genotyperna. Sedan dess har G9P[8], som tidigare ansetts som en ovanlig genotyp, ökat i andel och etablerat sig som den femte globalt vanligaste genotypen.

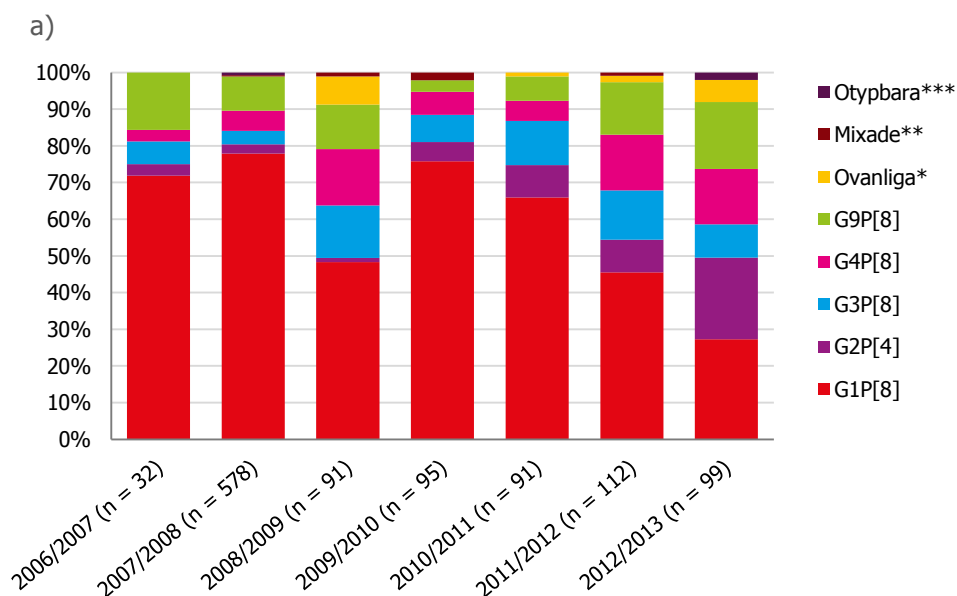
Det är svårt att förutspå om någon genotyp med mer ovanlig G- och P-kombination kommer att spridas över världen och bli en av de vanligaste cirkulerande genotyperna. Många länder har dock under de senaste åren rapporterat en ökad andel humana infektioner som är associerade med G12 (huvudsakligen genotyp G12P[6] och G12P[8]) (92, 96).

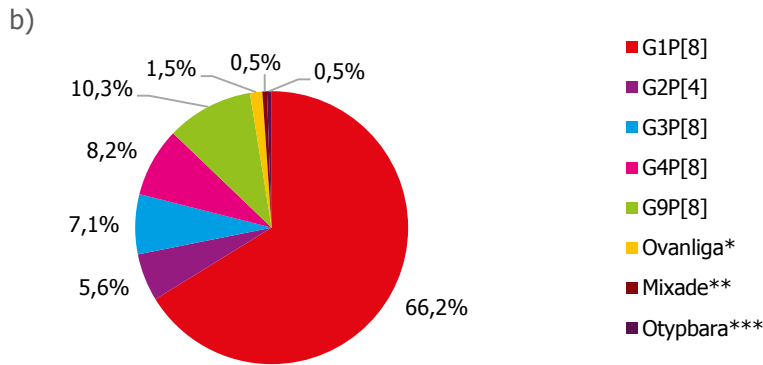
Sverige

Folkhälsomyndigheten (tidigare Smittskyddsinstitutet) har deltagit i EuroRotaNet sedan januari 2007 och varje år samlat in 100–200 prover för typning med sekvensering. Under de två första säsongerna (2006/2007 och 2007/2008) gällde insamlingen endast prover från barn under 5 år. Prover innehållande rotavirus insamlas för närvarande på frivillig basis från Karolinska Universitetssjukhuset, Norra Älvsborgs Länssjukhus, Linköpings Universitetssjukhus, Malmö Universitetssjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Umeå Universitetssjukhus. Tidigare inkluderades även prover som inkom till SMI för verifiering med elektronmikroskopi. Merparten av proverna kommer från barn under 5 år, men en del kommer från äldre barn och vuxna. Alla typningsresultat rapporteras till EuroRotaNets databas där all data från de deltagande länderna sammanställs i en årlig rapport (96).

Under de sju säsongerna som SMI utförde genotypning (säsong 2006/2007–2012/2013) var det G1P[8] som dominerade (39–78 procent) i Sverige. Undantaget är den senaste säsongen (2012/2013) då G2P[4] påvisades i 31 procent och G1P[8] i 25 procent av proverna, sett till alla åldersgrupper. Dessutom har G2P[4] orsakat gastroenteriter (3–31 procent), liksom G4P[8] (3–17 procent), G9P[8] (5–17 procent) och G3P[8] (4–12 procent) (se figur 11 och 12). I åldersgruppen under 5 år har G1P[8] dominerat alla säsonger (27–78 procent) medan G2P[4] har dominerat i åldersgrupperna över 5 år i tre av fem säsonger (2009/2010, 2011/2012 och 2012/2013) (figur 11a respektive 12a). Sammantaget påvisas G1P[8] hos 66,2 procent av barnen under 5 år och G2P[4] enbart hos 5,6 procent. Motsvarande siffror hos dem över 5 år är 26,6 procent respektive 34,3 procent under de fem säsonger då genotypning utfördes på prover från åldersgruppen (figur 11b och 12b). Ovanliga genotyper, mixade stammar och otypbara stammar har påvisats i 2 procent, 0,5 procent respektive 0,7 procent under samma tidsperiod.

Figur 11. Genotypsdistribution i Sverige 2006–2013 i åldersgruppen < 5 år (n = 1 098). Säsong för säsong (a) respektive totalt alla säsonger (b)



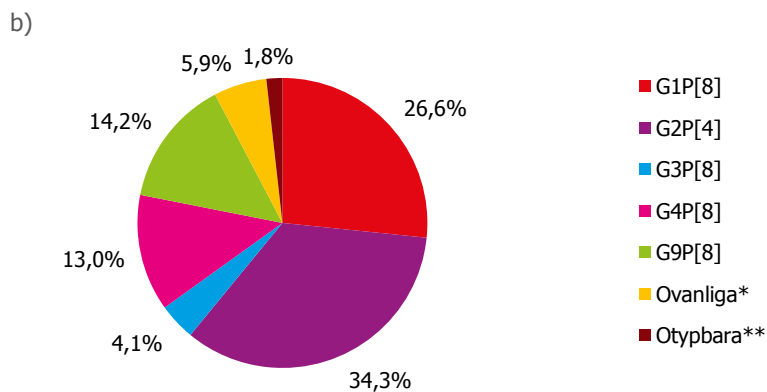
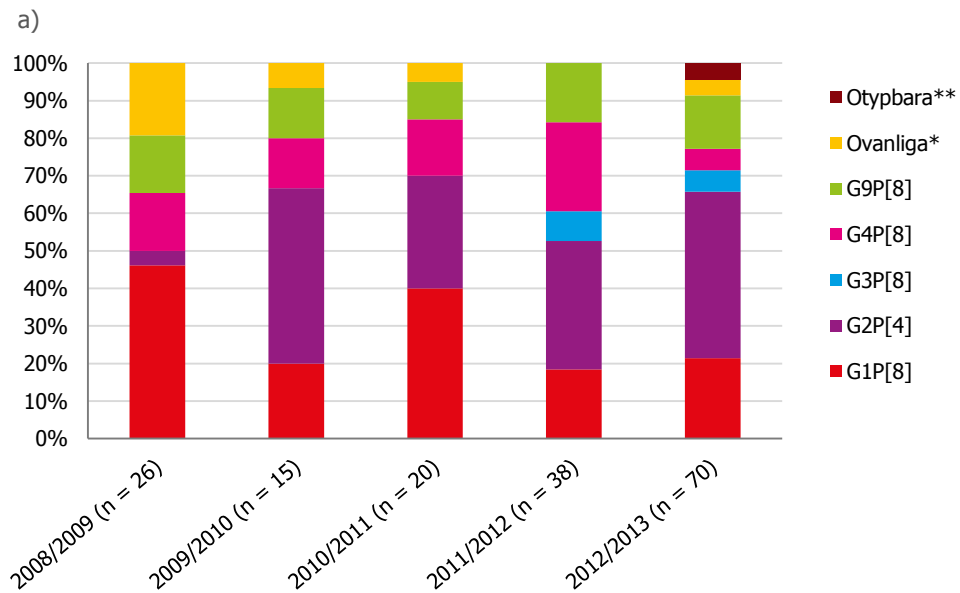


* Ovanliga stammar: 6 G1P[4], 1 G6P[8], 1 G8P[8], 2 G9P[4], 1 G9P[6] och 5 G12P[8]

** Mixade stammar: 1 G1 + G4P[8], 4 G1 + G9P[8] och 1 G9P[4] + P[8]

*** Delvis otypbara stammar: 1 G1P[NT], 1 G2P[NT] och 4 GNTP[8]

Figur 12. Genotypsdistribution i Sverige 2008–2013 i åldersgruppen ≥ 5 år ($n = 169$).
Säsong för säsong (a) respektive totalt alla säsonger (b)



* Ovanliga stammar: 1 G1P[4], 4 G8P[4], 2 G9P[4] och 3 G12P[8]

*** Delvis otypbara stammar: 1 GNTP[4] och 2 GNTP[8]

Den högre prevalensen av G2P[4] i åldersgrupper över 5 år kan bero på ett sämre korsskydd efter tidigare infektion med de andra vanliga humana rotavirusstammarna (96).

År 2007/2008 utfördes en omfattande nationell studie i Sverige som inkluderade drygt 600 sjukhusvårdade barn med RVGE. SMI samlade in och genotypade positiva prover för RVA från sjukhus i tre olika regioner i Sverige: Drottning Silvias Barnsjukhus i Göteborg, Umeå Universitetssjukhus och Astrid Lindgrens barnsjukhus och Sachsska Barn- och ungdomssjukhuset i Stockholm. Distributionen av genotyper i studien är inkluderade i typningsresultaten från säsong 2007/2008 (se figur 11a) (39).

Europa

I januari 2007 grundades ett europeiskt rotavirusnätverk, EuroRotaNet, som är ett laboratorienätverk för att övervaka cirkulerande rotavirusstammar i Europa (96). De laboratorier som deltar gör det frivilligt och nätverkets aktiviteter finansieras av de deltagande laboratorierna samt av GlaxoSmithKline Biologicals (GSK) och Sanofi Pasteur-MSD (SPMSD). I dag bedriver EuroRotaNet rotavirusövervakning i 14 europeiska länder. Syftet med nätverket är att standardisera metoder för att upprätthålla effektiv rotavirustypning och att beskriva epidemiologin av rotavirusinfektioner och distributionen av olika genotyper i Europa. Nätverket övervakar också effekten när rotavirusvaccin introduceras, genom att övervaka reduktionen av sjukdom som är associerad till de vanliga rotavirustyperna samt genom att påvisa eventuella vaccinationsgenombrott som är orsakade av mutationer eller genotyper som inte är inkluderade i vaccinerna. Nätverket övervakar även reassortants mellan vaccinstammarna och de cirkulerande rotavirusgenotyperna (96).

För att garantera en bra jämförbarhet mellan de olika laboratoriernas data har EuroRotaNet upprättat ett kvalitetssäkringssystem och skickar varje år ut en panel med ett antal väl karakteriserade RVA-stammar till alla laboratorier som deltar i nätverket.

Världen

År 2008 etablerade WHO nätverket Global Rotavirus Surveillance Network (GRSN) för att övervaka de rotavirusstammar som cirkulerar globalt (97). Året efter började man samla in data om prevalensen av cirkulerande rotavirusstammar, och 2013 ingick 107 sentinelsjukhuslaboratorier i nätverket tillsammans med 36 nationella laboratorier, 9 regionala referenslaboratorier och 1 globalt referenslaboratorium. Sammanställningen av insamlade data i GRSN för 2009–2011 är summerad i tabell 8 nedan. De fem vanligaste genotyperna var G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] och G9P[8]. Däremot finns regionala skillnader i prevalens av olika genotyper, speciellt i de afrikanska och asiatiska regionerna där prevalensen av ovanliga genotyper var signifikant högre.

Tabell 8. Global distribution av rotavirus hos sjukhusvårdade patienter < 5 år 2009–2011 (97)

WHO-region	Antal prov	De fem vanligaste genotyperna (%)					Ovanliga genotyper * (%)	Mixade/ otypbara stammar** (%)
		G1P[8]	G2P[4]	G3P[8]	G4P[8]	G9P[8]		
Europa	1 848	36	14	12	21	5	9	2/2
Amerika	4 161	27	21	8	-	8	26	3/8
Västra Stilla havet	4 182	47	8	25	-	4	6	5/4
Östra Medelhavet	1 485	4	19	2	4	2	21	43/6
Sydostasien	953	18	10	1	-	8	35	16/12
Afrika	2 273	19	9	2	2	10	33	14/11
Globalt (totalt)	14 902	29	14	11	3	6	20	10/7

* Ovanliga genotyper är inte specificerade

** Otypbara stammar inkluderar både delvis- och fullständigt otypbara stammar

I bilaga 9 visas genotypsdistributionen i världen baserat på data från artiklar publicerade 2005–2013. I bilagan finns även data ifrån länder före och efter införd rotavirusvaccination. Det framgår att Europa, Nordamerika och Oceanien har en relativt hög prevalens av de fem vanligaste genotyperna och relativt låg prevalens av ovanliga genotyper, mixade stammar respektive otypbara stammar. Större diversitet av olika RVA-stammar påvisas i Sydamerika, Asien och Afrika.

Sammanfattning

Genotypsdistributionen varierar från säsong till säsong och mellan olika regioner och länder. När rotavirusvaccination introduceras och har introducerats är det viktigt att följa eventuell uppkomst av olika typer av reassortanta virus samt förändring av genotypsdistributionen hos vaccinerade respektive ovaccinerade barn (se bilaga 9).

Övervakningsplan

Målet för ett rotavirusvaccinationsprogram är att minska incidensen av allvarlig rotavirusinfektion, dvs. en infektion som leder till sjukhusvård eller till död. En förväntad effekt av programmet är också att minska lindrigare former av rotavirusinfektion, vilket leder till färre besök på öppenvårdsmottagningar, på akutmottagningar och i primärvården, men även minskad sjukfrånvaro av föräldrar för vård av sjuka barn. På sikt ger programmet troligen också en minskad smittspridning och ett indirekt skydd hos ovaccinerade personer.

För att följa upp ett nyligen infört vaccin undersöker man effekten av vaccinet genom att jämföra en rad sjukdomsrelaterade indikatorer före och efter införandet. När ett nytt vaccin introduceras i det nationella programmet måste det finnas system för att övervaka vaccinationens effekt på sjukdomsförekomsten, förekomsten av cirkulerande virusgenotyper, vaccinationstäckningen och förekomsten av oönskade händelser (biverkningar). WHO rekommenderar datainsamling i 3–5 år innan ett vaccinationsprogram införs för att etablera en baslinje för sjukdomsbördan i rotavirusinfektion. I detta underlag har vi använt en 12-årsperiod baserat på data i Socialstyrelsens patientregister för att få en stabil baslinje och för att mer noggrant analysera trender. Hög vaccinationstäckning behövs för att uppnå önskad effekt av vaccinationsprogrammet.

Rotavirusinfektion är i nuläget inte en anmälningspliktig sjukdom i Sverige och därför krävs det alternativa system för sjukdomsövervakningen.

Övervakningsplanen bygger på registerbaserad uppföljning av allvarlig rotavirusinfektion som kräver sjukhusvård. En mer systematisk insamling och analys av prover än dagens rutin behöver utformas i samarbetet mellan myndigheten och vården.

ECDC och WHO har utarbetat riktlinjer för att övervaka rotavirusvaccinationsprogram. Folkhälsomyndigheten har beaktat dessa riktlinjer och publikationer från länder som redan infört rotavirusvaccination när vi tog fram denna övervakningsplan.

WHO:s, ECDC:s och andra länders planer för övervakning

ECDC har tagit fram tre generiska planer för att följa effekten av rotavirusvaccination. I dessa presenteras falldefinitioner och indikatorer som kan användas i övervakningen och ge jämförbara data mellan Europas länder.⁴⁵⁶ I planerna föreslås övervakning av:

- sjukdomsbörda pga. akut gastroenterit och rotavirusinfektion i sluten- och öppenvård
- genotypövervakning
- övervakning av rotavirussäsongen med uppgift om start, duration och högsta incidensnivå
- vaccinationstäckning
- vaccineffektivitetsundersökningar med fall-kontrollstudier på sjukhus samt kohortstudier som är baserade på registerstudier.

Även WHO har publicerat en översiktlig guide⁷ för generiska protokoll. Den omfattar:

- vaccineffektivitet genom att övervaka trender inom akut gastroenterit och sjukdomsbörda pga. rotavirus
- vaccineffektivitet genom fall-kontrollstudier
- effekt av rotavirusvaccin på cirkulerande rotavirusstammar.

Erfarenheter av övervakningssystem från länder med rotavirusvaccinationsprogram har studerats och anpassats till svenska förhållanden. I Finland har uppföljningen gjorts via registerbaserade studier (44), och i Norge infördes rotavirusvaccination i september 2014 och en övervakningsplan presenterades på Nordic Vaccine Meeting 2014.⁸⁹ Förekomsten av akut gastroenterit följs i Norge i nationella registerstudier över sjukhusinläggningar och primärvårdsbesök. Ett system med fyra sentinelsjukhus övervakar aktivt alla barn under 5 år som sjukhusvårdas för akut gastroenterit inklusive provtagning för genotypning. En referenslaboratoriefunktion för rotavirusgenotypning har också etablerats på Folkehelseinstituttet. Där är det tänkt att man ska typa nationellt insamlade

⁴ ECDC Impact studies
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=783

⁵ ECDC Case-control studies
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=784

⁶ ECDC Cohort studies
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=782

⁷ Generic protocol for monitoring impact of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains.
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/69913>

⁸http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Area_7064&Main_6157=6261:0:25,5561&MainContent_6261=7064:0:25,5561&Area_7064=6178:110203::0:7065:1::0:0

⁹ <http://www.fhi.no/tema/rotavirus/forskning-og-studier>

rotaviruspositiva prover från patienter där sjukdomen lett till sjukhusvård, oavsett ålder. Vaccinationstäckningen följs i det norska nationella vaccinationsregistret (SYSVAK). Vaccinationsgenombrott hos barn med rotavirusinfektion som leder till sjukhusvård eller dödsfall följs upp via ett passivt laboratorieövervakningssystem (MSIS), men även via nationell rapportering av antal utförda rotavirusprov och antal positiva prov. Vaccinbiverkningar följs via den etablerade biverkningsrapporteringen. För rotavirusvaccination har anmälningsplikten utökats till att gälla alla oönskade händelser under det första året efter vaccininntroduktion (inte bara allvarliga och okända händelser som gäller normalt). I säkerhetsuppföljningen ingår att etablera en baslinje för specifika sjukdomstillstånd såsom tarminvagination och Kawasakis sjukdom för att kunna jämföra incidensen efter vaccinförändring. Slutligen ska man studera vaccineffektiviteten med den metodik som föreslås av ECDC.¹⁰

Storbritannien införde rotavirusvaccination i juli 2013. I vaccinuppföljningen använder man ett nationellt register för frivillig laboratorieanmälan och ett sentinelnätverk med 100 vårdcentraler, för att följa sjukdomsbördan före och efter vaccinförändring. Alla sjukhuslaboratorier och några sentinelllaboratorier uppmanas att skicka rotavirusprover från barn under 5 år för genotypning, och man planerar en fall-kontrollstudie av vaccineffektiviteten. Säkerhetsövervakningen fokuserar på registerstudier av invagination.¹¹

I USA använder man New Vaccine Surveillance Network som etablerades 2005–2006 med tre sjukhus och utökades 2011 med sju sjukhus.¹² Syftet är att beräkna förekomsten av sjukhusvård och akutmottagningsbesök baserat på insamlade kliniska data och fecesprover från barn under 5 år med gastroenterit på dessa sjukhus. USA har även ett laboratoriesentinelssystem med 90 laboratorier spritt över landet som varje vecka rapporterar antalet fecesprov tagna i samtliga åldersgrupper, och antalet prov med verifierat rotavirus. Ett urval av dessa stammar genotypas. Man samlar även in nationella ICD-kodade registerdata över sjukdomsbörda av diarré samt mortalitet, vårdtillfällen och akutmottagningsbesök.

Australien har ett laboriebaserat rotavirusövervakningsprogram, där man årligen genotyper runt 1 100 rotavirusprover, varav ungefär hälften från barn < 5 år, som diagnostiserats via ett nätverk av laboratorier.¹³ Därutöver görs registerstudier på sjukdomsepidemiologin.

¹⁰ <http://www.fhi.no/tema/rotavirus/forskning-og-studier>

¹¹ Proposed surveillance for the impact of infant rotavirus immunization programme in England and Wales Länk: [PDF] [Proposed surveillance for the infant rotavirus ... - Gov.uk](#)

¹² <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt13-rotavirus.html>

¹³ <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-pubs-annlrpt-rotavar.htm>

Definitioner och kriterier

Innan Sverige får en nationell övervakning av rotavirusinfektion rekommenderar Folkhälsomyndigheten en referensgrupp med kliniker i öppen- och slutenvården samt epidemiologer och virologer för att stämma av diagnoskoder, diagnostiska metoder (med spårbarhet över tid) och kriterier för sjukhusvård och provtagning (så långt det är möjligt). Följande förändringar över tid i definitioner och kriterier behöver klargöras för att vaccinationseffekter ska kunna mätas mot en baslinje:

- kriterier för rotavirusprovtagning och om de förändrats över tid
- förändringar i ICD-kodning för akut gastroenterit
- åldersgrupper för uppföljning av sjukdomsburda och mikrobiologisk epidemiologi
- kunskap om andra virus och agens som ger akut gastroenterit och provtagningsrutinerna för dem
- befintliga rotavirustest som kan användas för att jämföra incidensen av rotavirusgastroenterit före och efter vaccinförande.

Dessa punkter kommer att ge viktig information om begränsningarna i insamlad data över tid för att bättre kunna tolka resultaten. De kan även användas för att anpassa de falldefinitioner som föreslås nedan.

Falldefinitioner

Förslag på falldefinitioner som kan användas i nationell och regional övervakning av rotavirusinfektion (flertalet enligt ECDC):

Akut gastroenterit (alla orsaker) i öppen eller slutenvård

Vårdtillfälle som ICD-kodas (A00–A09) som akut gastroenterit med eller utan specificerat agens.

Akut rotavirusgastroenterit i öppen eller slutenvård

Vårdtillfälle som ICD-kodas (A08.0) som rotavirusgastroenterit.

Konfirmerad rotavirusinfektion i öppen- eller slutenvård

Ett konfirmerat fall av rotavirusgastroenterit är ett barn med ett positivt rotaviruslaboratorietest. Detta kan inkludera ELISA, PCR eller snabbtest.

Klinisk definition av konfirmerad rotavirusinfektion

Ett barn med diarré (> 3 lösa avföringar på 24 timmar) eller kräkningar (> 1 episod på 24 timmar) och med detektion av rotavirus i avföringsprov med standardiserad metod. I registerstudier är definitionen ett fall som läggs in för behandling och får någon av diagnoskoderna för akut gastroenterit (se bilaga 4).

Nosokomial infektion

En person med nosokomial rotavirusgastroenterit är ett fall som utvecklat symptom minst 72 timmar (tre dagar) efter inläggning eller besök på ett sjukhus och som inte hade symptom innan han eller hon lades in eller besökte sjukhuset.

För samtliga ovanstående falldefinitioner är det enbart första vårdtillfället i öppen- eller slutenvård som ska räknas. Upprepade vårdtillfällen ska dock räknas som nya episoder om det har gått 14 dagar av symtomfrihet mellan de två konsultationerna.

Åldersgrupper

Registerbaserad övervakning av sjukdomsförekomst gäller: barn < 1 år och 1–4 år. Om aktiv sentinelövervakning kommer utföras gäller följande åldersgrupper: barn 0–5 månader, 6–11 månader, 12–17 månader, 18–23 månader och 24–59 månader i enlighet med ECDC:s rekommendationer.

Förslag på övervakningsplan av ett nationellt rotavirus-vaccinationsprogram i Sverige

Övervakningsplanen för rotavirusvaccinationsprogrammet innehåller uppföljning av vaccinationstäckning, sjukdomsförekomst med registerbaserade studier, vaccinsäkerhet, attityder och mikrobiologisk epidemiologi med insamling av ett urval av prover för virologisk typning.

Uppföljningen av rotavirusvaccination bygger på samma grundpelare som i uppföljningen av det nationella vaccinationsprogrammet. Undantaget är uppföljningen av immunitetsläget i befolkning med hjälp av seroepidemiologiska undersökningar eftersom det ännu saknas ett etablerat immunologiskt korrelat till skydd för rotavirusvaccination (98). I bilaga 5 beskrivs de datakällor som enligt vårt förslag ska användas i planen.

Den *basala övervakningen/periodvisa uppföljningen* innefattar följande grundpelare:

- vaccinationstäckning
- sjukdomsepidemiologi
- vaccinsäkerhet, inklusive uppföljning av fall av invagination (Läkemedelverkets ansvar)
- mikrobiologisk epidemiologi
- attitydundersökningar bland föräldrar och vårdpersonal.

Den *förstärkta övervakningen* utförs under vissa förutsättningar:

- vaccineffektstudier via uppföljning vid utvalda sentinelsjukhus, fall-kontrollstudier och en registerbaserad kohortstudie på barn < 5 år kan utföras om det finansieras med externa forskningsmedel.

Dessa delar beskrivs närmare nedan.

Vaccinationstäckning

Målet för rotavirusvaccinationen är att uppnå samma höga vaccinationstäckning som i det befintliga barnvaccinationsprogrammet (96–98 procent).

Vaccinationsregistret utgör grunden för att övervaka täckningen när rotavirusvaccination har införts i det nationella programmet. Uppföljningen ska också omfatta ”timeliness”, dvs. att vaccinationerna ges inom de rekommenderade tidsgränserna.

Indikatorer att följa är:

- andel fullt vaccinerade (tre doser för RotaTeq och två doser för Rotarix) barn per årskohort regionalt och nationellt
- andel barn som får första dosen rotavirusvaccin enligt rekommendationen, från 6 veckors ålder och före 12 veckors ålder
- andel barn som får sista dosen rotavirusvaccin enligt rekommendationen, före 24 respektive 32 veckors ålder.

Övervakning av sjukdomsepidemiologi via registerbaserade studier

Rotavirusinfektion är inte en anmälningspliktig sjukdom, och prover tas inte systematiskt eftersom behandlingen av akut gastroenterit är symtomatisk och densamma oavsett agens. Därmed kan inte SmiNet användas för att övervaka sjukdomsförekomsten. I stället går det att använda registerbaserade studier med data från nationella dödsorsaks- och patientregister för att mäta mortalitet, sjukhusvård och specialistöppenvård som är orsakad av akut gastroenterit på nationell och regional nivå. Nämnardata hämtas från SCB:s befolkningsstatistik. Eftersom registerunderlaget ger en baslinje på 12 år bakåt (2002–2013) kan vi jämföra trender i sjukdomsbördan med incidensen av rapporterade fall (ICD-kod A00–A09) när vaccinet har införts i programmet. Förändringen i sjukdomsbördan bör följas upp årligen i minst tio år. Samma statistiska metoder används för att mäta trender i förändrad sjukdomsbörda som har använts för att ta fram baslinjen.

Socialstyrelsens register görs tillgängliga med viss försening i tiden, oftast i september påföljande år, vilket är en nackdel. Om allvarlig rotavirusinfektion hos barn blir en anmälningspliktig sjukdom kan SmiNet däremot utnyttjas för att övervaka sjukdomsepidemiologin i realtid. Underrapporteringen måste i så fall dock uppskattas. En annan nackdel med de nationella registren är att den agensspecifika koden A08.0 används i för liten utsträckning på svenska kliniker. Utifrån tidigare studier i Sverige och utomlands kan man dock uppskatta andelen rotavirusorsakade gastroenteriter till 40–60 procent av alla fall med gastroenterit hos sjukhusvårdade barn under 5 år. För att följa andelen gastroenteriter som orsakas av rotavirus bland sjukhusvårdade barn krävs en förstärkt uppföljning i form av aktiv övervakning vid sentinelsjukhus och akutmottagningar som beskrivs i punkt 6 nedan.

Indikatorer på sjukdomsbörda att följa är:

- mortalitet i akut gastroenterit (ICD-kod A08–A09)
- sjukhusvård pga. akut gastroenterit (A00–A09) och rotavirusgastroenterit (A08.0)

- konsultationer i specialistöppenvård för akut gastroenterit (A00–A09) och rotavirusgastroenterit (A08.0)
- telefonrådgivning om diarré hos barn
- epidemikurva för rotavirussäsong över tid.

För samtliga indikatorer bör perioderna före och efter vaccinförändringen jämföras genom att räkna ut medelincidensen i en definierad period före och efter. På så sätt får man fram incidence rate ratio.

Sjukdomsbörda: mortalitet

Mortaliteten i akut gastroenterit (ICD-kod A08–A09) bör undersökas retrospektivt i 10 år (2004–2014) för samtliga barn under 5 år för att få en stabil baslinje inför vaccinförändringen. Antalet dödsfall hos barn under 5 år till följd av rotavirusgastroenterit fås genom att sambearbeta data ur patientregistret, dödsregistret och befolkningsregistret. Det är dock högst osäkert om man kommer att kunna påvisa någon statistisk skillnad eftersom mortaliteten är mycket låg redan i baslinjen.

Indikator för mortalitetsövervakningen att följa:

- antal och incidens av konfirmerade rotaviruspositiva dödsfall hos barn under 5 år.

Sjukdomsbörda: sjukhusvård

Uppgifter ur Socialstyrelsens patientregisterdata om akut gastroenterit hos barn under 5 år kommer att användas för att mäta sjukhusvård årligen efter införandet av ett vaccinationsprogram mot allvarlig rotavirusinfektion. Den information som ska sammanställas för fall med ICD kod A00–A09 som huvuddiagnos är: datum för inläggning, vårdtid, ålder och kön.

Indikatorer för sjukdomsbörda att följa är:

- antal och incidens av vårdtillfällen för akut gastroenterit (A00–A09) hos barn under 5 år per kön
- antal och incidens av vårdtillfällen för akut rotavirusgastroenterit (A08.0) hos barn under 5 år per kön
- antal fall och incidens av rotavirusgastroenterit hos äldre barn och vuxna som vårdas på sjukhus för att mäta indirekta effekter (flockeffekt).

Sjukdomsbörda: specialistöppenvården

Antalet besök i primärvården på grund av rotavirusinfektion är en viktig indikator på sjukdomsbörda. Eftersom det inte finns något nationellt primärvårdregister kan antalet besök för diarré bland barn under 5 år följas i patientregistret som innefattar alla besök inom specialistsjukvården: specialisläkarmottagningar och akutmottagningar.

Indikatorer att följa är:

- antal och incidens av konsultationer för diarré (ICD-kod A08 + A09) i specialistöppenvård hos barn under 5 år per kön
- antal och incidens av konsultationer i specialistöppenvård av rotaviruspositiva barn under 5 år (A08.0) per kön.

Telefonrådgivning

Sjukdomsbördan av rotavirusinfektioner är som störst i hemmen där föräldrar själva behandlar sina barn med vätska och vätskeersättning. Denna del av sjukdomsbördan är dock svårast att mäta. 1177 Vårdguidens sökfunktion kan dock användas som indikator genom att studera de epidemiologiska kurvor som exempelvis görs för influensa för att bedöma starten på säsongen och för att förutspå när infektionstrycket är som störst och när det avtar. På motsvarande sätt kan 1177 Vårdguiden användas för att följa epidemikurvan för akuta diarrésjukdomar.

Indikator att följa är:

- antal sökningar på 1177:s webbplats eller telefonsamtal om diarré och barn, per vecka för att jämföra med en baslinje innan vaccinförändret.

Rotavirussäsong

Rotavirussäsongen i Sverige kan definieras mellan september ena året till september året efter, eftersom högsäsongen oftast är januari–maj med viss variation från år till år. Vaccinationens effekt på säsongens start och duration planeras ingå i den årliga övervakningen. Dessa data bör jämföras med de fem sista åren innan rotavirusvaccination infördes och data från minst fem år efteråt. Data om säsong beställs via Socialstyrelsens patientregister med datum per vårdtillfälle.

Indikator att följa är:

- antal barn under 5 år i öppenvårdskonsultationer eller sjukhusvårdade per vecka, i medeltal samt lägsta och högsta nivå.

På utvalda ställen går det att få information om både nämnardata, dvs. hur många prover som tas, och resultatet av proverna. Där kan följande mätas:

- durationen av rotavirussäsongen i veckor i enlighet med ECDC:s definition:¹⁴
 - Starten är den första av två veckor där medianandelen positiva rotavirusisolat är ≥ 10 procent.

¹⁴ ECDC Impact studies
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=783brott

- Epidemiologiska toppveckan (den vecka med högst andel rotaviruspositiva testresultat) mäts från september till september påföljande år.
- Slutet är den sista av två konsekutiva veckor där medianandelen positiva prover är under 10 procent.

Vaccinsäkerhetsuppföljning

Det är Läkemedelsverkets uppgift att följa upp den spontanrapportering av biverkningar som kommer från hälso- och sjukvården och från konsumenter. I säkerhetsuppföljningen ingår regelbunden signalspaning för att upptäcka oväntade och sällsynta allvarliga händelser efter vaccinationer.

Ogynnsamma händelser rapporteras till ett nationellt biverkningsregister (BiSi). Detta hälsodataregister har en viktig roll i arbetet med att kontinuerligt följa upp säkerheten för alla läkemedel. När rotavirusvaccin införs i det nationella vaccinationsprogrammet behövs en förstärkt säkerhetsövervakning med särskild aktiv bevakning av invagination och vaccinationsgenombrott.

Invagination

Data från studier och säkerhetsuppföljningar i andra länder som implementerat rotavirusvaccination visar på en något ökad risk för invagination (77). Riskökningen är 1–6 extra fall per 100 000 vaccinerade, och detta skulle motsvara 1–7 fall extra varje år i Sverige om alla barn i en årskull vaccineras. Invagination är således en mycket sällsynt, men allvarlig biverkning där förstärkt övervakning behövs. I biverkningsutredning kan uppgifter från nationella vaccinationsregistret gällande vaccinationsdatum och dos sättas i relation till tidpunkt för invagination. Sjukdomstillståndet är mycket sällsynt med färre än 50 fall per år bland spädbarn i Sverige. Etiskt tillstånd bör inhämtas för att verifiera diagnosen (enligt Brighton-kriterierna¹⁵), och utfallet av invaginationen via journalhandlingar och för en eventuell enkät till vårdnadshavarna i varje enskilt fall. Denna uppföljning bör pågå i minst tio år efter införande av vaccinationsprogrammet.

I USA tog det minst fem år innan statistiken visade att rotavirusvaccination ökade risken för invagination något, så det kan bli svårt för ett litet land som Sverige att visa en signifikant ökning. Eftersom invaginationsfrekvensen är låg och riskökningen minimal samarbetar Sverige, Norge och Finland för att poola data och därmed få en större populationsbas för att påvisa riskökningar. Om rotavirusvaccination införs regionalt innan det nationella beslutet tas bör landstingen ha en egen uppföljningsplan för invagination eller göra detta i samverkan med Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten.

¹⁵ <https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions/available-definitions.html>

Vaccinationsgenombrott

Vaccinationsgenombrott kan kartläggas via registerstudier som är kopplade till personnummer och med hjälp av det nationella vaccinationsregistret. För att kunna verifiera vaccingenombrottet krävs att rotavirusinfektion blir anmälningspliktigt eftersom det då är möjligt att koppla SmiNet-anmälningar med vaccinationsdata från registret. Vid fall av rotavirusgastroenterit hos barn som är vaccinerade kan stammar snabbt rekvireras från viruslaboratorierna för typning på Folkhälsomyndigheten. Vid typning av prover från vaccinationsgenombrott kan man belysa om rotavirusgastroenteriten är orsakad av vaccinstam, reassortant eller viltypsstam som vaccinet inte ger fullgott skydd mot.

Vaccinationsgenombrott räknas som en biverkan och bör övervakas av Läkemiddelsverket på sjukhusvårdade barn i upp till 3 år. Ett genombrott definieras som ett fullvaccinerat barn som sjukhusvårdas för rotavirusgastroenterit.

Definition av vaccinationsstatus:

- Fullvaccinerat barn innefattar ett barn som har fått de rekommenderade två eller tre doserna minst 14 dagar före symtomdebuten.¹⁶
- Tvådosvaccinerade barn är de som får RV5 och fick sin andra dos minst 14 dagar före symtomdebuten.
- Endosvaccinerade barn är de som fick en dos senast 14 dagar före symtomdebuten.
- Ovaccinerad innebär att det inte finns någon skriftlig information om rotavirusvaccination i det nationella vaccinationsregistret eller i journalen. Det kan också innebära att den första vaccindosen gavs mindre än 14 dagar innan symtomen gjorde debut.
- Osäker vaccinationshistoria är barn med inkomplett information om rotavirusvaccinationer.

Mikrobiologisk epidemiologi

Genotypsdistribution

En baslinje av cirkulerande virusgenotyper finns i Sverige från åren 2006–2013 (se tidigare avsnitt Genotypsdistribution). Denna uppföljning innefattar genotypning av 100–200 stammar per år, i alla åldrar, och är baserad på frivillig inlämning av stammar från vissa virologiska laboratorier i landet. Om allmän rotavirusvaccination införs är det viktigt att följa upp effekten på distributionen av genotyper samt se om de byts ut mot icke-vaccintyper. Det är särskilt viktigt att få in prover från fall med vaccinationsgenombrott, dvs. ifrån barn ≤ 3 år som sjukhusvårdats på grund av rotavirusgastroenterit. Sådana genombrott skulle

¹⁶ ECDC Cohort studies
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=782

enklast följas upp om rotavirusinfektion blir en anmälningspliktig sjukdom eftersom man då kan koppla SmiNet-data till det nationella vaccinationsregistret. Det är också viktigt att följa eventuell uppkomst av nya eller ovanliga genotyper som kan ha klinisk signifikans. Globalt påvisas ovanliga rotavirusgenotyper i cirka 20 procent av proverna som analyserats, i Europa är cirka 9 procent ovanliga. Det är viktigt att följa upp om vaccinskyddet mot de ovanliga genotyperna är fullgott.

Det behövs ett mer systematiskt sätt att samla in och typa prover.

Folkhälsomyndigheten föreslår att 150–200 rotavirusstammar per år typas och samlas in från laboratorier över hela landet. Om genotypning utförs på andra laboratorier än Folkhälsomyndighetens bör dessa data poolas. Den viktigaste åldersgruppen att övervaka är barn under 5 år, så målet är att minst 75 procent av stammarna som genotypas kommer från barn.

Laboratieprover för rotavirus

Om nationella data från de virologiska laboratorierna inte kan tillgängliggöras behövs s.k. rapportörsställen där provtagningsrutiner kan verifieras, helst 3–5 sjukhus och barnakutmottagningar i landet. Detta är särskilt viktigt om ingen sentinelprovtagning går att genomföra.

Vi föreslår även att virologiska laboratorier på de utvalda rapportörsställena (exempelvis i Stockholm, Umeå och Göteborg) samlar in data i tre år innan och tre år efter ett införande av rotavirusvaccination i barnvaccinationsprogrammet in data till följande indikatorer:

- antal och incidens av laboratieverifierade rotavirusfall av diarré hos barn under 5 år och i samtliga åldrar, per år och per kön
- antal rotavirustester som utförts hos barn under 5 år och i samtliga åldrar
- andel laboratieverifierade rotavirusfall av testade prover på barn under 5 år och i samtliga åldrar.

Data för alla åldrar samlas in som en indikator på flockeffekten. Risken med denna laboratorieövervakning är att provtagningsmönstret ändras om rotavirusvaccination införs, antingen för att medvetenheten om sjukdomen ökar och fler prover tas, eller för att man tror sjukdomen minskar så mycket av vaccinationen att prover inte längre behöver tas. Därför är det mycket viktigt att följa nämnardata, dvs. hur många prover som tas.

Attitydundersökningar

Nyttan av rotavirusvaccination handlar om att minska sjukdomsburden av allvarlig sjukdom snarare än att minska dödligheten, vilket gällt för många av de äldre vaccinerna i barnvaccinationsprogrammet. Därtill kommer risken för den mycket sällsynta men allvarliga biverkningen invagination. Det är viktigt att undersöka om förtroendet för det ordinarie barnvaccinationsprogrammet minskar om det utökas med rotavirusvaccination. I övervakningsplanen ingår därför attitydundersökningar bland både föräldrar och vårdpersonal, före och efter vaccinförandet. Denna del av övervakningen föreslås bestå av enkätundersökningar bland vårdpersonal och

föräldrar samt av kvalitativa undersökningar i samma grupper. I Stockholms län har man infört rotavirusvaccination för barn födda efter 1 mars 2014, och där samarbetar Folkhälsomyndigheten med barnhälsovården, sjukvården och smittskyddsmyndigheten i attitydundersökningar bland vårdpersonal och föräldrar enligt denna modell. Resultaten bör utvärderas och kan användas när det gäller att implementera regionala vaccinationsprogram i andra landsting och senare även nationellt.

Folkhälsomyndigheten har nyligen inventerat metoder för attitydundersökningar inom vaccinområdet och kommer att utarbeta en plan för sådana undersökningar.

Vaccineffektivitetstudier

Vaccineffektivitetstudier är resurskrävande, särskilt aktiv övervakning, och därför behövs extern finansiering för de tre delar av övervakningen som beskrivs nedan. Alla inkluderas i den förstärkta övervakningen. Om dessa studier ska göras beror på om en aktiv omvärldsbevakning tyder på att det finns ett stort behov i Sverige. Den kohortstudie som nämns först är dock registerbaserad och därmed enklare att genomföra.

Kohortstudie

Folkhälsomyndigheten föreslår att en retrospektiv populationsbaserad kohortstudie görs enligt ECDC:s generiska protokoll,¹⁷ när nationell rotavirusvaccination pågått i minst 3 år. Den **vaccinerade** kohorten identifieras via det nationella vaccinationsregistret och de **ovaccinerade** via en matchning av data från vaccinationsregistret mot befolkningsregistret vid Statistiska centralbyrån (SCB). Utfallet för vaccineffektivitet i denna studie bör vara sjukhusvård för akut gastroenterit (ICD-kod A00–A09) där incidens i vaccinerade respektive ovaccinerade grupper jämförs i måttet relativ risk. Data från patientregistret sambearbetas således med data från nationella vaccinationsregistret och befolkningsregistret. Datainsamlingen bör också inkludera demografiska variabler (ålder, kön och boendeort), insjuknandedatum, datum för inläggning, lista över bidiagnoser och åtgärder (t.ex. intensivvård och komplikationer), komorbiditeter (kroniska sjukdomar och registrerade bidiagnoser), och socioekonomiska indikatorer (föräldrars utbildningsnivå). Data får inhämtas genom att sambearbeta data ur olika register. Ett separat studieprotokoll bör utarbetas samt etikansökan göras innan denna nationella populationsbaserade registerstudie börjar.

Sentinel sjukhus

Sentinelövervakning kan komplettera övervakningen om resurser tillkommer och aktiv omvärldsanalys visar att det finns ett behov av att bättre kunna tolka

¹⁷ ECDC Cohort studies
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=782

nationella registerdata på sjukdomsbörda, exempelvis för att undersöka andelen vårdade barn med akut gastroenterit som har rotavirus. Ett vaccinationsprogram kommer nämligen att minska andelen barn med rotavirusinfektion. För att kunna dokumentera en ändrad sjukdomsepidemiologi kan förslagsvis tre sentinelsjukhus och akutmottagningar ha en förstärkt aktiv övervakning. Dessa sjukhus och mottagningar kan ha ett definierat upptagningsområde och inkludera alla barn under 5 år med akut gastroenterit. Bakgrundsdata, riskfaktorer samt kliniska data samlas in, avföringsprover tas och rotavirusverifierade prov skickas för genotypning till Folkhälsomyndigheten.

Indikatorer att följa är:

- antal barn under 5 år som sjukhusvårdas för akut gastroenterit per kön
- andel rotaviruspositiva barn under 5 år som sjukhusvårdas för akut gastroenterit per kön
- antal vaccingenombrott för barn under 2 år som sjukhusvårdas för akut rotavirusinfektion vaccinerade barn per kön
- riskfaktorer för sjukhusvård för akut gastroenterit och rotaviruspositiv gastroenterit.

Fall-kontrollstudie

Folkhälsomyndigheten föreslår en fall-kontrollstudie som använder ECDC:s generiska protokoll,¹⁸ med syftet att mäta vaccineffektiviteten bland barn under 2 år med laboratorieverifierad rotavirusgastroenterit som sjukhusvårdas. Resultatet ska visas per åldersgrupp, per antal givna doser rotavirusvaccin (beror på vaccin) och per genotyp. Det vore önskvärt att först göra denna studie i Stockholms och Jönköpings län där rotavirusvaccination infördes regionalt under 2014. Dessa landsting använder RV5 respektive RV1. **Fallen** identifieras som sjukhusvårdade barn under 2 år med laboratorieverifierad rotavirusinfektion. **Kontrollerna** väljs bland barn som vårdas på samma sjukhus, i samma ålder (+/- 3 månader) och med rotavirusnegativ gastroenterit. Data på vaccinationsstatus (datum för vaccination alternativt vaccinationer och vilket vaccin) för både fall och kontroller inhämtas ur det nationella vaccinationsregistret. För att genomföra denna studie regionalt måste lokala vaccinationsregister användas alternativt kontakt tas med BVC för uppgifter om vaccinationsstatus. Datasamling bör också inkludera demografiska variabler (ålder, kön och bostadsort), insjuknandedatum, datum för inläggning, lista över symtom (t.ex. intensivvård och komplikationer), laboriefynd, kroniska sjukdomar (registrerade bidiagnoser), socioekonomiska indikatorer (föräldrars utbildningsnivå) och andra vaccinationer. Data fås genom att sambearbeta olika register. För fall respektive kontroller beräknas sedan en oddskvot för

¹⁸ ECDC Case-control studies
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=784

vaccineffektivitet. Ett separat studieprotokoll och etikansökan behövs innan denna fall-kontrollstudie kan startas.

Förslag på övervakningsplan för regionalt införd rotavirusvaccination

När rotavirusvaccination införs regionalt är det smittskyddsensheterna i respektive landsting som ansvarar för uppföljningen. År 2014 införde Stockholms läns landsting och Jönköpings län rotavirusvaccination, och Folkhälsomyndigheten samarbetar med dem när det gäller uppföljningen för att kunna använda resultatet i beslutet om rotavirusvaccination ska införas nationellt. I princip föreslår vi att samma sex grundpelare ska ingå i regional övervakning:

Vaccinationstäckning

Vid regionalt införande är det önskvärt att varje landsting planerar för att registrera givna doser för att kunna följa vaccinationstäckningen. Detta kan göras antingen manuellt i tillägg till den aggregerade årliga sammanräkningen via barnhälsovården, eller elektroniskt i ett register. Det sistnämnda skulle möjliggöra uppföljning på individbasis, för att exempelvis undersöka vaccinationsgenombrott och vaccineffekt.

Sjukdomsförekomst

Data ur Socialstyrelsens nationella register för dödsfall och slut- och specialistöppenvård kan även användas på regional nivå för att övervaka sjukdomsförekomsten. Stockholms läns landsting har även ett primärvårdsregister där trender i sökmönster för akut gastroenterit kan följas över tid.

Mikrobiologisk epidemiologi

Folkhälsomyndigheten genotyper varje år 100–200 stammar som är insamlade på frivillig basis från virologiska laboratorier över landet. Om regioner vill införa rotavirusvaccination bör stammarna genotypas på ett lokalt laboratorium eller skickas till Folkhälsomyndigheten. Det är då viktigt att skicka stammar minst en säsong innan vaccinationen införs för att få basdata. Det är också önskvärt om man kan samla in nämnardata, dvs. se hur många prover som tas med frågeställning rotavirusinfektion och hur många av dessa som är positiva.

Säkerhetsuppföljning

Läkemedelsverket tar emot spontanrapportering av biverkningar via det ordinarie systemet. Eventuella fall av invagination som är associerade med rotavirusvaccination bör följas upp noggrant via journalgranskning av ICD-kod K56.1. Detta kräver dock etisk ansökan och befolkningsunderlaget i enstaka län är så litet att det är svårt att analysera mer än deskriptivt.

Attitydundersökningar

Både Stockholms och Jönköpings län har utfört attitydundersökningar inför och efter rotavirusinförandet. De har gjort både kvalitativa studier (Stockholm) och enkätstudier, vars resultat nu analyseras. Dessa studier kommer att ge viktig information inför en bedömning av om vaccinet ska ingå i det nationella barnvaccinationsprogrammet. Om vaccinationen ska införas kommer Folkhälsomyndigheten göra regelbundna attitydundersökningarna som en del i uppföljningen av nationella vaccinationsprogram.

Vaccineffektivitetsstudier

En fall-kontrollstudie enligt ECDC-protokoll rekommenderas.

Sammanfattning

Folkhälsomyndigheten föreslår att en arbetsplan för övervakning av rotavirusvaccination ska innehålla vaccinationstäckning, sjukdomsförekomst, mikrobiologisk epidemiologi, säkerhetsuppföljning, attitydundersökningar och vaccineffektivitetsstudier.

Regeringen ska bedöma om rotavirusvaccination ska ingå i det nationella barnvaccinationsprogrammet, och då bör det finnas tillräckliga underlag för att samtidigt ta ställning till om allvarig rotavirusinfektion ska bli anmälningspliktig. En sådan förändring skulle göra det enklare, snabbare och säkrare att följa upp ett rotavirusvaccinationsprogram.

Referenser

1. Kung J CF, Cajulis O, Avezova R, Kossan G, Chew L, and Maida CA. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *The Open Dentistry Journal* 2010;4:84-91.
2. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
3. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.
4. Soares-Weiser K, Macle hose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2012;11:CD008521.
5. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz.* 2013;56(7):957-84.
6. Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1939-51.
7. Grimwood K, Lambert SB, Milne RJ. Rotavirus infections and vaccines: burden of illness and potential impact of vaccination. *Paediatr Drugs.* 2010;12(4):235-56.
8. Johansen K, Hedlund KO, Zwegberg-Wirgart B, Bennet R. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2008;40(11-12):958-64.
9. Bogdanovic G, Eriksson M, Bennet R, Lindekrantz E. [Rotavirus vaccines no life-savers. Markedly reduced morbidity in families with children]. *Lakartidningen.* 2008;105(16):1178-80.
10. Forster J, Guarino A, Perez N, Moraga F, Roman E, Mory O, et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics.* 2009;123(3):e393-400.
11. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Todd P, et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *The Journal of infectious diseases.* 2007;195 Suppl 1:S26-35.
12. Banyai K, Desselberger U, Franco E, Giaquinto C, Grimprel E, Huppertz HK, et al. The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiology and Infection.* 2006;134(5):908-16.
13. Giaquinto C, van Damme P. Age distribution of paediatric rotavirus gastroenteritis cases in Europe: the REVEAL study. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2010;42(2):142-7.
14. Ray P, Kelkar S, et al. WA. Rotavirus immunoglobulin levels among Indian mothers of two socioeconomic groups and occurrence of rotavirus infection among their infants up to 6 months. *J Med Vir* 2007;79:341-9.
15. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Reviews of infectious diseases.* 1991;13(3):448-61.
16. Butz AM, Fosarelli P, Dick J, Cusack T, Yolken R. Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities. *Pediatrics.* 1993;92(2):202-5.
17. Pitzer VE, Viboud C, Lopman BA, Patel MM, Parashar UD, Grenfell BT. Influence of birth rates and transmission rates on the global seasonality of rotavirus incidence. *Journal of the Royal Society Interface.* 2011;8(64):1584-93.
18. Ward RL, Bernstein DI, Young EC, Sherwood JR, Knowlton DR, Schiff GM. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *The Journal of infectious diseases.* 1986;154(5):871-80.

19. Fischer T. Rotavirus particles can survive storage in ambient tropical temperatures for more than 2 months. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40(12):4763-4.
20. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet*. 1998;351(9119):1844-8.
21. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2012;12(2):136-41.
22. Tate JE, Patel MM, Cortese MM, Lopman BA, Gentsch JR, Fleming J, et al. Remaining issues and challenges for rotavirus vaccine in preventing global childhood diarrheal morbidity and mortality. *Expert review of vaccines*. 2012;11(2):211-20.
23. Dennehy P. Rotavirus infection. An update on management and prevention. *Advances in Pediatrics* 2012; 59:47-74.
24. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1 Suppl):S12-21.
25. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2012;12:62.
26. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *The Lancet Infectious diseases*. 2008;8(10):642-9.
27. Bowen MD, Payne DC. Rotavirus vaccine-derived shedding and viral reassortants. *Expert review of vaccines*. 2012;11(11):1311-4.
28. Grimprel E, Garbarg-Chenon A, Pircon JY, Curran D, Soriano-Gabarro M, Meyer N. Surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children aged less than 3 years attending day care centers in Paris, France. *Hum Vaccin*. 2010;6(5):399-406.
29. Anderson EJ, Shippee DB, Weinrobe MH, Davila MD, Katz BZ, Reddy S, et al. Indirect Protection of Adults From Rotavirus by Pediatric Rotavirus Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 2013.
30. Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ, Vera D, Lopman B, Tate J, et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):e134-47.
31. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *The Journal of infectious diseases*. 2007;195 Suppl 1:S4-S16.
32. Uhnoo I, Wadell G, Svensson L, Olding-Stenkvist E, Ekwall E, Molby R. Aetiology and epidemiology of acute gastro-enteritis in Swedish children. *J Infect*. 1986;13(1):73-89.
33. Johansen K, Bennet R, Bondesson K, Eriksson M, Hedlund KO, De Verdier Klingenberg K, et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(426):20-3.
34. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(9):e72788.
35. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1 Suppl):S7-S11.
36. Williams CJ, Lobanov A, Pebody RG. Estimated mortality and hospital admission due to rotavirus infection in the WHO European region. *Epidemiol Infect*. 2009;137(5):607-16.
37. Gothefors L, Young C, Bäckman M. Rotavirus infection in children - Swedish data in a European perspective. A prospective observational study shows burden in health care. *Läkartidningen*. 2008;105(16):1181-5.
38. Bennet R, Bogdanovic G, Giske CG, Eriksson M. More severe bacterial infections could be prevented with vaccine. Rotavirus, influenza and varicella cause thousands of hospital admissions. *Läkartidningen*. 2010;107(48):3040-3.

39. Rinder M, Tran AN, Bennet R, Brytting M, Cassel T, Eriksson M, et al. Burden of severe rotavirus disease leading to hospitalization assessed in a prospective cohort study in Sweden. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2014;46(4):294-302.
40. Flem E, Vainio K, Dollner H, Midgaard C, Bosse FJ, Rognlien AG, et al. Rotavirus gastroenteritis in Norway: analysis of prospective surveillance and hospital registry data. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41(10):753-9.
41. Fischer TK, Rungoe C, Jensen CS, Breindahl M, Jorgensen TR, Nielsen JP, et al. The burden of rotavirus disease in Denmark 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):e126-9.
42. Hoffmann T, Iturriza M, Faaborg-Andersen J, Kraaer C, Nielsen CP, Gray J, et al. Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families. *Eur J Pediatr*. 2011;170(12):1535-9.
43. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(426):24-30.
44. Leino T, Ollgren J, Salo H, Tiihonen P, Kilpi T. First year experience of rotavirus immunisation programme in Finland. *Vaccine*. 2012.
45. Diez-Domingo J, Baldo JM, Patrzalek M, Pazdiora P, Forster J, Cantarutti L, et al. Primary care-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among children aged less than 5 years in six European countries. *Eur J Pediatr*. 2011;170(2):213-22.
46. Ansaldi F, Lai P, Valle L, Riente R, Durando P, Sticchi L, et al. Burden of rotavirus-associated and non-rotavirus-associated diarrhea among nonhospitalized individuals in central Italy: a 1-year sentinel-based epidemiological and virological surveillance. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):e51-5.
47. Harris JP, Jit M, Cooper D, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part I. Estimating the burden of disease. *Vaccine*. 2007;25(20):3962-70.
48. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine*. 2009;27(44):6121-8.
49. Bilcke J, Van Damme P, De Smet F, Hanquet G, Van Ranst M, Beutels P. The health and economic burden of rotavirus disease in Belgium. *Eur J Pediatr*. 2008;167(12):1409-19.
50. Vainio K, Nordbo SA, Njolstad G, Storvold G, Dollner H, Midgaard C, et al. Detection and characterization of group A rotaviruses in children hospitalized with acute gastroenteritis in Norway, 2006-2008. *Journal of medical virology*. 2009;81(10):1839-44.
51. Bilcke J, Van Damme P, Van Ranst M, Hens N, Aerts M, Beutels P. Estimating the incidence of symptomatic rotavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2009;4(6):e6060.
52. Floret D, Lina B, Pinchinat S, Billaud G, Ait-Belghiti F, Largeron N, et al. Epidemiology and burden of rotavirus diarrhea in day care centers in Lyon, France. *Eur J Pediatr*. 2006;165(12):905-6.
53. Hjelt K, Paerregaard A, Nielsen OH, Grauballe PC, Gaarslev K, Holten-Andersen W, et al. Acute gastroenteritis in children attending day-care centres with special reference to rotavirus infections. I. Aetiology and epidemiologic aspects. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76(5):754-62.
54. Ruuska T, Vesikari T. A prospective study of acute diarrhoea in Finnish children from birth to 2 1/2 years of age. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80(5):500-7.
55. WHO. Rotavirus vaccines - position paper. *Weekly epidemiological record* 2013;88(February):49-64.
56. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1990;22(3):259-67.
57. Leino T, Ollgren J, Salo H, Tiihonen P, Kilpi T. First year experience of rotavirus immunisation programme in Finland. *Vaccine*. 2012;31(1):176-82.
58. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pircon JY, Soriano-Gabarro M, Heylen E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4752.

59. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, Zwazl I, Schmidle-Loss B, Vecsei A, et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine*. 2013;31(24):2686-91.
60. Dey A, Wang H, Menzies R, Macartney K. Changes in hospitalisations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program. *Med J Aust*. 2012;197(8):453-7.
61. Pendleton A, Galic M, Clarke C, Ng SP, Ledesma E, Ramakrishnan G, et al. Impact of rotavirus vaccination in Australian children below 5 years of age: A database study. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8).
62. Clarke MF, Davidson GP, Gold MS, Marshall HS. Direct and indirect impact on rotavirus positive and all-cause gastroenteritis hospitalisations in South Australian children following the introduction of rotavirus vaccination. *Vaccine*. 2011;29(29-30):4663-7.
63. Desai R, Curns AT, Steiner CA, Tate JE, Patel MM, Parashar UD. All-cause gastroenteritis and rotavirus-coded hospitalizations among US children, 2000-2009. *Clin Infect Dis*. 2012;55(4):e28-34.
64. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):245-53.
65. Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *The Journal of infectious diseases*. 2011;204(7):980-6.
66. Cortese MM, Tate JE, Simonsen L, Edelman L, Parashar UD. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(6):489-94.
67. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowlkes AL, et al. Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2009;124(2):465-71.
68. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*. 2010;125(2):e208-13.
69. Payne DC, Boom JA, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Klein EJ, et al. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009-2011. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):13-20.
70. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011;29(15):2791-6.
71. Dennehy PH. Effects of vaccine on rotavirus disease in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(1):76-84.
72. Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics*. 2007;119(1):11-8.
73. Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics*. 2010;126(3):e506-12.
74. Anderson EJ, Shippee DB, Weinrobe MH, Davila MD, Katz BZ, Reddy S, et al. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):755-60.
75. Bines JE, Ivanoff B, Justice F, Mulholland K. Clinical case definition for the diagnosis of acute intussusception. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(5):511-8.
76. Huppertz HI, Soriano-Gabarro M, Grimprel E, Franco E, Mezner Z, Desselberger U, et al. Intussusception among young children in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1 Suppl):S22-9.
77. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One*. 2013;8(7):e68482.
78. Heloury Y, Gunness T, Cohen JY, Quere MP, Meignier M, Le Neel JC. [Observations on a series of 118 cases of acute intestinal invagination]. *Annales de pediatrie*. 1988;35(6):377-81.

79. Navarro O, Daneman A. Intussusception. Part 3: Diagnosis and management of those with an identifiable or predisposing cause and those that reduce spontaneously. *Pediatric radiology*. 2004;34(4):305-12; quiz 69.
80. Bines JE, Liem NT, Justice FA, Son TN, Kirkwood CD, de Campo M, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(4):452-60.
81. Ducharme R, Benchimol EI, Deeks SL, Hawken S, Fergusson DA, Wilson K. Validation of diagnostic codes for intussusception and quantification of childhood intussusception incidence in Ontario, Canada: a population-based study. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(4):1073-9.e3.
82. Kølben Fischer T, Bihmann K, Perch M, Koch A, Wohlfahrt J, Kåre M, et al. Intussusception in Early Childhood: A Cohort Study of 1.7 Million Children. *Pediatrics*. 2004;114(3):782-5.
83. Hull JJ, Teel EN, Kerin TK, Freeman MM, Esona MD, Gentsch JR, et al. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S42-7.
84. Kirkwood CD, Boniface K, Bogdanovic-Sakran N, Masendycz P, Barnes GL, Bishop RF. Rotavirus strain surveillance--an Australian perspective of strains causing disease in hospitalised children from 1997 to 2007. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 5:F102-7.
85. Kirkwood CD, Roczo S, Boniface K, Bishop RF, Barnes GL. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2010/11. *Commun Dis Intell*. 2011;35(4):281-7.
86. Rasanen S, Lappalainen S, Halkosalo A, Salminen M, Vesikari T. Rotavirus gastroenteritis in Finnish children in 2006-2008, at the introduction of rotavirus vaccination. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011;43(1):58-63.
87. Kirkwood CD, Boniface K, Bishop RF, Barnes GL. Australian Rotavirus Surveillance Program: annual report, 2009/2010. *Commun Dis Intell*. 2010;34(4):427-34.
88. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23-33.
89. Soares-Weiser K, Macle hose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD008521.
90. Rivera L, Pena LM, Stainier I, Gillard P, Chevart B, Smolenov I, et al. Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain--a randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine*. 2011;29(51):9508-13.
91. Usonis V, Ivaskėviciene I, Desselberger U, Rodrigo C. The unpredictable diversity of co-circulating rotavirus types in Europe and the possible impact of universal mass vaccination programmes on rotavirus genotype incidence. *Vaccine*. 2012;30(31):4596-605.
92. Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discov Med*. 2012;13(68):85-97.
93. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S1-5.
94. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005;15(1):29-56.
95. Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192 Suppl 1:S146-59.
96. Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, Bottiger B, Buesa J, Diedrich S, et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol Infect*. 2011;139(6):895-909.
97. Building rotavirus laboratory capacity to support the Global Rotavirus Surveillance Network. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(21):217-23.

98. Angel J, Steele AD, Franco MA. Correlates of protection for rotavirus vaccines: Possible alternative trial endpoints, opportunities, and challenges. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10(12):3659-71.
99. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(7):957-84.
100. Bennet R, Bogdanovic G, Giske CG, Eriksson M. [More severe bacterial infections could be prevented with vaccine. Rotavirus, influenza and varicella cause thousands of hospital admissions]. *Lakartidningen*. 2010;107(48):3040-3.
101. Johansen K. [Rotavirus vaccine can reduce the burden of illness. Decision on inclusion in the child vaccination program needs more data]. *Lakartidningen*. 2008;105(16):1169.
102. Morgan C, Adlard N, Carroll S, Parvataneni L. Burden on UK secondary care of rotavirus disease and seasonal infections in children. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(10):2449-55.
103. Koch J, Wiese-Posselt M. Epidemiology of rotavirus infections in children less than 5 years of age: Germany, 2001-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):112-7.
104. Fruhwirth M, Heining U, Ehlken B, Petersen G, Laubereau B, Moll-Schuler I, et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(8):784-91.
105. Fourquet F, Desenclos JC, Maurage C, Baron S. [Acute gastro-enteritis in children in France: estimates of disease burden through national hospital discharge data]. *Arch Pediatr*. 2003;10(10):861-8.
106. Gil A, Carrasco P, Jimenez R, San-Martin M, Oyaguez I, Gonzalez A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine*. 2004;22(17-18):2221-5.
107. Anca IA, Furtunescu FL, Plesca D, Streinu-Cercel A, Rugina S, Holl K. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania. *Germes*. 2014;4(2):30-40.
108. Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, Neels P, Sabbe M, Van Damme P, et al. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. *Vaccine*. 2011;29(29-30):4698-703.
109. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, Segura JF, Delaperriere N, Abalea L, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. *Vaccine*. 2011;29(21):3753-9.
110. Uhlig U, Kostev K, Schuster V, Uhlig HH. Rotavirus vaccination in Germany: analysis of nationwide surveillance data 2006 to 2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):e244-7.
111. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S25-9.
112. Begue RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. *Pediatrics*. 2010;126(1):e40-5.
113. do Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med*. 2011;8(4):e1001024.
114. Gurgel RQ, Ilozue C, Correia JB, Centenari C, Oliveira SM, Cuevas LE. Impact of rotavirus vaccination on diarrhoea mortality and hospital admissions in Brazil. *Trop Med Int Health*. 2011;16(9):1180-4.
115. Lanzieri TM, Costa I, Shafi FA, Cunha MH, Ortega-Barria E, Linhares AC, et al. Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):673-5.
116. Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Patel MM. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S11-5.

117. Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Umana J, Tate J, Lopman B, et al. Duration of protection of pentavalent rotavirus vaccination in Nicaragua. *Pediatrics*. 2012;130(2):e365-72.
118. Bayard V, DeAntonio R, Contreras R, Tinajero O, Castrejon MM, Ortega-Barria E, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood gastroenteritis-related mortality and hospital discharges in Panama. *Int J Infect Dis*. 2012;16(2):e94-8.
119. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014;370(6):503-12.
120. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2014;370(6):513-9.
121. Haber P, Patel M, Pan Y, Baggs J, Haber M, Museru O, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics*. 2013;131(6):1042-9.
122. Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA*. 2012;307(6):598-604.
123. Geier DA, King PG, Sykes LK, Geier MR. The temporal relationship between RotaTeq immunization and intussusception adverse events in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Med Sci Monit*. 2012;18(2):PH12-7.
124. Yen C, Tate JE, Steiner CA, Cortese MM, Patel MM, Parashar UD. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000-2009. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206(1):41-8.
125. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1427-34.
126. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*. 2011;29(16):3061-6.
127. Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, De Oliveira LH, Bautista Marquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2283-92.
128. Tcheremenskaia O, Marucci G, De Petris S, Ruggeri FM, Dovecar D, Sternak SL, et al. Molecular epidemiology of rotavirus in Central and Southeastern Europe. *J Clin Microbiol*. 2007;45(7):2197-204.
129. Zeller M, Rahman M, Heylen E, De Coster S, De Vos S, Arijs I, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine*. 2010;28(47):7507-13.
130. Mladenova Z, Korsun N, Geonova T, Iturriza-Gomara M. Molecular epidemiology of rotaviruses in Bulgaria: annual shift of the predominant genotype. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(5):555-62.
131. de Rougemont A, Kaplon J, Pillet S, Mory O, Gagneur A, Minoui-Tran A, et al. Molecular and clinical characterization of rotavirus from diarrheal infants admitted to pediatric emergency units in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):118-24.
132. Koukou D, Grivea I, Roma E, Tsioni H, Trimis G, Galanakis E, et al. Frequency, clinical characteristics, and genotype distribution of rotavirus gastroenteritis in Greece (2007-2008). *Journal of medical virology*. 2011;83(1):165-9.
133. Ruggeri FM, Delogu R, Petouchoff T, Tcheremenskaia O, De Petris S, Fiore L. Molecular characterization of rotavirus strains from children with diarrhea in Italy, 2007-2009. *Journal of medical virology*. 2011;83(9):1657-68.
134. Rodrigues F, Iturriza-Gomara M, Marlow R, Gray J, Nawaz S, Januario L, et al. The evolving epidemiology of rotavirus gastroenteritis in central Portugal with modest vaccine coverage. *J Clin Virol*. 2013;56(2):129-34.
135. Lacroix L, Galetto-Lacour A, Altwegg M, Egli K, Schmidt M, Gervaix A. Disease burden of rotavirus gastroenteritis in children up to 5 years of age in two Swiss cantons: paediatrician- and hospital-based surveillance. *Eur J Pediatr*. 2010;169(3):319-25.

136. Steyer A, Poljsak-Prijatelj M, Barlic-Maganja D, Marin J. Human, porcine and bovine rotaviruses in Slovenia: evidence of interspecies transmission and genome reassortment. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 7):1690-8.
137. Sanchez-Fauquier A, Montero V, Colomina J, Gonzalez-Galan V, Aznar J, Aisa ML, et al. Global study of viral diarrhea in hospitalized children in Spain: results of structural surveillance of viral gastroenteritis net work (VIGESS-net) 2006-2008. *J Clin Virol.* 2011;52(4):353-8.
138. Mas Marques A, Diedrich S, Huth C, Schreier E. Group A rotavirus genotypes in Germany during 2005/2006. *Arch Virol.* 2007;152(9):1743-9.
139. Mirzayeva R, Cortese MM, Mosina L, Biellik R, Lobanov A, Chernyshova L, et al. Rotavirus burden among children in the newly independent states of the former union of soviet socialist republics: literature review and first-year results from the rotavirus surveillance network. *The Journal of infectious diseases.* 2009;200 Suppl 1:S203-14.
140. Laszlo B, Konya J, Dandar E, Deak J, Farkas A, Gray J, et al. Surveillance of human rotaviruses in 2007-2011, Hungary: exploring the genetic relatedness between vaccine and field strains. *J Clin Virol.* 2012;55(2):140-6.
141. Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, Bardach AE, Glujovsky D, Aruj PK, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2011.
142. McDermid A, Le Saux N, Grudeski E, Bettinger JA, Manguiat K, Halperin SA, et al. Molecular characterization of rotavirus isolates from select Canadian pediatric hospitals. *BMC Infect Dis.* 2012;12:306.
143. Gentsch JR, Hull JJ, Teel EN, Kerin TK, Freeman MM, Esona MD, et al. G and P types of circulating rotavirus strains in the United States during 1996-2005: nine years of prevaccine data. *The Journal of infectious diseases.* 2009;200 Suppl 1:S99-S105.
144. Stupka JA, Degiuseppe JJ, Parra GI. Increased frequency of rotavirus G3P[8] and G12P[8] in Argentina during 2008-2009: whole-genome characterization of emerging G12P[8] strains. *J Clin Virol.* 2012;54(2):162-7.
145. Stupka JA, Carvalho P, Amarilla AA, Massana M, Parra GI. National Rotavirus Surveillance in Argentina: high incidence of G9P[8] strains and detection of G4P[6] strains with porcine characteristics. *Infect Genet Evol.* 2009;9(6):1225-31.
146. Carvalho-Costa FA, Volotao Ede M, de Assis RM, Fialho AM, de Andrade Jda S, Rocha LN, et al. Laboratory-based rotavirus surveillance during the introduction of a vaccination program, Brazil, 2005-2009. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1 Suppl):S35-41.
147. Leite JP, Carvalho-Costa FA, Linhares AC. Group A rotavirus genotypes and the ongoing Brazilian experience: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103(8):745-53.
148. Gurgel RQ, Cunliffe NA, Nakagomi O, Cuevas LE. Rotavirus genotypes circulating in Brazil before national rotavirus vaccination: a review. *J Clin Virol.* 2008;43(1):1-8.
149. Naranjo A, Cedeno C, Teran E, Castello A. Prevalence of VP4 and VP7 genotypes of human rotavirus in Ecuadorian children with acute diarrhea. *Journal of medical virology.* 2008;80(6):1106-11.
150. Kirkwood CD, Boniface K, Barnes GL, Bishop RF. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix(R) and RotaTeq(R), into the National Immunization Program of Australia. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1 Suppl):S48-53.
151. Chandrasen C, Grimwood K, Redshaw N, Rich FJ, Wood C, Stanley J, et al. Geographical differences in the proportion of human group A rotavirus strains within New Zealand during one epidemic season. *Journal of medical virology.* 2010;82(5):897-902.
152. Kawai K, O'Brien MA, Goveia MG, Mast TC, El Khoury AC. Burden of rotavirus gastroenteritis and distribution of rotavirus strains in Asia: a systematic review. *Vaccine.* 2012;30(7):1244-54.
153. Khoury H, Ogilvie I, El Khoury AC, Duan Y, Goetghebeur MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the Middle Eastern and North African pediatric population. *BMC Infect Dis.* 2011;11:9.
154. Miles MG, Lewis KD, Kang G, Parashar UD, Steele AD. A systematic review of rotavirus strain diversity in India, Bangladesh, and Pakistan. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 1:A131-9.

155. Breiman RF, Zaman K, Armah G, Sow SO, Anh DD, Victor JC, et al. Analyses of health outcomes from the 5 sites participating in the Africa and Asia clinical efficacy trials of the oral pentavalent rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A24-9.
156. Kang G, Desai R, Arora R, Chitamabar S, Naik TN, Krishnan T, et al. Diversity of circulating rotavirus strains in children hospitalized with diarrhea in India, 2005-2009. *Vaccine*. 2013;31(27):2879-83.
157. Sowmyanarayanan TV, Ramani S, Sarkar R, Arumugam R, Warier JP, Moses PD, et al. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring hospitalization. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A167-72.
158. Kang G, Arora R, Chitambar SD, Deshpande J, Gupte MD, Kulkarni M, et al. Multicenter, hospital-based surveillance of rotavirus disease and strains among Indian children aged <5 years. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200 Suppl 1:S147-53.
159. Putnam SD, Sedyaningsih ER, Listyaningsih E, Pulungsih SP, Komalarini, Soenarto Y, et al. Group A rotavirus-associated diarrhea in children seeking treatment in Indonesia. *J Clin Virol*. 2007;40(4):289-94.
160. Eesteghamati A, Gouya M, Keshtkar A, Najafi L, Zali MR, Sanaei M, et al. Sentinel hospital-based surveillance of rotavirus diarrhea in Iran. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200 Suppl 1:S244-7.
161. Muhsen K, Shulman L, Rubinstein U, Kasem E, Kremer A, Goren S, et al. Incidence, characteristics, and economic burden of rotavirus gastroenteritis associated with hospitalization of Israeli children <5 years of age, 2007-2008. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200 Suppl 1:S254-63.
162. Phan TG, Khamrin P, Quang TD, Dey SK, Takanashi S, Okitsu S, et al. Detection and genetic characterization of group A rotavirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan. *J Virol*. 2007;81(9):4645-53.
163. Salem K, Bdour S, Zeller M, Van Ranst M, Matthijnsens J. Genotypes of rotavirus strains circulating in Amman, Jordan, in 2006/07 and their significance for the potential effectiveness of future rotavirus vaccination. *Arch Virol*. 2011;156(9):1543-50.
164. Vainio K, Latipov R, Utegenova E, Kasymbekova K, Juraev R, Asilova M, et al. Rotavirus genotype distribution in Kyrgyzstan and Kazakhstan, 2007-2009. *APMIS*. 2012.
165. Duan ZJ, Liu N, Yang SH, Zhang J, Sun LW, Tang JY, et al. Hospital-Based Surveillance of Rotavirus Diarrhea in the People's Republic of China, August 2003-July 2007. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200 Suppl 1:S167-73.
166. Al Baqlani S, Peenze I, Dewar J, Al Lawati Z, Pearson L, Rupa V, et al. Molecular characterization of rotavirus strains circulating in Oman in 2005. *The Journal of infectious diseases*. 2010;202 Suppl:S258-62.
167. Podkolzin AT, Fenske EB, Abramycheva NY, Shipulin GA, Sagalova OI, Mazepa VN, et al. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005-2007. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200 Suppl 1:S228-33.
168. Jeong HS, Lee KB, Jeong AY, Jo MY, Jung SY, Ahn JH, et al. Genotypes of the circulating rotavirus strains in the seven prevaccine seasons from September 2000 to August 2007 in South Korea. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):232-5.
169. Wu FT, Liang SY, Tsao KC, Huang CG, Lin CY, Lin JS, et al. Hospital-based surveillance and molecular epidemiology of rotavirus infection in Taiwan, 2005-2007. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 5:F50-4.
170. Pongsuwanna Y, Guntapong R, Tacharoenmuang R, Prapanpoj M, Kameoka M, Taniguchi K. A long-term survey on the distribution of the human rotavirus G type in Thailand. *Journal of medical virology*. 2010;82(1):157-63.
171. Todd S, Page NA, Duncan Steele A, Peenze I, Cunliffe NA. Rotavirus strain types circulating in Africa: Review of studies published during 1997-2006. *The Journal of infectious diseases*. 2010;202 Suppl:S34-42.
172. Mwenda JM, Ntoto KM, Abebe A, Enweronu-Laryea C, Amina I, McHomvu J, et al. Burden and epidemiology of rotavirus diarrhea in selected African countries: preliminary results from the

- African Rotavirus Surveillance Network. *The Journal of infectious diseases*. 2010;202 Suppl:S5-S11.
173. Steele AD, Neuzil KM, Cunliffe NA, Madhi SA, Bos P, Ngwira B, et al. Human rotavirus vaccine Rotarix provides protection against diverse circulating rotavirus strains in African infants: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2012;12:213.
 174. Cunliffe NA, Witte D, Ngwira BM, Todd S, Bostock NJ, Turner AM, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against severe gastroenteritis in Malawian children in the first two years of life: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A36-43.
 175. Benhafid M, Elomari N, Elqazoui M, Meryem AI, Rguig A, Filali-Maltouf A, et al. Diversity of rotavirus strains circulating in children under 5 years of age admitted to hospital for acute gastroenteritis in Morocco, June 2006 to May 2009. *Journal of medical virology*. 2012.
 176. Seheri LM, Page N, Dewar JB, Geyer A, Nemarude AL, Bos P, et al. Characterization and molecular epidemiology of rotavirus strains recovered in Northern Pretoria, South Africa during 2003-2006. *The Journal of infectious diseases*. 2010;202 Suppl:S139-47.
 177. Chouikha A, Fredj MB, Fodha I, Mathlouthi I, Ardhaoui M, Teleb N, et al. [Evolution of group A Rotavirus strains circulating in Tunisia over a 3-year period (2005-2007)]. *Pathol Biol (Paris)*. 2011;59(4):e79-83.

Bilaga 1. Litteratursökning januari 2000–juli 2014

1. a. Hur stor är sjukdomsördan hos barn i Skandinavien/Norden?

"Cost of Illness"[Mesh] OR Burden

AND

"Rotavirus"[Mesh] OR "Rotavirus Infections"[Mesh] OR "Rotavirus Vaccines"[Mesh] OR rotavirus or "neonatal calf diarrhea virus" or "acute gastroenteritis"

AND

(((((sweden[Title/Abstract] OR denmark[Title/Abstract]) OR norway[Title/Abstract]) OR iceland[Title/Abstract]) OR finland[Title/Abstract]) OR "scandinavia"[MeSH Terms] OR iceland [MESH] OR finland [mesh])

OR

"Rotavirus Infections/epidemiology"[Mesh] AND (((sweden[Title/Abstract] OR denmark[Title/Abstract]) OR norway[Title/Abstract]) OR iceland[Title/Abstract]) OR finland[Title/Abstract]) OR "scandinavia"[MeSH Terms] OR iceland [MESH] OR finland [mesh]

= 75 (PubMed)

b. Hur stor är sjukdomsördan hos barn i Europa?

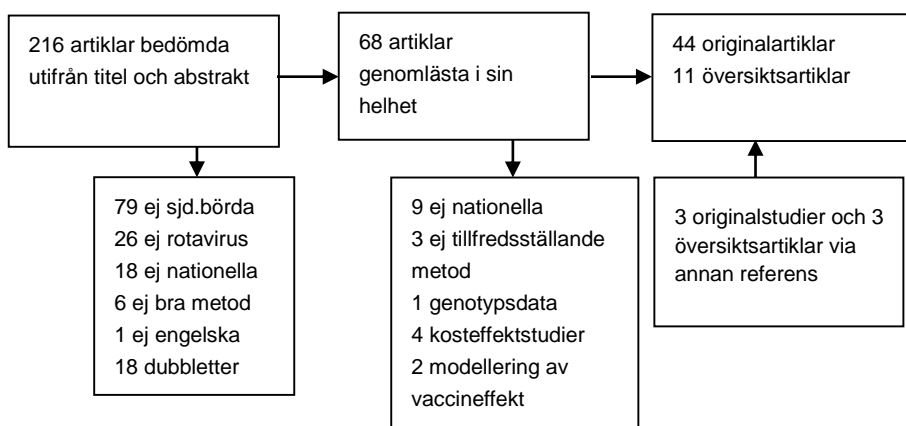
("Cost of Illness"[Mesh] OR Burden) AND ("Rotavirus"[Mesh] OR "Rotavirus Infections"[Mesh] OR "Rotavirus Vaccines"[Mesh] OR rotavirus or "neonatal calf diarrhea virus" or "acute gastroenteritis")

AND

europa[Mesh]

= 141

Urvalskriterier var: nationella data, rotavirusinfektion, N > 100 i studiepopulationen. Exklusionskriterier var: otillfredsställande metodologi, exempelvis telefonintervjuer, språk annat än engelska och svenska, dubletter samt kostnadseffektstudier.



2. Effekt och säkerhet av befintliga rotavirusvacciner för barn

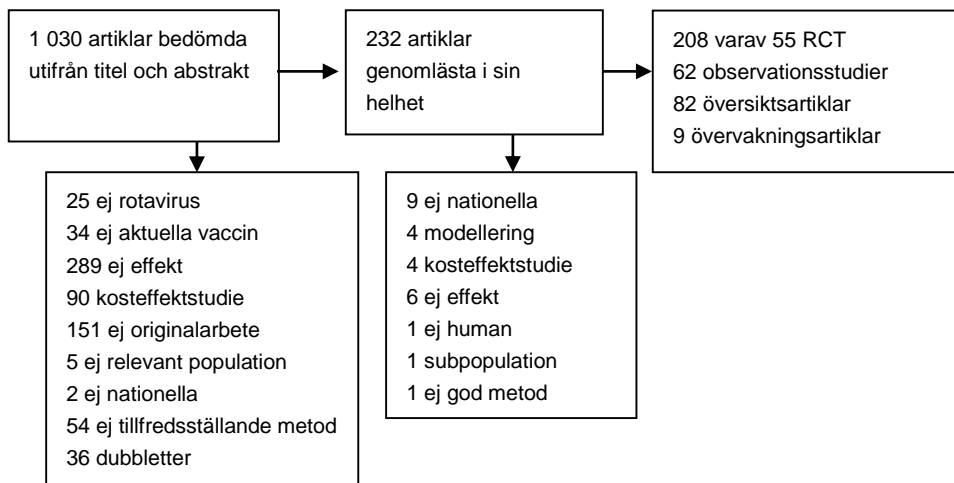
("rotavirus vaccines" OR "rotavirus vaccine" OR "rotavirus vaccination" OR "rotavirus vaccinations") AND (child or children or childhood) AND "Rotavirus Vaccines/administration and dosage"[Mesh] OR "Rotavirus Vaccines/adverse effects"[Mesh] OR "Rotavirus Vaccines/therapeutic use"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; French; Swedish; Child: birth-18 years = 637 (PubMed)

3. Förväntad effekt på sjukdomsörda (av barn) efter en introduktion av rotavirusvaccination

"Rotavirus"[Mesh] OR "Rotavirus Infections"[Mesh] OR "Rotavirus Vaccines"[Mesh] OR rotavirus or "neonatal calf diarrhea virus" or "acute gastroenteritis" AND ((immunization programs OR immunisation OR programme)) AND "Cost of Illness"[Mesh] Filters; English; French; Swedish OR

(burden or efficacy of effectiveness) AND rotavirus
= 393 (PubMed)

Urvalskriterier var: nationella data, rotavirusinfektion, N > 100 i studiepopulationen. Exklusionskriterier var: otillfredsställande metodologi, exempelvis telefonintervjuer, språk annat än engelska och svenska, dubletter samt kostnadseffektstudier.



4. Rotavirus och genotyp begränsat till januari 2005–augusti 2013

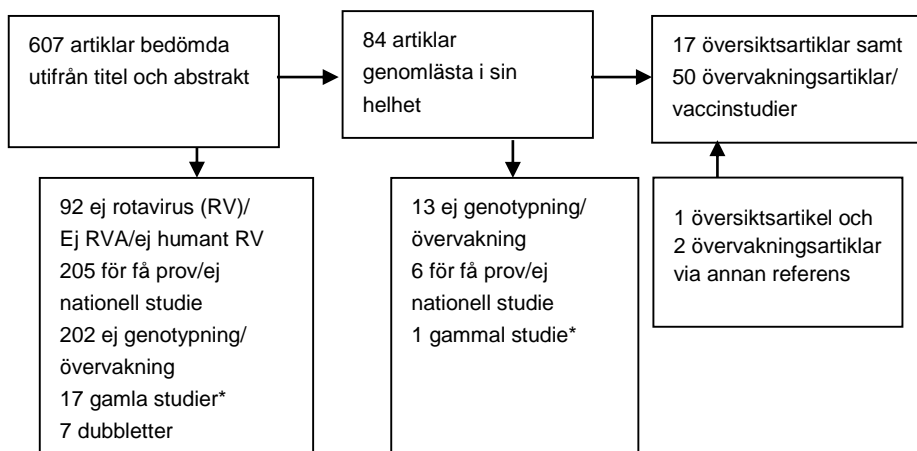
rotavirus genotype

Filters activated: Humans; Publication date from 2005/01/01 to 2012/12/31, English, French, Swedish
= 524 (PubMed)

rotavirus genotype

Filters activated: Humans; Publication date from 2013/01/01 to 2013/08/31, English, French, Swedish
= 83 (PubMed)

Urvalskriterier var: studier som omfattande humant rotavirus grupp A (RVA), nationellt täckande, minst en hel säsong och minst 100 prover/säsong typade för G och P. Ett fåtal undantag, där urvalskriterierna inte uppfylldes men studiens värde bedömdes vara relevant, gjordes (sex studier som inte var nationellt täckande, två studier där antalet prover var färre än 100 prov/säsong och en studie där enbart G-typning redovisades).



* Nyare studier finns alternativt att provinsamlingen skedde för > 10 år sedan.

Bilaga 2. AMSTAR-bedömning av Cochranes systematiska översikt från februari 2012

Kvalitetsgranskning av Cochrane-rapport ”Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use (review)” (4). Mallen som används är en kopia av SBU:s granskningsmall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter enligt Amstar (SBU:s handbok, http://www.sbu.se/sv/var_metod/Utvardering-av-metoder-i-halso-och-sjukvarden-En-handbok/).

	Ja	Nej	Kan inte svara	Ej tillämpl
1. Redovisas en förutbestämd metod för genomförandet? Forskningsfrågan och inklusionskriterierna ska vara fastställda innan översikten genomförs.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Gjordes studieurval och dataextraktion av två oberoende granskare? Minst två oberoende granskare ska ha utfört dataextraktionen, och ett konsensusförfarande bör vara definierat för att lösa oenigheter.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Var litteratursökningen av tillfredsställande omfattning? Sökningen bör göras i minst två elektroniska databaser. Översikten ska ange de årtal och databaser som ingår (t ex Central, EMBASE och MEDLINE). Ämnesord (keywords) och/eller MESH-termer ska anges och i tillämpliga fall sökstrategin. Alla sökningar bör kompletteras med genomgång av översiktsartiklar, läroböcker, aktuella innehållsförteckningar, ämnesspecifika databaser och register eller rådfrågning av experter, samt av referenslistorna i de framtagna studierna.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Användes studiernas publikationsform som ett inklusions-/exklusionskriterium? Författarna bör ange om alla typer av publikationer omfattades av litteratursökningen. Om litteratur har exkluderats på grund av publikationsform (t.ex. ”grå litteratur”) eller på grund av språk, etc. ska detta anges.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Finns förteckningar över inkluderade och exkluderade studier? En förteckning över medtagna respektive uteslutna studier bör finnas i rapporten.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Har de inkluderade studiernas karakteristika och resultat redovisats? Kända faktorer hos deltagarna i de utvärderade studierna (patient characteristics), såsom ålder, etnicitet, kön, relevanta socioekonomiska data, sjukdomstillstånd, varaktighet, svårighetsgrad och andra sjukdomar, bör anges i rapporten. Uppgifter om deltagarna, åtgärd/ behandling och utfall i studierna bör presenteras i sammanfattad form, t ex i en tabell.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Har den vetenskapliga kvaliteten hos de ingående studierna utvärderats och dokumenterats? Förutbestämda metoder för kvalitetsvärderingen ska anges. För effektstudier bör exempelvis framgå om författarna valt att bara ta med randomiserade, dubbelblindade studier med kontrollgrupper som får placebo. För andra studietyper gäller andra ställningstaganden.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Har vederbörlig hänsyn tagits till de inkluderade studiernas vetenskapliga kvalitet vid formulering av slutsatserna? Utvärderingen av metodologisk stringens och vetenskaplig kvalitet ska framgå i översiktens analys och dess slutsatser, och tydligt anges vid utformning av rekommendationer.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Användes lämpliga metoder för sammanvägning av studiernas resultat? Lämpligheten i att lägga samman resultaten från de olika studierna bör säkerställas genom bedömning av de ingående studiernas homogenitet (dvs. Chi-2 test för beräkning av homogenitet, I ²). Om heterogenitet finns bör man använda en modell som tar hänsyn till slump effekter (random effects model) och/eller överväga om det ur klinisk synpunkt är lämpligt att slå ihop resultaten.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Har sannolikheten för publikations bias* bedömts? En bedömning av publikations bias bör omfatta en kombination av grafiska hjälpmedel (t.ex. med funnel plot eller andra tester) och/eller statistiska metoder (t.ex. Eggers regressionsanalys).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Är eventuella intressekonflikter angivna? Eventuella sponsorer och bidragsgivare bör tillkännages både i den systematiska översikten och i de ingående studierna.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* SBU:s kommentar: Publikations bias leder till snedvriden publikation t.ex. att positiva resultat publiceras oftare än negativa resultat.

Bilaga 3. AMSTAR-bedömning av STIKO:s systematiska översikt 2013

Kvalitetsgranskning av STIKO-rapporten från Robert Kochs-institutet i Tyskland inför deras bedömning om vaccinet skulle ingå i vaccinationsprogrammet (99).
Mallen som används är en kopia av SBU:s granskningsmall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter enligt Amstar (SBU:s handbok, http://www.sbu.se/sv/var_metod/Utvardering-av-metoder-i-halso-och-sjukvarden-En-handbok/).

	Ja	Nej	Kan inte svara	Ej tillämpl
1. Redovisas en förutbestämd metod för genomförandet? Forskningsfrågan och inklusionskriterierna ska vara fastställda innan översikten genomförs.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Gjordes studieurval och dataextraktion av två oberoende granskare? Minst två oberoende granskare ska ha utfört dataextraktionen, och ett konsensusförfarande bör vara definierat för att lösa oenigheter.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Var litteratursökningen av tillfredsställande omfattning? Sökningen bör göras i minst två elektroniska databaser. Översikten ska ange de årtal och databaser som ingår (t ex Central, EMBASE och MEDLINE). Ämnesord (keywords) och/eller MESH-termer ska anges och i tillämpliga fall sökstrategin. Alla sökningar bör kompletteras med genomgång av översiktsartiklar, läroböcker, aktuella innehållsförteckningar, ämnesspecifika databaser och register eller rådfrågning av experter, samt av referenslistorna i de framtagna studierna.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Användes studiernas publikationsform som ett inklusions-/exklusionskriterium? Författarna bör ange om alla typer av publikationer omfattades av litteratursökningen. Om litteratur har exkluderats på grund av publikationsform (t.ex. "grå litteratur") eller på grund av språk, etc. ska detta anges.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Finns förteckningar över inkluderade och exkluderade studier? En förteckning över medtagna respektive uteslutna studier bör finnas i rapporten.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Har de inkluderade studiernas karakteristika och resultat redovisats? Kända faktorer hos deltagarna i de utvärderade studierna (patient characteristics), såsom ålder, etnicitet, kön, relevanta socioekonomiska data, sjukdomstillstånd, varaktighet, svårighetsgrad och andra sjukdomar, bör anges i rapporten. Uppgifter om deltagarna, åtgärd/ behandling och utfall i studierna bör presenteras i sammanfattad form, t ex i en tabell.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Har den vetenskapliga kvaliteten hos de ingående studierna utvärderats och dokumenterats? Förutbestämda metoder för kvalitetsvärderingen ska anges. För effektstudier bör exempelvis framgå om författarna valt att bara ta med randomiserade, dubbelblindade studier med kontrollgrupper som får placebo. För andra studietyper gäller andra ställningstaganden.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Har vederbörlig hänsyn tagits till de inkluderade studiernas vetenskapliga kvalitet vid formulering av slutsatserna? Utvärderingen av metodologisk stringens och vetenskaplig kvalitet ska framgå i översiktens analys och dess slutsatser, och tydligt anges vid utformning av rekommendationer.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Användes lämpliga metoder för sammanvägning av studiernas resultat? Lämpligheten i att lägga samman resultaten från de olika studierna bör säkerställas genom bedömning av de ingående studiernas homogenitet (dvs. Chi-2 test för beräkning av homogenitet, I2). Om heterogenitet finns bör man använda en modell som tar hänsyn till slump effekter (random effects model) och/eller överväga om det ur klinisk synpunkt är lämpligt att slå ihop resultaten.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Har sannolikheten för publikations bias* bedömts? En bedömning av publikations bias bör omfatta en kombination av grafiska hjälpmedel (t.ex. med funnel plot eller andra tester) och/eller statistiska metoder (t.ex. Eggers regressionsanalys).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Är eventuella intressekonflikter angivna? Eventuella sponsorer och bidragsgivare bör tillkännages både i den systematiska översikten och i de ingående studierna.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* SBU:s kommentar: Publikations bias leder till snedvriden publikation t.ex. att positiva resultat publiceras oftare än negativa resultat.

Bilaga 4. ICD 10-koder A00–A09

Följande ICD 10-koder ingår i registerstudien. Fetmarkerat i listan är de diagnoser som bör användas i övervakningen av rotavirusinfektion.

- A00 Kolera
- A01 Tyfoidfieber och paratyfoidfieber
- A02.0 Salmonellaenterit och andra salmonellainfektioner
- A03 Shigellos
- A04.0-4.4 Infektion med Escherichia coli-bakterier
- A04.5 Enterit orsakad av Campylobacter
- A04.6 Enterit orsakad av Yersinia enterocolitica
- A04.7 Enterokolit orsakad av Clostridium difficile
- A04.8 Andra specificerade bakteriella tarminfektioner
- A04.9 Bakteriell tarminfektion, ospecificerad
- A05.0 Matförgiftning orsakad av stafylokokker
- A05.1 Botulism
- A05.2 Matförgiftning orsakad av Clostridium perfringens
- A05.3 Matförgiftning orsakad av Vibrio parahaemolyticus
- A05.4 Matförgiftning orsakad av Bacillus cereus
- A05.8 Andra specificerade matförgiftningar orsakade av bakterier
- A05.9 Matförgiftning orsakad av bakterier, ospecificerad
- A06.0 Amöbainfektioner
- A07.0 Balantidiasis
- A07.1 Giardiasis
- A07.2 Infektion orsakad av Cryptosporidium
- A07.3 Isosporiasis
- A07.8 Andra specificerade tarmsjukdomar orsakade av protozoer
- A07.9 Protozosjukdom i tarmen, ospecificerad
- A08.0 Enterit orsakad av rotavirus**
- A08.1 Akut gastroenteropati orsakad av Norwalk-faktor
- A08.2 Enterit orsakad av adenovirus
- A08.3 Enterit orsakad av annat specificerat virus**
- A08.3A Cocksackievirus-enterit
- A08.3B Echovirus-enterit
- A08.3W Enterit orsakad av annat specificerat virus**
- A08.4 Enterit orsakad av icke specificerat virus**
- A08.5 Andra specificerade tarminfektioner**
- A09.0 Annan och ospecificerad gastroenterit och kolit av infektiös orsak**
- A09.9 Gastroenterit och kolit av icke specificerad orsak**

Bilaga 5. Datakällor

Här beskrivs de datakällor som föreslås användas i övervakningsplanen.

Register	Uppdatering av registerdata	Eftersläpning	Täckningsgrad	Användningsområde
Hälsodataregister				
Nationella vaccinationsregistret	I realtid	-	> 95 %	Vaccinationstäckning
Dödsorsaksregistret	1 gång per år	6 månader	100 %	Mortalitet i AGE och RVGE
Patientregistret	1 gång per år	6 månader	99 %	Sjukdomsepidemiologi
Läkemedelsverkets biverkningssystem (BiSi)	Löpande	15–90 dagar ¹⁹	Uppgift saknas ²⁰	Vaccinsäkerhet
Befolkningsregister SCB				
Register för totalbefolkningen	1 gång per månad	1 månad	100 %	Vaccinationstäckning (nämnardata)
Longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier (LISA)	1 gång varje år	16–18 månader	100 %	Hälsöekonomi
Regionala register				
Regionala laboratoriedata	I realtid	Viss eftersläpning för prover skickade till externt laboratorium	100 %	Mikrobiologisk epidemiologi
Skatteverkets register				
Dödsregistret	1 gång per vecka	1–2 veckor	100 %	Mortalitet AGE och RVGE
Övriga register				
SmiNet	I realtid	-	Uppgift saknas	Sjukdomsepidemiologi under förutsättning att rotavirusinfektion blir en anmälningspliktig sjukdom

¹⁹ Registrering i BiSi görs inom 15 dagar för rapporter med allvarliga reaktioner respektive 90 dagar för rapporter med icke-allvarliga reaktioner. En allvarlig biverkning definieras i det här sammanhanget som en reaktion som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till invalidisering eller medför missbildning.

²⁰ BiSi innehåller rapporter om misstänkta biverkningar som inkommer till Läkemedelsverket från hälso- och sjukvården samt från konsumenter. I och med att innehållet utgörs av spontanrapporter utan uppgift om det faktiska antalet biverkningar som uppstått efter läkemedelsbehandling kan inte någon täckningsgrad beräknas.

Bilaga 6. Sjukdomsborða för rotavirusinfektion hos barn < 5 år (incidens)

Land	Referens	Design	År	Antal rotavirus associerade sjukdomsfall i hemmet per 1 000 barn och år	Antal rotavirus associerade öppenvårdsbesök per 1 000 barn och år	Antal rotavirus associerade sjukhusvårdade per 1 000 barn och år	% rotavirus av sjukhusvårdade barn med akut diarré	Vårddygn per sjukhusvårdad
Sverige	Rinder et al. i Scand J Inf Dis 2014; 46(4): 294-302(39).	Prospektiv multicenterstudie	2007 – 2008	-	-	3,9	41,4	3,0 median
Sverige	Bennet et al. Läkartidningen 2010:48 Vol107:30 40-43(100)	Retrospektiv observationsstudie 1 universitetssjukhus Stockholm (N = 983)	2003 – 2008	-	-	2,6*	-	-
Sverige	Bogdanovic et al. Läkartidningen 2008 105 (16):1178-1180(9)	Retrospektiv registerstudie och journalgranskad studie 1 universitetssjukhus Stockholm (N = 594)	2003 – 2004	-	-	5,0	35	2,0 median
Sverige	Gothefors et al. Läkartidningen 2008:16 Vol.105: 1181-85(37)	Prospektiv multicenterstudie (REVEAL) Västerbotten (N = 254)	2004 – 2005	-	13,7 (akutmottagning)	7,7	62,2	2,5
Sverige	Johansen et al. Acta Paediatr Supp. 1999 (88):20-23 (33)	Reviewstudie Stockholm (N = 1 317)	1993 – 1996	-	-	3,7 (< 4 år)	37,7	2,4

Sverige	Johansen et al. Scan.J.of Inf.Dis 2008;40:9 58-964 (101)	Retrospektiv observationsstudie (N = 984)	1987 – 1997	-	-	-	-	2,0 median hos barn utan komplikationer
Sverige	Uhnoo et al. J Infect, 1986. 13(1): p. 73-89.(32)	Prospektiv sjukhusbaserad studie (N = 144)	1981	-	-	-	52 % (< 15 år)	-
Danmark	Fischer et al. PIDJ 30; 7 July 2011 (41)	Nationell prospektiv multicenterstudie vid 16 av 19 barnkliniker (N = 2 689)	2009 – 2010	-	-	3,8	39	1,9
Danmark	Hoffman et al. Eur.J:Pediatr 2011 170:1535-39 (42)	Prospektiv studie 76 vårdcentraler och 1 sjukhus (N = 419)	2008 – 2009	-	-	-	60,2	-
Norge	Flem et al. Scan.J.of Inf.Dis. 2009;41:7 53-9 (40)	Retrospektiv register (N = 14 973) och prospektiv provtagning, 3 sjukhus (N = 311)	1995 – 2004 resp. 2006 – 2008	Uppskattat till 96 (60–120) fr andra studier	Uppskattat till 24 (15–30) fr andra studier	3,0 (95 % KI 2,6–3,5)	62,9 (prospektiva studien)	1,3 (prospektiva)
Finland	Vesikari et al. Acta Ped 1999 88(426):2 4-30 (43)	Retrospektiv nationell register- och laboratoriestudie	1985 – 1995	-	-	3,0	54	3,3–2,3
Finland	Leino T et al. Vaccine 2012. 31(1): p. 176-82 (44)	Retrospektiv nationell registerstudie (N = 26 313)	1999 – 2005	-	1,5 enbart akutmottagning sjukhus	3,0	25,1	3,3 (< 1 år)
Belgien, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Sverige, Storbritannien	Van Damme et al. JID 2007;195: S4-16 (31)	Prospektiv multicenterobservationsstudie i 7 EU-länder (N = 2 846)	2004 – 2005	-	1,9–26,5 akutmottagning 0,6-41,8 primärvård	2,9–9,9	53,1–68,8	2,5–5,0

Belgien	Bilke et al. Eur J Pediatr 2008 167:140 9-19 (49)	Retrospektiv registerstudie (N = 5 600)	2000–2005	-	-	6,8 (< 7 år)	21	-
England	Harris et al. Vaccine 2007 (25):39 62-3979 (47)	Retrospektiv nationella öppen- och slutenvårdsregister, lab. rapportering (N = 139 728)	1995–2004	11,8 NHS direct calls	9,3 (20 % RV-pos) akutmottagning 28–44 (25 % RV-pos) primärvård	4,5	45	-
England	Morgan et al. Curr Med Res Opin 2010 (26):24 49-55 (102)	Retrospektiv nationell registerstudie (N = 32 126)	2001–2008	-	-	0,8	-	2,0
Tjeckien, Tyskland, Italien, Polen, Spanien	Diez-Domingo J et al. Eur J Pediatr 2011 (170):2 13-22 (45)	Prospektiv multicenterstudie inom primärvård (N = 3 812)	2005–2007	-	8,6–19,5 (15 % RV-pos)	-	-	-
Tyskland	Koch et al. Ped Inf Dis J 2011(30):112-117 (103)	RV nationella övervakningsdata (N = 316 874)	2001–2008	-	-	5,1	70	3,0 (< 2år)
Österrike Tyskland, Schweiz	Fruhwith et al. Pediatr Inf Dis J 2001, 8(20):78 4-791 (104)	Prospektiv populationsbaserad 3 länder: 10 sjukhus och 30 pediatrika mottagnin-gar (N = 2 705)	1997–1998	-	-	8,4 18 18	-	-
Frankrike	Fourquet et al. Arch de Pediatrie 2003 (10):861-868 (105)	Retrospektiv registerstudie nationell (N = 51 125)	1997	-	-	-	6,0	43 3,8

Frankrike	Forster et al.	Prospektiv multicenterstudie (N = 3 734)	2005–2006	-	-	-	56,2	4,0 median
Tyskland	Pediatrics							
Italien	2009;12							
Spanien, UK	3:e393-400 (10)							
Spanien	Gil et al. Vaccine 2004 (22): 2221-2225 (106)	Retrospektiv register- och laboratoriestudie (N = 32 541)	1999–2000	-	-	1,0	14	3,0
Rumänien	Anca et al. Germs 2014 (4)2: 30-40 (107)	Prospektiv multicenterstudie (N = 1 212)	2008–2009	-	36,2 % av akutmottagningsbesök pga AGE	-	51,7	6,0

*Mikrobiologiskt verifierade diagnoser, vilket innebär att minimifrekvens och sann incidens ligger högre.

Bilaga 7. Effektivitetsstudier av rotavirusvaccin

Land	Referens	Design	Vaccin och år för rotavirusvaccins införande	Studie-år	Studie-population	Vaccinationstäckning	Utfall	Sammanfattande resultat efter vaccintrodduktion
Finland	Leino T et al. Vaccine 31 (2012) 176-182 (44)	Nationella register	RV5 Sept 2009	1999–2005 jfr 2010	Barn < 5 år	Uppskattad till 95 %	RVGE och AGE i sjukhusvård och öppenvård på sjukhus	80,3 % minskad incidens av sjukhusvård för RVGE bland barn < 1 år och 53,9 % för AGE. 79,8 % minskad incidens för öppenvård på sjukhus för RVGE bland barn < 1 år och 12,5 % för all AGE
Belgien	Braekman BMJ 2012;345:e4752 (58)	Fall-kontrollstudie N = 215–276	RV1 nov 2006 och RV5 fr juni 2007	Feb 2008–jun 2010	Barn < 31 mån	48 % av fallen och 91 % av kontroller fått minst 1 dos. 92 % av alla RV-doser var RV1	Sjukhusvård RVGE	VE mot sjukhusvård (2 doser) 90 % (81–95 %) VE 85 % mot G2P(4) och 95 % mot G1P(8)
Belgien	Hanquet et al. Vaccine 2011;29:4 698-4703 (108)	Aktiv sentinell laboratorieövervaknings-system varav 74 % sjukhus-baserade	RV1 nov 2006 och RV5 fr juni 2007	2005–2006 jfr 2008–2009	Barn < 1 år	88 % 2007 och 90 % 2009	Positiva rotavirusprov rapporterade	80,1 % (79–81 %) minskning av rotaviruspositiva laboratorierapporter för barn < 1 år 2008 jfr 2005–2006
Österrike	Paulke-Korinek Vaccine 2013;31:2 686-2691 (59)	Sjukhus-baserat övervaknings-system 1/3 av pediatriiska sjukhus-bäddar	Aug 2007 RV5/RV1	2001–2005 jfr 2010 och 2011	Barn < 15 år	78 % 2010 och 84 % 2011	Sjukhusvård pga RVGE /100 000	74 % (2010) och 73 % (2011) minskning i incidence rate jfr 2001–2005 för barn < 5 år, resp 84 % och 81 % för barn < 1 år Bibehållet skydd efter vaccination upp till 3 år efteråt

Österrike	Paulke-Korinek et al. Vaccine 2011;29:2791-2796 (70)	Sjukhusbaserat övervakningssystem 1/3 av pediatrika sjukhusbäddar	Aug 2007 RV5/RV1	2001–2005 jfr 2008 och 2009	Barn < 15 år	74 % 2009	Sjukhusvård pga RVGE/100 000	79 % minskad incidens av sjukhusvård RVGE för barn < 1 år 2009 Flockeffekt i alla ovaccinerade åldrar barn < 5 år från 20–47 % minskad incidens
Frankrike	Gagneur et al. Vaccine 2011;29:3753-3759 (109)	Prospektiv populationsbaserad kohortstudie i Brest och 7 förorter. Alla barn födda feb 2007–dec 2008	RV5 maj 2007	Säsong 2007–2008 och 2008–2009	Barn < 5 år	47 % fullvaccinerade 85 % spädbarn fick minst 1 dos	Sjukhusvård pga RVGE. VE vaccinerade < 2 år jfr ej vaccinerade i barn 2–4 år i kohorten	VE 98 % (95 % KI: 83–100) vaccinerade/ej vaccinerade < 2 år Nästan 50 % minskning av antal RVGE sjukhusvårdade barn < 2 år observerad vs förväntad 2008/2009 i modelleringsdata 2003–2009
Tyskland	Uhlir et al. Ped Inf Dis J 2011;30(12):244-247 (110)	RV övervakningsdata nationellt	2006 RV5 och 2007 RV1 5 av 16 stater i barnvaccinationsschemat	2006–2010	Barn < 2 år	3 % 2007 till 26 % 2010 < 1 år med stor variation mellan stater. 58 % i 5 stater och 20 % i 11 stater	RVGE anmälningar	66 % korrelation mellan vaccinationstäckning och minskning i RVGE-anmälningar. Linjär regressionsanalys visade 79 % av variationen i RV-anmälning kan förklaras av vaccinationstäckning
Australien	Pendleton et al. Hum Vacc & Imm 2013;9(8):1617-1625 (61)	Nationellt register I tre stater	RV1 juli 2007	1998–2006 jfr 2007–2009	Barn < 5 år	83,8 % 2007 och 82,3 % 2008	RVGE sjukhusvård	45, 79 resp 88 % minskning i incidens sjukhusvård för RVGE i tre stater 2008–2009 jfr baslinje
Australien	Dey et al. MJA 2012;197(8):453-457 (60)	Nationellt register	RV5 och RV1 juli 2007	Juli 2001–juni 2010	Barn < 5 år	85 % fullvaccinerade	RVGE och AGE sjukhusvård	71 % minskad incidens sjukhusvård barn < 5 år med RVGE år 2009/10 jfr 2001–2006 och 86 % minskning < 1 år 38 % minskning non-rotavirus AGE < 5 år 49 % minskning RVGE 5–< 19 år tydande på flockeffekt men liten ökning o äldre åldersgrupper 20–> 65 år

Australien	Buttery et al. Ped Inf Dis J 2011;30(1):S25-29 (111)	Registerstudie tre stater (2 RV%, 1 RV1) inkl laboratorie data	RV5 och RV1 juli 2007	2001-2006 jfr 2007-2009	Barn < 5 år	87 % minst 1 dos 84 % fullvaccinerade 2008	RVGE sjukhusvård	68 % minskad sjukhusvård RVGE < 1 år 87 % minskad nosokomial RVGE % rotaviruspositiva test för AGE var 41-58 % i baslinjen och 17-24 % postvaccinationsår
Australien	Clarke et al. Vaccine 2011;29:4663-4667 (62)	Registerstudie södra Australien	RV5 juli 2007	2005-2007 jfr 2008-2010	Barn < 6 år	82 % fullvaccinerade 2008	RVGE och AGE sjukhusvård	83 % minskad RVGE och 48 % minskad AGE sjukhusvård barn < 6 år, 90 % resp. 57 % för barn < 2 år Flockeffekt i ovaccinerade 5-åringar 83 resp. 45 % RVGE och AGE % rotaviruspositiva AGE minskade 22-4 % för < 1 år och 29-7 % för 2-åringar.
Australien	Field et al. Pediatrics 2010; 126(3):e505-512 (73)	Registerstudie, Queensland N = 63 000 i födelsekohorten, 4,4 milj befolkning	RV5 juli 2007	2000-2006 jfr 2007-2008	Barn 0- < 5 år men även alla åldrar	89,5 % minst 1 dos 73,1 % tre doser	RVGE och icke-rota AGE sjukhusvård	VE 93,9 % (83-98 %) RVGE VE 63,9 % (52-72 %) icke-rota AGE Även flockeffekt i åldrar upp till 20 år
USA	Payne et al. Clin Infect Dis 2013 Jul;57(1):13-20 (69)	Prospektiv sjukhusbaserad övervakning 7 sjukhus Fallkontroll RV-pos vs RV-neg	RV5 2006 RV1 2008	Nov-jun 2008-2009 och 2010-2011	Barn < 5 år	Beskrivs ej	AGE sjukhusvård och akutmottagning	RV5 VE 81 resp. 86 % för akutmottagning resp. sjukhusvård, motsvarande RV1 var 78 % för akutmottagning men för låg power för mäta sjukhusvård Ingen minskad immunitet först 4 år efter RV5 och 2 år efter RV1
USA	Lopman et al. JID 2011;204:980-986 (65)	Nationell registerstudie Time series analysis	RV5 2006 RV1 2008	2000-2006 jfr 2008	Alla åldrar	Beskrivs ej	AGE och RVGE sjukhusvård	0-4 år 78 % minskad incidens av RVGE, 39 % AGE 5-14 år 79 % minskad incidens av RVGE, 29 % AGE 15-24 år 65 % minskad incidens av RVGE, 8 % AGE

USA	Desai et al. CID 2012;55(4):e28-e34 (63)	Nationell representativ registerstudie Täckande 81–96 % av födelsekohort fr 29–44 stater	RV5 2006 RV1 2008	2000–2009	Barn < 5 år	Beskrivs ej	AGE och RVGE sjukhusvård	33 % minskad incidens AGE och 62 % minskning för RVGE år 2009 jfr 2000–2006
USA	Payne et al. CID 2011;53:245-253 (64)	Prospektiv sjukhusbaserad övervakning 3 USA län inkl. laboratorie data. Kontrollgrupp ARI patienter	RV5 2006 RV1 2008	2006–2009	Barn < 3 år	77 % för barn 6–11 mån 46 % 12–23 mån	RVGE sjukhusvård	87 % minskad incidens av sjukhusvård 6–11 mån 96 % minskad incidens av sjukhusvård 12–23 mån 92 % minskad incidens av sjukhusvård 24–35 mån % rotapositiva AGE minskade fr 51–52 % (2006–2007) till 6 och 26 % (2008–2009)
USA	Wang et al. Pediatrics 2010;125(2):208-213 (68)	Nationell registerstudie 2 kohorter RV5 resp. DTaP jämfördes	RV5 2006 RV1 2008	jan 2007–maj 2008	Spädbarn som fått RV5 eller enbart DTaP < 10 mån feb 2006–sept 2007 och 3 doser före maj 2008	Beskrivs ej	RVGE och AGE sjukhusvård, akutmottagning och primärvård	VE 100 % (95 % KI 87–100 %) för RVGE sjukhusvård och akutmottagningsbesök VE 96 % (95 % KI 76–100) för RVGE i öppenvård VE 59 % (46–69 %) för AGE sjukhusvård eller akutmottagningsbesök VE 27 % (95 % KI 22–33 %) för AGE i öppenvård
USA	Bégué et al. Pediatrics 2010;126:41-45 (112)	Prospektiv övervakning N = 16 000 barn	RV5 2006	2004–2006 jfr 2007–2009	Barn < 5 år	11 % 2006–2007 ≥1 dos RV5 40 % 2007–2008, 45 % 2008–2009	RVGE och AGE sjukhusvård, akutmottagning och primärvård	23 % minskad AGE i primärvård 2004–2005 jfr 2007–2009 50 % minskad AGE sjukhusvård

USA	Cortese et al. Ped Inf Dis J 2010;29(6): 489-494 (66)	Registerstudie 4 US regioner	RV5 2006 RV1 2008	2003–2006 jfr 2007–2008	Barn < 5 år	57 % i barn < 1 år med minst 1 dos 2007–2008	RVGE och AGE sjukhusvård, öppenvård sbesök och primärvård	81 % (77–84 %) minskad RVGE sjukhusvårdade barn < 1 år (helår) 30 % (24–39 %) minskad AGE sjukhusvårdade barn < 1 år (helår) Öppenvård: 19 % minskad på sjukhus och 12 % minskad i primärvård
USA	Tate et al. Pediatrics 2009;124: 465-471 (67)	Laboratorierapportering 70 laboratorier	RV5 2006 RV1 2008	2000–2008	Alla åldrar	Beskrivs ej	Antal pos. laboratorie rapporter för rotavirus	Debut och topp av rotavirusäsongen försköts 15 resp. 8 veckor 2007–08 jfr 2000–06 67 % minskat antal och 69 % minskad andel rotaviruspositiva test
Brasilien	Ikeda do Carmo et al. Plos med 2011;8(4): e1001024 (113)	Nationell registerstudie Time trend analysis N = 3 milj i födelsekohort	RV1 april 2006	2002–2005 jfr 2007–2009	Barn < 5 år	82,3 % 2008 och 84,3 % 2009 < 1 år	Mortalitet och sjukhusvård för AGE	22 % (6–44 %) minskad mortalitet och 17 % (5–27 %) minskad sjukhusvård för AGE/100 000 analys "expected/observed"
Brasilien	Gurgel et al. Trop Med & Int Health 2011;16(9):1180-1184 (114)	Nationell övervakningsdata Linjär regression 2002–2005 vs 2006–2009	RV1 mars 2006	2002–2008	Barn < 5 år	45,3 % 2006 och 84,3 % 2009	AGE mortalitet och sjukhusvård	35,6 % minskad sjukhusvård barn < 1 år och 12,3 % barn 1–4 år 54,5 % minskad mortalitet < 1 år och 32,9 % 1–4 år
Brasilien	Lanzieri et al. Ped Inf Dis j 2010;29: 673-675 (115)	Nationella registerdata	RV1 mars 2006	1998–2005 jfr 2006 och 2007	Barn < 5 år	46,5 % 2006 och 78,3 % 2007	AGE sjukhusvård	25,8 % och 48,2 % minskad sjukhusvård AGE för barn < 1 år 2006 resp. 2007 jfr 1998–2005.
Mexiko	Quintanar et al. Ped Inf Dis j 2011;30(1): 11-15 (116)	Nationella registerdata	RV1 maj 2007	2003–2006 jfr 2008 och 2009	Barn < 5 år	74 % 1 dos 2008 och 89 % 2009	AGE sjukhusvård	11 % minskad incidens sjukhusvård 2008 och 40 % 2009 barn < 5 år 25 % 2008 och 52 % minskning 2009 barn < 1 år

Nicaragua	Patel et al. Pediatrics 2012;130(2):365-372 (117)	Fall-kontroll-studie 4 sjukhus aktiv övervakning prospektivt inkl. laboratorie data RV. Kontroller var ej diarréfall på sjukhus och åldersmatchade friska barn	RV5 2006	2007–2010	Barn > 6 mån och födda efter 2006	26 % 2007, 74 % 2008, 77 % 2009, 79 % 2010	VE sjukhusvård och akutmottagning	64 % (95 % KI 43–78) minskad risk för rotavirus sjukhusvård vaccinerad vs ej vaccinerad för barn > 6–11 mån 70 % minskad risk för allvarlig diarrésjukdom för barn > 6–11 mån 2007–2010
Panama	Bayard Int J Inf Dis 2012;16:94-98 (118)	5 sentinell-sjukhus	Mars 2006	2000–2008	Barn < 5 år	30 % 2006 62 % 2007 och 71 % 2008	Mortalitet och sjukhusvård AGE	50 % minskad AGE mortalitet och 30 % minskad AGE sjukhusvård barn < 5 år jfr 2000-2005

Bilaga 8. Invagination efter rotavirusvaccination

Land	Referens	Design	Studieperiod Antal fall av invagination	Vaccin	Observations period	RR (95 % KI) *signifikant NS=icke signifikant	AR Extra fall/ 100 000 vaccina- tioner (95 % KI)	Kommentar
USA	Yih et al. NEJM 2014 (119)	Retro- spektiv kohort studie och self- controlle d risk- interval design (SCRI meto- den)	2004–2011 N=124 konfirmerade fall på 1 277 och 556 doser RV5 och 103 098 doser RV1 givna	RV1 och RV5	7 resp 21 dagar	RV 5 dos 1 (7 dagar) 9,1 (2,2–38,6) RV 5 dos 1 (21 dagar) 4,2 (4,1–16,0) RV 1 dos 2 21 dagar 5,1 (1,6–16,4)	RV5 dos 1 (7 dagar) 1,1 (0,3–2,7) RV5 dos 1 (21 dagar) 1,5 (0,2– 3,2) RV1 dos 2 (21 dagar) i kohort studien 7,3 (0,8–22,5)	RV5 ingen riskökning efter dos 2 eller 3 RV1 dos 1-2 ingen riskökning i SCRI studien men otillräcklig styrka pga för få fall
USA	Weintraub et al NEJM 2014 (120)	Prospekt ive kohort studie i Vaccine Safety Datalink projektet	2008–2013 N=6 efter RV1 per 207 955 doser givna N=8 efter RV5 per 1 301 810 doser givna	RV1 och RV5	7 dagar	RV1 2 doser 8,4* RV5 3 doser NS	RV 1 efter 2 doser 5,3 RV 5 NS	Signifikant kluster av invagnationsfall 3–6 dagar efter RV1, ingen motsvarande ansamling av fall efter RV5.
USA	Haber et al. Pediatrics 2013 Jun (6):1042-9 (121)	VAERS register- studie	2006–2012 N=584	RV5	0–2 vs 3–6 dagar efter vaccina- tion	DRR 3,75 (1,9–7,39) jämförde dag 3–6 med dag 0–2 efter vaccination	0,8 (0,04– 1,62) efter första dosen	Klustring av fall 3– 6 dagar efter dos 1.
USA	Shui et al. JAMA 2012 307(6):59 8-604 (122)	Kohort studie i Vaccine Safety Datalink projektet	2006–2010 N=56	RV5	7 resp 30 dagar	NS	NS	Ingen signifikant ökning av incidens invagination bland vaccinerade jfr incidens bland ovaccinerade
USA	Geier et al Med Sci Monit. 2012;18(2) :PH12-17 (123)	VAERS register- studie	2006–2010 N=555	RV5	Dag 0-2 vs 3-7 dagar	2,7 (2,4–3,0) jämförde dag 3-7 med dag 0-2	-	Enbart registerdata – ingen verifikation av diagnosen

USA	Yen et al. JID 2012;206(1 Jul): 41-47 (124)	Register studie sjukhusvård 26 stater	2000–2005 vs 2007–2009 N=10836	RV5 och RV1	-	Barn 8-11 veckor 2000-2005 jfr med: 2007 1,64(1,08–2,5) 2008 1,76 (1,17–2,65) 2009 1,59 (1,04–2,44)	-	Ingen skillnad i RR sjukhusvård för invagination när man räknade ålder 0–32 veckor totalt
Australien	Carlin et al CID 2013;57:1427-1434 (125)	Nationell registerstudie samt aktiv övervakning	2007–2010 N=306	RV5 och RV1	7 dagar	RV1 dos 1 6,8 (2,4–19) RV5 dos 1 9,9 (3,7–26,4)	-	I registerdata – ingen verifikation av diagnosen
Australien	Quinn et al. PIDJ 2014;33(9):959-965 (125)	Retrospektiv kohort studie med journalgranskning för diagnosverifikation	2007–2010 N=179 varav 110 med Brighton 1 kriterier	RV1	1-7 och 8-21 dagar	Dos 1 1-7 dagar 11,1(2,6–48)	-	Beräknat på Brighton nivå 1 falldefinition.
Australien	Buttery et al. Vaccine 2011 (29):3061-3066 (126)	Två system av aktiv övervakning	2007–2008 vs 2000–2006 N=92	RV5 och RV1	7 och 21 dagar	1-7 dagar dos 1: RV 5 5,3 (1,1–15,4) RV1 3,5 (0,7–10,1) 1-21 dagar dos 1: RV 5 3,5 (1,3–7,6) RV1 1,5 (0,4–3,9)	-	Ingen riskökning totalt i åldern 1–9 mån av fullvaccinerade barn
Österrike	Paule-Korinek Vaccine 2013 31(24):2686-91 (59)	Sjukhus baserad aktiv övervakning	2001–2005 vs 2010–2011 N=0	RV5 and RV1		-	-	Inga fall av invagination efter rotavirusvaccination rapporterats

Mexiko och Brasilien	Patel et al. NEJM 2011 (127)364(24): 2284-2292	Aktiv övervakning av 69 sjukhus Fallkontroll och fallserie design	2008–2010 N=615 fall och 2050 kontroller	RV1	1-7 dagar	Mexiko dos 1 OR 5,8 (2,6–13) Brasilien dos 1 icke signifikant men OR 1,9–2,6	Mexiko 1 per 51 000 Brasilien 1 per 68 000
Mexico, Brasilien, USA och Australien	Rosillon et al. PIDJ 15 april 2015	Meta-analys av 5 studier post-licence med konfirmerade fall av invagination		RV 5 och RV1	7 dagar	RV 1 dos 1 5.4 (3.9–7.4), 3 studier RV5 dos 1 5.5 (3.3–9.3), 3 studier RV 1 dos 2 1.8 (1.3–2.5), 4 studier RV5 dos 2 1.7 (1.1–2.6), 3 studier	-

Bilaga 9. Genotypsdistributionen i världen

Världsdel/land	Referens	Design	År	Antal prov	De fem vanligaste genotyperna (%)	Ovanliga genotyper (%)	Mixade genotyper (%)/ otypbara genotyper (%)	Kommentarer
Europa/15 länder; Belgien, Bulgarien, Danmark, Finland, Frankrike, Grekland, Italien, Litauen, Nederländerna, Rumänien, Tyskland, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige och Ungern	Iturriza-Gomara, M. et al. Epidemiol Infect. 2011 Jun;139(6):895-909. (96)	Övervakning (Nationell introduktion av vaccinen i Belgien 2007, Finland 2009, Storbritannien och Tyskland 2013)	2006–2009	19 140	89,4 % G1P[8] mest prevalent (48,4 %)	3,1 %	4,2 % mixade och 3,3 % delvis otypbara genotyper.	Stor variation av vilken/vilka genotyper som dominerar i olika länder under olika säsonger. Ovanliga genotyper bl.a. G1P[4], G2P[8], G8P[4], G12P[6] och G12P[8].
Europa/Albanien, Bulgarien, Kroatien, Slovenien och Tjeckien	Tcheremnaskaia, O. et al. J Clin Microbiol. 2007 Jul;45(7):2197-204. (128)	Övervakning	2004–2006	1 528	Totalt 66,1 %, (varierade 50–82,6 %) G1P[8] mest prevalent (32,1 %)	9 %	6,4 % mixade och 17,7 % delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Prevalens av olika genotyper skiljer mellan de olika länderna. Ovanliga genotyper G1P[4], G2P[8], G4P[4], G9P[4], G8P[8], G10P[6], G10P[8] och G10P[9].
Europa/Belgien	Zeller, M. et al. Vaccine. 2010 Nov 3;28(47):7507-13. (129)	Övervakning (Nationell introduktion av vaccinen 2007)	2005–2009 (1999–2009)	1 528	Säsong 2005/2006 (pre-vaccination) var G1 mest prevalent (73 %). 2006/2007 (efter intr. Rotarix) var G2 mest prevalent (31,5 %). 2007/2008 (efter intr. RotaTeq) var G1 mest prevalent (44,4 %). 2008/2009 var G2 mest prevalent (38,5 %). 2007/2008 resp. 2008/2009			Övervakning före och efter introduktion av vaccinen. Säsong 2007/2008 kom G12 tillbaka efter att ha påvisats för första gången 2003/2004. Ovanliga genotyper G6P[4], G6P[8] och G9P[4].

typades även
P; P[8] mest
prevalent
(61,8 % resp.
59 %).

Europa/Bulgarien	Mladenova, Z. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 May;29(5):555-62. (130)	Övervakning	2005–2008	912	83,7 %. G9P[8] mest prevalent (32 %).	2,3 %	6,8 % mixade och 7,6 % delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Variation av vilken/vilka genotyper som dominerar under olika säsonger. Ovanliga genotyper G1P[4], G2P[8], G4P[4], G9P[4], G8P[4], G9P[9] och G12P[8].
Europa/Finland	Rasanen, S. et al. Scand J Infect Dis. 2011 Jan;43(1):58-63. (86)	Övervakning (Nationell introduktion av vaccin 2009)	2006–2008	421	95,7 %. G1P[8] mest prevalent (62,9 %).	0,2 %	1,9 % mixade och 1,9 % delvis otypbara genotyper.	36 prov var från barn som utvecklat RVGE efter vaccination med RotaTeq resp. Rotarix. Rotarix vaccintyp G1P[8] påvisades i 3 av fallen och G1P[8] vildtyp i 4 av fallen. Ett prov innehöll G3P[NT*].
Europa/Frankrike	de Rougemont, A. et al. Pediatr Infect Dis J. 2011 Feb;30(2):118-24. (131)	Övervakning	2006–2009	1 947	95,5 %. G1P[8] mest prevalent (59,2 %).	1,6 %	3 % mixade genotyper.	Ovanliga genotyper bl.a. G12P[8], G8P[6], G2P[8], G2P[6] och G4P[4].
Europa/Grekland	Koukou, D. et al. J Med Virol. 2011 Jan;83(1):165-9. (132)	Övervakning	2007–2008	117	99 %. G1P[8] mest prevalent (49 %).	1 %		En G8P[14].
Europa/Italien	Ruggeri, F. et al. J Med Virol. 2011 Sep;83(9):1657-68. (133)	Övervakning	2006–2009	2 645	89,1 %, G1P[8] mest prevalent (44,9 %).	2 %	7,6 % mixade och 1,4 % otypbara genotyper.	Variation mellan olika regioner i landet. Ovanliga genotyper bl.a. G1P[4], G2P[8], G9P[4], G3P[6] och G10P[8].

Europa/Norge	Vainio, K. et al. J Med Virol. 2009 Oct;81(10):1839-44. (50)	Övervakning (Nationell introduktion av vaccin hösten 2014)	2006–2008	219	89 % av G-typerna. G1 mest prevalent (53 %). 87,2 % av P-typerna. P[8] mest prevalent (85,8 %).	0,5 %	1,8 % mixade genotyper och 8,7 % resp. 12,8 % otypbara G- och P-typer.	Prevalens av olika genotyper skiljer mellan olika regioner. Ovanliga genotyper (G12).
Europa/Portugal	Rodrigues, F. et al. J Clin Virol. 2013 Feb;56(2):129-34. (134)	Övervakning	2006–2010	574	Runt 95 % alla säsonger utom 2007 (84 %). G9P[8] mest prevalent 2006 och 2010 (89 % resp. 55 %), G2P[4] 2007 (27 %), G3P[8] 2008 (43 %) och G1P[8] 2009 (66 %).	Runt 5 % resp. 16 % (2007)	.	Ovanliga genotyper bl.a. G1P[4], G1P[6], G2P[8], G4P[6] och G9P[6].
Europa/Schweiz	Lacroix, L. et al. Eur J Pediatr. 2010 Mar;169(3):319-25(135).	Övervakning	2006–2007	113	67,3 %, G1P[8] mest prevalent (52,2 %).	13,2 %	19,5 % otypbara genotyper.	4,4 % G2P[8] och G4P[4]. 8,8 % andra ovanliga genotyper, ej specificerade.
Europa/Slovenien	Steyer, A. et al. J Gen Virol. 2008 Jul;89(Pt 7):1690-8 (136).	Övervakning	2004–2005	241	97,5 %, G1P[8] mest prevalent (60,6 %)	2 %	0,8 % mixade genotyper.	G3P[6]-stam hittades simultant i ett prov från gris, kan tyda på zoonotisk transmission. Ovanliga genotyper G3P[6], G8P[8] och G12P[8].
Europa/Spanien	Sanchez-Fauquier, A. et al. J Clin Virol. 2011 Dec;52(4):353-8. (137)	Övervakning	2006–2008	821	88,9 % av G-typade, G1 mest prevalent (49,8 %). 88,6 % av P-typade, P[8] mest prevalent (87,6 %).	1,4 % ovanliga G- resp. 0,7 % P-typer.	5,2 % mixade genotyper och 5,8 % resp. 9,4 % otypbara G- och P-typer.	G9 var mest prevalent under 2006/2007 och G1 under 2007/2008. Ovanliga G-typer (G6, G8 och G12) och P-typer (P[6]).
Europa/Tyskland	Mas Marques, A. et al. Arch Virol. 2007;152(9):1743-9 (138)	Övervakning (Nationell introduktion av vaccin 2013)	2005–2006	802	92,8 %. G1P[8] mest prevalent (45,8 %)	3,6 %	3,2 % delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Första rapporterna om G10P[6] och G10P[8] i Tyskland. Ovanliga genotyper bl.a. G1P[6], G2P[8], G9P[6], G10P[6] och G9P[8].

Europa och Asien/Ukraina, Georgien och Tadjikistan	Mirzayeva, R. et al. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S203-14. (139)	Översikt/ Övervakning (Nationell introduktion av vaccin i Georgien 2013)	2007	323	88 %. G1P[8] mest prevalent (32 %)	3,1 %	6,5 % mixade genotyper.	Ovanliga genotyper G4P[4], G1P[4], G10P[6], G12P[6] och G12P[8].
Europa/Ungern	Laszlo, B. et al. J Clin Virol. 2012 Oct;55(2):140-6. (140)	Övervakning	2007–2011	2 380	90,8 %. G1P[8] mest prevalent (44,9 %)	4,1 %	1,6 % mixade och 3,5 % delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Variation av vilken/vilka genotyper som dominerar under olika säsonger. Ovanliga genotyper G1P[4], G2P[8], G3P[9], G4P[6], G12P[6] och G12P[8].
Nordamerika och Sydamerika/ Costa Rica, Dominikanska Republiken, Mexico, Nicaragua och Panama, respektive Argentina, Bolivia, Brasilien, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay och Peru	Linhares, A. C. et al. Rev. Med. Virol. 2011; 21: 89–109. (141)	Systematisk översikt (Nationell introduktion av vaccin i Dominikanska Republiken 2012, Mexico 2007, Nicaragua och Panama 2006)	1990–2009	174 951	41 %. G1P[8] mest prevalent (17,9 %). P[8] mest prevalent (56,2 %) resp. G1 (34,2 %)	11,1 %	10,7 % mixade, 28,3 % delvis och 8,5 % fullständigt otypbara genotyper.	Siffrorna inkluderar både Nordamerika och Sydamerika. Ovanliga genotyper bl.a. G1P[3], G1P[6], G3P[3], G4P[6], G9P[6] och G12P[9].
Nordamerika/ Kanada	McDermid, A. et al. BMC Infect Dis. 2012 Nov 15;12:306 (142).	Övervakning	2007–2010	271	94,8 %. G1P[8] mest prevalent (64,2 %)	0,7 %	4,4 % mixade genotyper.	Ovanlig genotyp G9P[4].
Nordamerika/ USA	Hull, J. et al. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jan;30(1 Suppl):S42-7 (83).	Övervakning (Nationell introduktion av vaccin 2006)	2005–2008	623 fullständ. typade	77,5 %. G1P[8] mest prevalent (47,7 %)	9,1 %	13,3 % mixade och delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Säsong 2007/2008 registrerades en signifikant ökning av medelåldern hos barn < 3 år som insjuknade i RV. Ovanliga genotyper G1P[6], G1P[4], G2P[6], G2P[8], G3P[9], G4P[6], G12P[8] och G12P[6].
Nordamerika/ USA	Gentsch, J. R. et al. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S99-S105 (143).	Övervakning (Nationell introduktion av vaccin 2006)	1996–2005	3 159	93,8 %. G1P[8] mest prevalent (78,5 %)	2,4 %	3,8 % mixade och delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Ovanliga genotyper G9P[6], G1P[6], G3P[9], G12P[6], G6P[9].

Sydamerika/ Argentina	Stupka, J. A. et al. J Clin Virol. 2012 Jun;54(2): 162-7. (144)	Över- vakning	2008– 2009	544	71,3 %. G3P[8] mest prevalent (39 %)	24,8 %	1,3 % mixade och 2,5 % delvis/ fullständigt otypbara genotyper.	Skillnad i prevalens mellan 2006/2007 och 2008/2009. Ovanlig genotyp G12P[8].
Sydamerika och Nordamerika/ Argentina, Bolivia, Brasilien, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay och Peru respektive Costa Rica, Dominikanska Republiken, Mexico, Nicaragua och Panama	Linhares, A. C. et al. Rev. Med. Virol. 2011; 21: 89–109 (141).	Systema- tisk översikt (Nationell introduktion av vaccin i Bolivia 2008, Brasilien 2006, Colombia 2009, Ecuador 2007, Paraguay och Peru 2009)	1990– 2009	174 951	41 %. G1P[8] mest prevalent (17,9 %). P[8] mest prevalent (56,2 %) resp. G1 (34,2 %).	11,1 %	10,7 % mixade, 28,3 % delvis och 8,5 % fullständigt otypbara genotyper.	Siffrorna inkluderar både Nordamerika och Sydamerika. Ovanliga genotyper bl.a. G1P[3], G1P[6], G3P[3], G4P[6], G9P[6] och G12P[9].
Sydamerika/ Argentina	Stupka, J. A. et al. Infect Genet Evol. 2009 Dec;9(6):1 225-31.(145)	Över- vakning	2006– 2007	464	85,6 %. G9P[8] mest prevalent (54,1 %)	0,6 %	13,8 % delvis/full- ständigt otypbara genotyper.	Skillnad i prevalens mellan 2006/2007 och 2008/2009. Ovanliga genotyper G9P[4] och G4P[6].
Sydamerika/ Brasilien	Carvalho-Costa, F. A. et al. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jan;30(1 Suppl):S35 -41.(146)	Över- vakning (Nationell introduktion vaccin 2006)	2005– 2009	1 242	84,1 %. G2P[4]/PNT*] mest prevalenta (47,3 %)	1,1 %	3,8 % mixade och 9,4 % otypbara genotyper.	Prevalensen av de olika genotyperna varierade från år till år. 1,6 % genotyper med GNT* i kombination med P[4], P[6] och P[8].
Sydamerika/ Brasilien	Leite, J. P. et al. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2008 Dec;103(8):745-53.(147)	Översikt (Nationell introduktion vaccin 2006)	1982– 2007	1982– 2005: 2 492. 2006– 2007: 199 efter intro- duk- tion av vaccin	1982–2005 82 %. G1P[8]/P[NT*] mest prevalenta (43 %) 2006–2007 91 %. G2P[4]/P[NT*] mest prevalenta (74 %)	1982– 2005: 11 %.	1982–2005: 7 % mixade genotyper. 2006–2007: Totalt 8 % mixade och ovanliga genotyper.	Det var en markant ökning av G2P[4] 2006/2007, både i länder som introducerat vaccin och i länder som inte gjort det. 1982–2005: 4 % G5P[8]/[NT*] och 7 % andra ovanliga genotyper (inkl. G8, G10, G12).

Sydamerika/ Brasilien	Gurgel, R. Q. et al. J Clin Virol. 2008 Sep;43(1): 1-8. (148)	Översikt (Nationell introduktion vaccin 2006)	1986–2006	1 561 fullständigt typade	78 %. G1P[8] mest prevalent (43 %)	13 %	2 % mixade och 7 % delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Efter 2000 representerade G1P[8] och G9P[8] 75 % av alla genotyper. Ovanliga genotyper bl.a. G2P[6], G5P[8], G2P[8], G1P[6], G3P[4] och G1P[4].
Sydamerika/ Ecuador	Naranjo, A. et al. J Med Virol. 2008 Jun;80(6): 1106-11.(149)	Övervakning (Nationell introduktion vaccin 2007)	2006	269	62,8 %. G9P[8] mest prevalent (38,3 %)	4 %	8,2 % mixade och 12,3 % delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Ovanliga genotyper G11P[8], G9P[4], G4P[6] och G1P[6]. Hos 12,7 % av genotyperna var G alternativt P ej typad.
Oceanien/ Australien	Kirkwood, C. D. et al. Commun Dis Intell. 2011 Dec;35(4): 281-7.(85)	Övervakning (Nationell introduktion vaccin 2007)	2010–2011	551	95 %. G2P[4] mest prevalent (51 %)	3 %	2 % mixade och 1 % otypbara genotyper.	I regioner med Rotarix-vaccination dominerade G1P[8] (46,6 %) och G2P[4] stod för 29,8 % av genotyperna. I regioner med RotaTeq dominerade G2P[4] (59,8 %) medan G1P[8] stod för 18,4 % av genotyperna. Nitton prov var från barn som utvecklat RVGE efter vaccination med RotaTeq resp. Rotarix. RotaTeq virusvaccin identifierades i 2 av dessa fall. Ovanliga genotyper G2P[5], G2P[8], G3P[6], G4P[4], G8P[9], G8P[4] och G9P[4].
Oceanien/ Australien	Kirkwood, C. D. et al. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jan;30(1 Suppl):S48-53.(150)	Vaccin-studie (Nationell introduktion vaccin 2007)	2007–2009	764 totalt* *	I regioner med Rotarix-vaccination var G2P[4] mest prevalent (49,8 %). I regioner med RotaTeq-vaccination var G1P[8] mest prevalent (61,6 %).		Mixade G1/G3P[8]. Otypbara G1P[NT*], G2P[NT*], GNT*P[8].	**598 prov från regioner med Rotarix-vaccination/166 prov från regioner med RotaTeq-vaccination. Första året postvaccination: G1P[8] dominant i både regioner som vaccinerade med Rotarix resp. RotaTeq (51,5 %

								resp. 55,9 %). Andra året: G1P[8] fortfarande dominant i regioner som vaccinerade med RotaTeq (64,1 %) medan G2P[4] dominerade i regioner med Rotarix (72,1 %). Ovanliga genotyper G1P[4] och G8P[NT*].
Oceaniern/ Australien	Kirkwood, C. D. et al. Commun Dis Intell. 2010 Dec;34(4): 427-34.(87)	Över- vakning (Nationell introduktion av vaccin 2007)	2009– 2010	422	78,4 %. G1P[8] mest prevalent (49,3 %).	3,8 %	2,6 % mixade och 15,2 % otypbara genotyper.	I regioner med Rotarix-vaccination dominerade G1P[8] (79,2 %) och G2P[4] stod för 7,4 % av genotyperna. I regioner med RotaTeq dominerade G1P[8] (43 %) medan G2P[4] stod för 37,3 % och G3P[8] för 12 % av genotyperna. Tjugofyra prov var från barn som utvecklat RVGE efter vaccination med RotaTeq. Vaccinivirus identifierades i 7 av dessa fall. Rotarixvaccin identifierades i ett prov från ett barn som utvecklat RVGE efter vaccination med Rotarix. Ovanliga genotyper G1P[4], G1P[6], G2P[8] och G9P[4].
Oceaniern/ Australien	Kirkwood, C. D. et al. Vaccine. 2009 Nov 20;27 Suppl 5:F102-7.(84)	Över- vakning (Nationell introduktion av vaccin 2007)	1997– 2007	7775 G- typade resp. 975 fullständigt typade (1999– 2007)	88,2 % av G- typade. G1 mest prevalent (44,8 %). 95,3 % av fullständigt typade. G1P[8] mest prevalent (34,1 %).	3,2 %	1,5 % mixade genotyper	Distribution innan vaccininledning. G1P[8] vanligaste genotypen under 8 av 11 säsonger, G9P[8] 2 säsonger och G3P[8] en säsong. Ovanliga genotyper (fullständigt genotypade) bl.a. G1P[6], G2P[6], G9P[4], G6P[14] och G12P[8].

Oceanien/Nya Zeeland	Chandrahasen, C. et al. J Med Virol. 2010 May;82(5):897-902 (151).	Övervakning (Nationell introduktion av vaccin 2014)	2005–2006	359 G-typade /45 fullständ. typade	98,3 % av G-typade. G1 mest prevalent (64,6%). 93,6 % av fullständigt typade. G1P[8] mest prevalent (44,7 %).	0,6 % av G-typade och 6 % av fullständ. typade	1,1 % mixade G-genotyper.	Skillnad i distribution mellan södra och norra delen av Nya Zeeland. Ovanliga genotyper G1P[4], G2P[8] och G8P[14].
Asien/20 länder/regioner	Kawai, K. et al. Vaccine. 2012 Feb 8;30(7):1244-54. (152)	Översikt (Nationell introduktion av vaccin i Filippinerna 2012)	2000–2011	C:a 23400	61,7 % totalt. G1P[8] mest prevalent (23,6 %). 80 % av stammarna i Hongkong, Japan, Mongoliet och Taiwan.	16,8 % totalt.	7,5 % mixade genotyper totalt	Ovanliga genotyper generellt G1P[4], G1P[6], G2P[6], G2P[8], G9P[4] och G9P[6]. Mer ovanliga genotyper var G3P[4] (Kina och Sydkorea), G12P[6] (Indien, Nepal och Bangladesh), G12P[8] (Indien, Nepal och Sri Lanka).
Asien/Bahrain, Förenade Arabemiraten, Israel, Iran, Irak, Jemen, Jordanien, Kuwait, Oman, Qatar, Saudi Arabien och Syrien	Khoury, H. et al. BMC Infect Dis. 2011 Jan 7;11:9. (153)	Översikt (Nationell introduktion av vaccin i Irak 2012, Israel 2010, Qatar 2009, Saudi Arabien 2013 och Förenade Arabemiraten 2014)	1999–2009		G1P[8] mest prevalenta genotypen i Israel, Irak, Kuwait, Saudi Arabien och Turkiet, G2P[4] i Jordanien, Oman och Jemen och G4P[8] mest prevalent i Iran.	0,8–15 %	Mixade genotyper påvisades i de flesta länderna (2–25 %). Fullständigt otypbara (5–20 %) och delvis otypbara genotyper (5–19 %).	0,8–15 % ovanliga genotyper. Länder med högst andel var Israel (15,7 %) och Turkiet (9,4 %), bl.a. G2P[8], G3P[4], G12P[8], G9P[4], G9P[6], G1P[11] och G9P[11].
Asien/Bangladesh, Indien och Pakistan	Miles, M. G. et al. Vaccine. 2012 Apr 27;30 Suppl 1:A131-9. (154)	Översikt	1983–2009	7 703 G-typade /4 148 P-typade	89,2 % av G-typade. G1 mest prevalent (31,4 %) 75 % av P-typade, P[8] mest prevalent (44,7 %)	3,7 % G-typade och 15,2 % P-typade	6,9 % mixade G-respektive 10,8 % P-typer. 23,7 % otypbara G-typer 1983–1999 och 13,7 % 2000–2009. 21,3 % resp. 16,3 % otypbara P-typer.	G1 respektive G2 var de vanligast cirkulerande G-typen under tidsperioden. G3 och G4 minskade samtidigt som G9 ökade. Även en ökning av G12 noterades.

Asien/Bangladesh och Vietnam	Breiman, R. F. et al. Vaccine. 2012 Apr 27;30 Suppl 1:A24-9. (155)	Vaccin-studie (RotaTeq)	2007 – 2009	1 969	Bangladesh 77,8 %. G1P[8] mest prevalent (31,6 %). Vietnam 76,8 %. G3P[8] mest prevalent (62,8 %).	7,5 % resp. 6,9 %	14,7 % resp. 16,3 % delvis otypbara genotyper.	Ovanliga genotyper bl.a. G1P[5], G3P[6], G4P[6], G9P[4] och G12P[6].
Asien och Europa/ Georgien, Tadjikistan och Ukraina	Mirzayeva, R. et al. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S203-14 (139)	Översikt/ Över-vakning (Nationell introduktion av vaccin i Georgien 2013)	2007	323	88 %. G1P[8] mest prevalent (32 %)	3,1 %	6,5 % mixade genotyper.	Ovanliga genotyper G4P[4], G1P[4], G10P[6], G12P[6] och G12P[8].
Asien/Indien	Kang, G. et al. Vaccine. 2013 Jun 12;31(27): 2879-83. (156)	Över-vakning	2005– 2009	2 899	41,8 %. G1P[8] mest prevalent (18,8 %)	13,6 %	8,3 % mixade och 36,6 % delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Ovanliga genotyper G1P[4], G1P[6], G2P[6], G2P[8], G9P[4], G9P[6], G12P[4], G12P[6] och G12P[8].
Asien/Indien	Sowmyana rayanan, T. V. et al. Vaccine. 2012 Apr 27;30 Suppl 1:A167-72. (157)	Översikt	2005– 2008	354	65 %. G2P[4] mest prevalent (31 %)	8 %	10 % mixade och 17 % delvis/fullständigt otypbara genotyper.	Ovanliga genotyper G1P[4], G1P[6], G2P[6], G2P[8], G9P[6], G10P[11], G12P[6] och G12P[8].
Asien/Indien	Kang, G. et al. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S147-53. (158)	Över-vakning	2005– 2007	1 375	56,3 %. G2P[4] mest prevalent (25,7 %)	11,9 %	11,3 % mixade, 4,8 % resp. 4,3 % delvis otypbara G-resp. P-typer och 9,8 % fullständigt otypbara genotyper.	Signifikanta skillnader mellan vilka genotyper som cirkulerar i Indien geografiskt. Ovanliga genotyper bl.a. G1P[6], G2P[6], G2P[8], G12P[6] och G12P[8].
Asien/Indonesien	Putnam, S. D. et al. J Clin Virol. 2007 Dec;40(4): 289-94. (159)	Över-vakning	2004– 2005	755	Mest prevalenta G-resp. P-typen var G9 (45,8 %) och P[8] (19,6 %)			Mixade genotyper vanliga både inom och mellan G- och P-typer, vanligast i kombination med G9P[8].

Asien/Iran	Eesteghamati, A. et al. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S244-7. (160)	Övervakning	2006–2007	110	48,2 %. G4P[8] mest prevalent (30,9 %)	0,9 %	36,4 % resp. 28,2 % delvis otypbara G- resp. P-typer, 13,6 % fullständig t otypbara genotyper.	Ovanlig genotyp G3P[9].
Asien/Israel	Muhsen, K. et al. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S254-63. (161)	Övervakning (Nationell introduktion av vaccin 2010)	2007–2008	162	73,1 % av singeltypade. G1P[8] mest prevalent (49,1 %)	26,9 %	28,9 % mixade och 6,2 % otypbara genotyper.	Totalt 162 prover genotypade varav 108 var singel-, 44 mixade och 10 otypbara genotyper. Ovanliga genotyper (av singeltypade) G1P[4], G2P[8], G3P[4], G9P[4] och G12P[8].
Asien/Japan	Phan, T. G. et al. J Virol. 2007 May;81(9):4645-53. (162)	Övervakning	2005–2006	117	97,4 %. G1P[8] mest prevalent (70,1 %)	2,6 %		2003/2004 påvisades inte G1. 2001–2004 var G2 och G3 de vanligaste genotyperna. Ovanlig genotyp G1P[4].
Asien/Jordanien	Salem, K. et al. Arch Virol. 2011 Sep;156(9):1543-50. (163)	Övervakning	2006–2007	248	82 %. G1P[8] mest prevalent (69 %)	2,4 %	13 % delvis och 2,8 % fullständigt otypbara genotyper.	Ovanliga genotyper G1P[4], G9P[6] och GNT[6].
Asien/Kazakstan och Kyrgyzstan	Vainio, K. et al. APMIS. 2012 Oct 19. (164)	Övervakning	2007–2009	858	Kyrgyzstan 78,3 %, G1P[8] mest prevalent (50,1 %). Kazakstan 72,3 %, G1P[8] mest prevalent (25,3 %).	Kyrgyzstan 7,6 % och Kazakstan 6,1 %.	Kyrgyzstan : 8,1 % mixade och 6,1 % delvis/fullständigt otypbara genotyper. Kazakstan: 5,8 % och 15,9 %.	Ovanliga genotyper bl.a. G1P[4], G2P[6], G12P[4], G12P[6] och G12P[8].
Asien/Kina	Duan, Z. J. et al. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S167-73. (165)	Övervakning	2003–2007	2 400 G- /1 556 P- typade · 1 054 fullständ. nd. typade	86,0 % av G-typade. G3 mest prevalent (65,8 %). 71,2 % av P-typade. P[8] mest prevalent (58,7 %). 86,8 % av fullst. typade. G3P[8] mest	13,2 % (av fullständigt typade)	3,5 % mixade och 10,4 % otypbara G-typer. 2,1 % mixade och 25,9 % otypbara P-typer.	G3 minskade under perioden men var dominant hela tiden. Ovanliga genotyper G1P[4], G1P[6], G2P[8], G2P[10], G3P[4], G3P[6], G3P[9], G3P[10], G4P[6], G9P[6],

					prevalent (60 %).			G5P[8] och G5P[6].
Asien/Oman	Al Baqlani, S. et al. J Infect Dis. 2010 Sep 1;202 Suppl:S25 8-62. (166)	Övervakning	2005	110	40,9 %. G1P[8] mest prevalent (19 %)	14,5 %	12,7 % mixade och 33,6 % delvis otypbara genotyper.	Ovanliga genotyper G1P[4], G1P[6], G4P[6], G2P[8] och G1P[10].
Asien/Ryssland	Podkolzin, A. T. et al. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S228-33. (167)	Övervakning	2005–2007	515	100 %. G1P[8] mest prevalent (44,9 %)			Stor variation i prevalens av genotyper mellan olika städer och olika år.
Asien/Sydkorea	Jeong, H. S. et al. Clin Microbiol Infect. 2011 Feb;17(2): 232-5. (168)	Övervakning	2000–2007	2 779	69,5 %. G1P[8] mest prevalent (28 %)	21,7 %	6 % mixade och 2,8 % delvis otypbara genotyper.	Hög diversitet och fluktuering. Ovanliga genotyper bl.a. G1P[4], G2P[8], G4P[4], G1P[6], G2P[6] och G4P[6].
Asien/Taiwan	Wu, F. T. et al. Vaccine. 2009 Nov 20;27 Suppl 5:F50-4 (169).	Övervakning	2005–2007	829	91,8 %. G1P[8] mest prevalent (40 %)	1 %	5 % resp. 4 % otypbara G- och P-typer. 1,4 % fullständig t otypbara genotyper.	Ovanliga genotyper G1P[4], G2P[8], G3P[4], G3P[9], G3P[19] och G9P[19].
Asien/Thailand	Pongsuwananna, Y. et al. J Med Virol. 2010 Jan;82(1): 157-63 (170).	Övervakning	1993–2007	2 560 enbart G-typade	83,7 %. G1 mest prevalent (47 %)	0,4 %	14,8 % otypbara genotyper.	Ovanliga G-typer G8 och G12.

Afrika/Algeriet, Egypten, Libyen, Marocko och Tunisien	Khoury, H. et al. BMC Infect Dis. 2011 Jan 7;11:9. (153)	Översikt (Nationell introduktion av vaccin i Libyen 2013 och Marocko 2010)	1999–2009		G1P[8] mest prevalenta genotypen i Libyen, Marocko och Tunisien och G2P[4] mest prevalent i Egypten.	9,7–14,8 %	Mixade genotyper påvisades i de flesta länderna (2–25 %). Fullständig t otypbara (5–20 %) och delvis otypbara genotyper (5–19 %).	G3P[8] och G4P[8] påvisades i Tunisien. G9P[8] påvisades i Egypten, Libyen, Marocko och Tunisien med hög prevalens i Marocko och Libyen. Ovanliga genotyper (Egypten, Marocko och Tunisien) bl.a. G2P[8], G4P[6], G2P[6], G3P[4] och G12P[6].
Afrika/Botswana, Egypten, Ghana, Guinea-Bissau, Kenya, Libyen, Malawi, Nigeria, Tunisien och Zambia	Todd, S. et al. J Infect Dis. 2010 Sep 1;202 Suppl:S34–42 (171).	Översikt (Nationell introduktion av vaccin i Botswana, Ghana och Malawi 2012, Libyen och Zambia 2013 och Kenya 2014)	1997–2006	1 422	36,5 %. G1P[8] mest prevalent (17,4 %)	35 %	12 % mixade och 16 % otypbara genotyper.	Högre diversitet och ökat spektrum av olika genotyper, t.ex. G8, i jämförelse med övriga världen. Hög prevalens av P[6]. Ovanliga genotyper bl.a. G1P[6], G2P[6], G3P[4], G3P[6], G8P[6] och G8P[4].
Afrika/Etiopien, Ghana, Kamerun, Kenya, Tanzania, Uganda, Zambia och Zimbabwe	Mwenda, J. M. et al. J Infect Dis. 2010 Sep 1;202 Suppl:S5–S11. (172)	Övervakning (Nationell introduktion av vaccin i Ghana och Tanzania 2012, Zambia 2013, Kamerun, Kenya och Zimbabwe 2014)	2006–2008	622	36 %. G1P[8] mest prevalent (22 %)	21 %	12 % mixade och 31 % otypbara genotyper.	Stor variation mellan de olika länderna. G8 specifik för vissa länder. Ovanliga genotyper G1P[6], G2P[6], G3P[6], G8P[4], G8P[6], G8P[8], G12P[6] och G12P[8].
Afrika/Ghana, Kenya och Mali	Breiman, R. F. et al. Vaccine. 2012 Apr 27;30 Suppl 1:A24–9. (155)	Vaccin-studie (RotaTeq) (Nationell introduktion av vaccin i Ghana 2012, Mali och Kenya 2014)	2007–2009	4 705	Ghana 63,3 %, G1P[8] mest prevalent (33,8 %). Kenya 44,1 %, G1P[8] mest prevalent (36,6 %). Mali 58,6 %, G1P[8] mest prevalent (54,3 %).	31,7 %, 36,7 % resp. 35,4 %	5 %, 19,2 % resp 6 % delvis otypbara genotyper.	Ovanliga genotyper bl.a. G1P[6], G2P[6], G3P[6], G8P[6], G9P[6] och G10P[8].

Afrika/Malawi och Sydafrika	Steele, A. D. et al. BMC Infect Dis. 2012 Sep 13;12:213. (173)	Vaccin-studie (Rotarix) (Nationell introduktion av vaccin i Malawi 2012 och Sydafrika 2009)	2005–2007	1 443 placebo	Sydafrika 79 %, G1P[8] mest prevalent (57 %) (placebo-grupp). Malawi 41,9 %, G9P[8] mest prevalent (24,2 %) (placebo-grupp).	15 % resp. 58 % (placebo-grupp)	6,1 % mixade genotyper i Sydafrika (placebogrupp).	Ovanliga genotyper G1P[4], G1P[6], G8P[4], G12P[6] och G12P[8].
Afrika/Malawi	Cunliffe, N. A. et al. Vaccine. 2012 Apr 27;30 Suppl 1:A36-43.(174)	Vaccin-studie (Rotarix) (Nationell introduktion av vaccin i Malawi 2012)	2006–2009		45 %, G9P[8] mest prevalent (23 %) (placebo-grupp)	51 % (placebo-grupp)	4 % mixade genotyper (placebogrupp)	Hög diversitet bland cirkulerande RV. Hög prevalens av G12. Ovanliga genotyper G1P[6], G12P[6] och G12P[8] och G8P[4].
Afrika/Marocko	Benhafid, M. et al. J Med Virol. 2012 Oct 16. (175)	Över-vakning (Nationell introduktion av vaccin 2010)	2006–2009	548	76 %, G1P[8] mest prevalent (55 %)	6,4 %	15 % mixade genotyper. G1G2P[8] och G1G3P[8] i majoritet, 4 % resp. 3,6 %.	Ovanliga genotyper G1P[4], G1P[6], G2P[6], G2P[8], G3P[6], G3P[4] och G9P[6].
Afrika/Sydafrika	Seheri, L. M. et al. J Infect Dis. 2010 Sep 1;202 Suppl:S13 9-47. (176)	Över-vakning (Nationell introduktion av vaccin 2009)	2003–2006	648	59,7 %, G1P[8] mest prevalent (27,1 %)	27,6 %	12,7 % mixade och otypbara genotyper.	Stor variation mellan säsongerna. Ovanliga genotyper G1P[4], G1P[6], G2P[6], G3P[6], G3P[4], G9P[6], G9P[4], G8P[4], G8P[6], G8P[8] och G12P[6].
Afrika/Tunisien	Chouikha, A. et al. Pathol Biol (Paris). 2011 Aug;59(4): e79-83.(177)	Över-vakning	2005–2007	323	60,3 %, G3P[8] mest prevalent (23,5 %)	12,4 %	C:a 15 % mixade genotyper.	G3P[8] dominant 2005/2006, G2P[4] dominant 2007. Ovanliga genotyper G1P[11], G2P[11], G3P[11], G3P[4] och G4P[6].

* NT står för ej typbar.

”Rotavirusinfektion i Sverige” kartlägger sjukdomsburda orsakad av rotavirus samt genotypsdistribution av cirkulerande rotavirusstammar i Sverige. Den innehåller även sammanställning av studier om vaccineffekt och – säkerhet för rotavirusvaccin. Rapporten är avsedd att vara en del i ett beslutsunderlag för ställningstagande till införandet av vaccination mot rotavirus i det nationella barnvaccinationsprogrammet. Ett förslag på en nationell övervakningsplan av rotavirusvaccinationsprogram framtaget av Folkhälsomyndigheten presenteras i rapporten. Målgrupperna är myndigheter, smittskyddsläkare och personal inom hälso- och sjukvården.