



# Anbefalinger om bruk av rotavirusvaksine i Norge

Rapport fra en arbeidsgruppe

**Rapport 2013:10**

Nasjonalt folkehelseinstitutt

**Tittel:**

Anbefalinger om bruk av rotavirusvaksine i Norge  
Rapport fra en arbeidsgruppe

**Forfattere:**

Henrik Døllner  
Elmira Flem  
Astrid Realfsen  
Astrid Rojahn  
Dianne Steenberg  
Synne Sandbu (arbeidsgruppens leder)  
Kirsti Vainio  
Kine Willbergh

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Oktober 2013

Tel: +47-21 07 70 00

E-mail: folkehelseinstituttet@fhi.no

www.fhi.no

**Bestilling:**

E-post: publikasjon@fhi.no

Telefon: +47-21 07 82 00

Telefaks: +47-21 07 81 05

**Design:**

Per Kristian Svendsen

**Layout:**

Grete Sømmer

**Foto:**

© Colourbox

**Trykk:**

wj.no

**Opplag:**

5000

ISSN: 1503-1403

ISBN: 978-82-8082-591-9 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-592-6 elektronisk utgave

# Forord

Folkehelseinstituttet nedsatte i 2006 en arbeidsgruppe for å gjøre en faglig vurdering av vaksine mot rotavirusinfeksjon og gi råd om hvorvidt denne vaksinen burde tas inn i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Arbeidsgruppen leverte sin rapport i oktober 2011.

Rotavirus er en vanlig årsak til akutt mage-tarminfeksjon med oppkast, diaré og ofte feber, særlig hos barn i alderen ½-3 år. De aller fleste barn gjennomgår minst én episode av sykdommen før de fyller 5 år. I Norge er dødeligheten av sykdommen lav, men rotavirus er årsaken til om lag 60 % av alle sykehusinnlagte tilfeller med gastroenteritt blant små barn.

Arbeidsgruppen har vært bredt sammensatt, både faglig og geografisk med medlemmer fra pediatri, samfunnsmedisin, helsestasjonsarbeid, mikrobiologi, infeksjonsepidemiologi og vaksinefaget. Folkehelseinstituttet har hatt sekretariat for gruppen. Gruppen har konsentrert seg om de faglige aspektene ved forebygging av rotavirusykdom hos småbarn, men har i tillegg sett litt på økonomiske momenter som har tilkommet etter at en helseøkonomisk evaluering var utført i 2009.

Flertallet i arbeidsgruppen anbefaler at rotavirusvaksine innføres i barnevaksinasjonsprogrammet. Videre inkluderer anbefalingen at landets helsestasjoner må få en økning av ressurser som følge av innføringen og at kommunehelsetjenesten, spesialisthelsetjenesten og publikum må få tilstrekkelig informasjon.

Hanne Nøkleby  
divisjonsdirektør  
Divisjon for smittevern

# Innhold

Innhold .....	4
Ordliste .....	6
1. Sammendrag av arbeidsgruppens anbefalinger .....	7
1.1 Sammendrag .....	7
1.2 Arbeidsgruppens anbefaling er ikke enstemmig .....	7
2. Arbeidsgruppens mandat, sammensetning og arbeidsform .....	9
2.1 Mandat .....	9
2.2 Arbeidsgruppens sammensetning og arbeidsform .....	9
2.3 Arbeidsgruppens medlemmer, arbeidsmåte, interessekonflikter .....	9
3. Innledning .....	10
4. Forekomst av rotavirusgastroenteritt .....	11
4.1 Sykdomsforekomst .....	11
4.2 Forekomst av rotavirusgastroenteritt i Norge .....	11
4.2.1 Historiske data .....	11
4.2.2 Sykehusinnleggelser for rotavirusgastroenteritt i Norge .....	12
4.2.3 Sirkulerende genotyper .....	13
4.2.4 Rotavirussykdom utenfor sykehus .....	13
5. Sykdommen .....	14
5.1 Rotavirus som sykdomsårsak .....	14
5.2 Smitteveier .....	14
5.3 Sykdomsbildet .....	14
5.3.1 Dehydrering .....	14
5.4 Diagnostikk .....	15
5.5 Immunitet etter gjennomgått sykdom .....	15
6. Behandling av rotavirusgastroenteritt .....	16
6.1 Behandlingsprinsipper .....	16
6.2 Foreldres og helsetjenestens håndtering av diaré sykdom .....	17
7. Vaksinasjon mot rotavirusgastroenteritt .....	18
7.1 Vaksineutvikling .....	18
7.1.1 Tidlig vaksineutvikling .....	18
7.1.2 Invaginasjon som bivirkning til tidligere rotavirusvaksine .....	18
7.2 Rotavirusvaksiner som er tilgjengelige nå .....	18
7.3 Vaksinenes effekt og sikkerhet .....	19
7.3.1 Beskyttelse etter vaksinasjon .....	19
7.3.2 Uønskede hendelser (mistenkte bivirkninger) etter vaksinasjon .....	19
7.3.3 Forurensninger i vaksinene .....	20
7.4 Bruk av rotavirusvaksine samtidig med andre vaksiner .....	20
7.5 Rotavirusvaksine til barn som ikke er friske .....	20
7.5.1 Oppsummering av hvem som ikke bør vaksineres, eller vaksineres etter nøye avveining av risiko mot nytte .....	21
7.6 Erfaringer i land som har innført rotavirusvaksine i barnevaksinasjonsprogram .....	21

8. Har rotaviruset en plass i det norske barnevaksinasjonsprogrammet? .....	24
8.1 Det norske barnevaksinasjonsprogrammet .....	24
8.2 Målet for rotavirusvaksinasjon i Norge .....	25
8.3 Betingelser for å ha rotavirusvaksine i program .....	25
8.4 Forventet effekt av rotavirusvaksine i barnevaksinasjonsprogram .....	25
8.5 Hvor god vaksinasjonsdekning er nødvendig? .....	25
8.5.1 Evt. ettervaksinering av eldre barn .....	26
8.6 Økonomiske vurderinger .....	26
8.7 Vil befolkningen ta vaksinen i bruk? .....	26
8.7.1 Foreldres holdning til rotavirusvaksinasjon og sykdom .....	26
8.7.2 Arbeidsbelastning på helsestasjonene .....	26
9. Oppfølging etter eventuell endring av barnevaksinasjonsprogrammet .....	27
10. Vedlegg .....	28
10.1 Rotavirus .....	28
10.2 Virusdiagnostikk .....	29
Referanser .....	30

## Ordliste

binær	Som bygger på to komponenter; består av to deler
bovin	Fra ku
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, USA
Core	Kjerne
dehydrering	Inntørking
dimer	Et molekyl (stoff) som består av to like enheter (deler)
DNA	Deoxyribonukleinsyre, arvestoffet
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
envelope	Virusets ytre membran (membrankappe). Består av protein, fett og karbohydrater (bilipidlag lik vertens cellemembran).
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
gastroenteritt	Mage-tarminfeksjon med oppkast og diaré
generisk	Artsmessig
HELFO	Helseøkonomiforvaltningen
hemagglutinin	Antistoff som agglutinerer røde blodlegemer
ICD	International Classification of Diseases
IgA	Immunglobulin A (slimhinnenes immunglobulin), et antistoff som er særlig viktig for infeksjonsforsvaret på slimhinnene og i tarmen. Viktigste antistoff i brystmelk.
kapsid	Virusets ytre proteinskall (også kaldt proteinkappe; proteinkapsid)
KI	Konfidensintervall
morfogenese	Utvikling av form og struktur hos en organisme (virus).
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
non-enveloped	Ikke kappekledd virus
nosokomial	Sykehuservivet (infeksjon)
NSP	Ikke strukturelt protein (i viruset)
NPR	Norsk pasientregister
OPV	Oral poliovaksine
PCR	Polymerase Chain Reaction (polymerase kjedereaksjon, molekylærgenetisk metode)
placebo	Medisin uten aktivt stoff (narremedisin)
Real-time PCR	Sanntids PCR (RT-PCR vanlig forkortelse)
reassortering	Dannelse av nytt virus ved at arvestoff fra en eller flere virus blander seg i vertscellen
rehydrering	Tilføring av væske ved inntørking
replikasjon	Kopiering av genmateriale
RNA	Ribonukleinsyre, arvestoffet i RNA-virus
RT-PCR	Reverse transcriptase PCR (Før PCR reaksjonen kan skje, må først enzymet revers transkriptase (RT) oversette RNA til DNA)
simian	Fra ape
subenhetsvaksine	Vaksine som består av del av en mikroorganisme
SYSVAK	Nasjonalt vaksinasjonsregister
transkripsjon	Syntese av RNA med DNA som utgangspunkt (prosess der DNA omskrives til RNA)
VP	Virusprotein
WHO	Verdens helseorganisasjon (World Health Organization)

## 1.1 Sammendrag

Rotavirus smitter vanligvis ved nærkontakt og gir magesyke (gastroenteritt) som rammer praktisk talt alle barn i verden før de fyller fem år. Globalt er dette en viktig dødsårsak for spedbarn. I Norge er rotavirus-sykdom sjelden dødelig, men den forårsaker om lag 900 sykehusinnleggelser og 5000 - 10 000 legebekker hvert år hos barn under fem år. Etter én eller flere sykdomsepisoder inntre immunitet. Eldre barn og voksne kan også smittes med rotavirus og kan skille ut virus i avføringen, men blir vanligvis ikke syke.

Det finnes et stort antall rotavirustyper som kan gi sykdom hos mennesker. I vår del av verden er fem vanlige rotavirustyper årsak til om lag 80 % av tilfellene. Både forekomsten av rotavirus sykdom og fordelingen av rotavirusgenotyper varierer mellom ulike geografiske regioner, år og årstider. I Norge har det i de senere år vært mest rotavirus sykdom fra mars til mai.

Rotavirus er bare en av mange årsaker til virusgastroenteritt, og denne sykdommen behandles på samme måte uavhengig av hvilket virus som er årsak. Mikrobiologisk diagnostikk er derfor ikke nødvendig, og gjøres ofte ikke. Men rotavirusgastroenteritt har tendens til å få alvorligere forløp enn andre virusgastroenteritter. Sykdommen utgjør bortimot 2/3 av de tilfellene med virusgastroenteritt som krever sykehusinnleggelse hos barn under fem år i Norge. Den utgjør lavere andel av de lettere tilfellene av gastroenteritt som behandles hjemme.

Fra 2006 har to rotavirusvaksiner vært tilgjengelige. Begge vaksiner består av levende, svekkede virus og gis som dråper i munnen. Verdens helseorganisasjon (WHO) har anbefalt at rotavirusvaksiner tas inn i barnevaksinasjonsprogrammet i alle land i verden og de to rotavirusvaksinene anbefales som likeverdige. Begge vaksiner gir 75-85 % beskyttelse mot rotavirus sykdom og 95-100 % beskyttelse mot alvorlig rotavirus sykdom som fører til sykehusinnleggelse. Også studier etter markedsføring av rotavirusvaksiner har vist betydelig nedgang i forekomsten av sykehusinnleggelser for gastroenteritt. I Belgia rapporteres om en nedgang på 65-80 % og i Australia på 89-94 %.

USA er det også rapportert betydelig nedgang i forekomsten av rotavirus gastroenteritt.

Vaksinen gir svært lite bivirkninger. Symptomer som feber, irritabilitet, kvalme, oppkast og magesmerter opptrer ikke hyppigere etter vaksinasjon enn etter placebo. Studier etter markedsføring av vaksinen i Mexico og Brasil, hvor det til sammen fødes ca seks millioner barn per år, har vist en liten økt risiko for tarminvaginase etter vaksinasjon (ett tilfelle per 51 000 – 68 000 vaksinerte barn). Dette tilsvarer om lag ett tilfelle årlig i Norge hvis alle spedbarn får vaksinen. Etter disse studiene var konklusjonen at de store fordelene ved vaksinasjon er mye større enn den kort-siktige litt økte risikoen for utvikling av invaginase etter vaksinasjon.

Hvis rotavirusvaksiner tas inn i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge, må rutiner være på plass for overvåking av vaksinasjonsdekning, bivirkningsforekomst og sykdomsforekomst.

## 1.2 Arbeidsgruppens anbefaling er ikke enstemmig

**Flertallet**, som består av Henrik Døllner, Elmira Flem, Astrid Rojahn, Dianne Steenberg, Synne Sandbu, Kirsti Vainio og Kine Willbergh, har følgende anbefaling:

1. Rotavirusvaksiner anbefales innført i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Vaksinasjon med rotavirusvaksiner bør legges til allerede eksisterende helsestasjonsbesøk, for eksempel ved 6 uker, 3 måneder og 5 måneder for RotaTeq, der grunnvaksineringsen består av tre doser, eller ved 6 uker og 3 måneder for Rotarix, der vaksineringsen består av to doser.
2. Innføring av vaksinen må inkludere en økning av ressursene ved landets helsestasjoner.
3. Den arbeidsgruppen som gjorde kostnads-nytte-vurdering av rotavirusvaksiner i program, gjorde beregninger under forutsetning av at



vaksineprisen ville reduseres med 20 % når vaksinen tas inn i program. I land som har tatt vaksinen inn i program, har det vist seg at vaksineprisen reduseres betydelig mer.

4. Både kommunehelsetjenesten, spesialisthelsetjenesten og publikum må få tilstrekkelig informasjon i god tid før en endring i barnevaksinasjonsprogrammet settes i verk.
5. Rotavirussykdom er nå ikke meldingspliktig til MSIS. Hvis rotavirusvaksine innføres i barnevaksinasjonsprogrammet, må det etableres rutiner for overvåkning av sykdomsforekomsten. Kostnader til denne nye overvåkingen må legges inn i budsjettet for rotavirusvaksinasjon. I tillegg bør det sikres ressurser til å

gjennomføre regelmessige undersøkelser av holdninger til rotavirusvaksinasjon hos foreldre og helsepersonell, før og etter innføring av vaksinen. Overvåkning av vaksinasjonsdekning og forekomst av uønskede hendelser etter vaksinasjon vil gå inn i de etablerte rutinene for vaksiner.

**Mindretallet**, som består av Landsgruppen av helsesøstre, NSFs representant Astrid Seim Realfsen, støtter ikke anbefalingen om innføring av rotavirusvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet fordi det ikke synes tilstrekkelig dokumentert at rotavirusvaksine i program vil gi en udiskutabel helse- og samfunnsøkonomisk gevinst i Norge i dag.

# 2

## Arbeidsgruppens mandat, sammensetning og arbeidsform

### 2.1 Mandat

Arbeidsgruppen har av Folkehelseinstituttet v/ divisjonsdirektør Hanne Nøkleby, Divisjon for smittevern, fått følgende mandat: Vurdere om rotavirusvaksine bør tas inn i det norske barnevaksinasjonsprogrammet.

En helseøkonomisk evaluering av rotavirusvaksine er utført av en arbeidsgruppe ved Nasjonalt kunnskaps-senter for helsetjenesten [1].

### 2.2 Arbeidsgruppens sammensetning og arbeidsform

Mandatet ble gitt sommeren 2006 og representanter fra Folkehelseinstituttet ble utnevnt. Det tok om lag ett år å etablere arbeidsgruppen med representanter utpekt av ulike yrkesforeninger utenfor Folkehelseinstituttet. Arbeidsgruppen hadde sitt første møte i juni 2007. Arbeidsgruppen har vært faglig og geografisk bredt sammensatt med medlemmer både fra Folkehelseinstituttet og fra andre institusjoner, og dekker i fellesskap pediatri, samfunnsmedisin, helsestasjonsarbeid, mikrobiologi, infeksjonsepidemiologi og vaksinefaget.

Deltakerne har bidratt med utredning på sine fagområder og spørsmålene har vært drøftet i gruppens møter, telefonmøter og e-postkommunikasjon. Arbeidsgruppen har for det meste konsentrert seg om de faglige aspektene ved forebygging av rotavirus-sykdom hos småbarn, men har i tillegg også sett litt på økonomiske momenter som har tilkommet etter at den helseøkonomiske evalueringen var fullført i 2009.

Av ulike praktiske grunner stanset arbeidsgruppens virksomhet sommeren 2009 og ble tatt opp igjen etter en pause på om lag 1 ½ år.

Arbeidsgruppens anbefalinger vil bli forelagt Folkehelseinstituttets ledelse for videre oppfølging.

### 2.3 Arbeidsgruppens medlemmer, arbeidsmåte, interessekonflikter

Arbeidsgruppen har bestått av

- Astrid Realfsen, helsesøster, Bergen (Landsgruppen for helsesøstre, Norsk sykepleierforbund). Ingen interessekonflikter.
- Dianne Steenberg, kommuneoverlege i Oppegård (Leger i samfunnsmedisinsk arbeid). Ingen interessekonflikter.
- Astrid Rojahn, overlege, Oslo universitetssykehus, Barneklubben, Ullevål, (Norsk barnelegeforening). Mulige interessekonflikter: Fra 2008 medlem av styret for Infeksjonsforum Øst-Norge, et forum sponset av GSK og Pfizer via ViiV healthcare. Har holdt betalte foredrag i Infeksjonsforum og for GSK. Har deltatt på kongresser i utlandet betalt av Wyeth, Pfizer og GSK. Tilbud om deltagelse i kongressene ble gitt til arbeidsgiver, Oslo Universitetssykehus.
- Henrik Døllner, seksjonsoverlege dr. med./ førsteamanuensis, Barne- og ungdomsklinikken, St. Olavs hospital og Institutt for laboratoriefag, barne- og kvinnesykdommer, Norges teknisk naturvitenskapelige universitet, Trondheim (Norsk barnelegeforening). Mulige interessekonflikter: 2001-2006 medlem av styret for Infeksjonsforum Midt-Norge, et forum som var sponset av GSK. Har holdt betalte foredrag i Infeksjonsforum. Deltagelse på ESPID-kongress 2009 ble betalt av GSK, som ga tilbudet via arbeidsgiver St. Olavs hospital.
- Elmira Flem, overlege, PhD, Avd. for infeksjons- overvåkning, Folkehelseinstituttet. Ingen interessekonflikter.
- Kirsti Vainio, Seniorforsker dr. scient., Avd. for virologi, Folkehelseinstituttet. Ingen interessekonflikter.
- Kine Willbergh, cand. Pharm., Avd. for vaksine, Folkehelseinstituttet. Ingen interessekonflikter.
- Synne Sandbu (arbeidsgruppens leder), overlege, spesialist i barnesykdommer, Avd. for vaksine, Folkehelseinstituttet. Ingen interessekonflikter.

# 3 Innledning

Rotavirus er en vanlig årsak til akutt magesyke med oppkast, diaré og ofte feber, særlig hos barn i alderen ½-3 år. Praktisk talt alle barn gjennomgår minst én episode av sykdommen før de fyller 5 år.

Med litt ulike metoder har det blitt beregnet at sykdommen årlig fører til 72 000 – 90 000 sykehusinnleggelser hos barn under 5 år i EU-landene [2; 3]. I Norge er rotavirus årsaken til om lag 60 % av alle sykehusinnlagte tilfeller med gastroenteritt [4]. Dødeligheten av rotavirusgastroenteritt er lav i vår del av verden, og sykdommen forårsaker mindre enn ett dødsfall per år i Norge.

To nyutviklede vaksiner mot rotavirusgastroenteritt fikk godkjenning i Europa i 2006. Begge vaksinene er laget for å beskytte mot flest mulig av de rotavirus-typene som gir sykdom hos sped- og småbarn. Den ene vaksinen bygger på en virusstamme som gir god kryssbeskyttelse, den andre bygger på et utvalg av fem vanlige rotavirusstammer. Tross så ulike utgangspunkt, er de to vaksinene ganske like både hva angår beskyttelse og bivirkningsprofil. Begge vaksinene består av levende, svekkede virus og gis som dråper i munnen. Begge gir effektiv beskyttelse når de gis i tidlig spedbarnsalder [5; 6].

# 4 Forekomst av rotavirusgastroenteritt

## 4.1 Sykdomsforekomst

Rotavirus er den viktigste årsaken til alvorlig diaré hos spedbarn og småbarn både i industrialiserte land og i lavinntektsland, men mer enn 80 % av dødsfallene av rotavirusgastroenteritt forekommer i lavinntektsland [7; 8], særlig i Afrika og Asia i områder hvor tilgangen til medisinsk hjelp er begrenset. På verdensbasis fører rotavirus sykdom årlig til mer enn 25 millioner lege-konsultasjoner, minst 2 millioner sykehusinnleggelser og mer enn 500 000 dødsfall hos barn under 5 år [9].

Rotavirusinfeksjon kan påvises året rundt. I land med temperert klima er forekomsten høyest fra november til april, men det kan være betydelig variasjon i sykdomsforekomsten fra år til år. I land med tropisk klima har rotavirusinfeksjon uklar sesongvariasjon eller en økning i kjøligere måneder [10-14]. I lavinntektsland gjennomgår 85 % av barna den første rotavirusinfeksjonen før de blir 12 måneder, vanligvis ved 6-9 måneders alder. I industrialiserte land inntreffer første rotavirusinfeksjon ofte etter toårsalder [9].

Flere europeiske land har beregnet forekomsten av sykehusinnleggelser for rotavirusgastroenteritt [15-24]. I en multisenterstudie som omfattet mer enn 2700 tilfeller som var diagnostisert med ELISA, var det ca 40 % rotaviruspositive [25]. Forekomsten var høyest i aldersgruppen 6 – 23 måneder. Liggetiden for pasienter med rotavirusgastroenteritt varierer i Europa

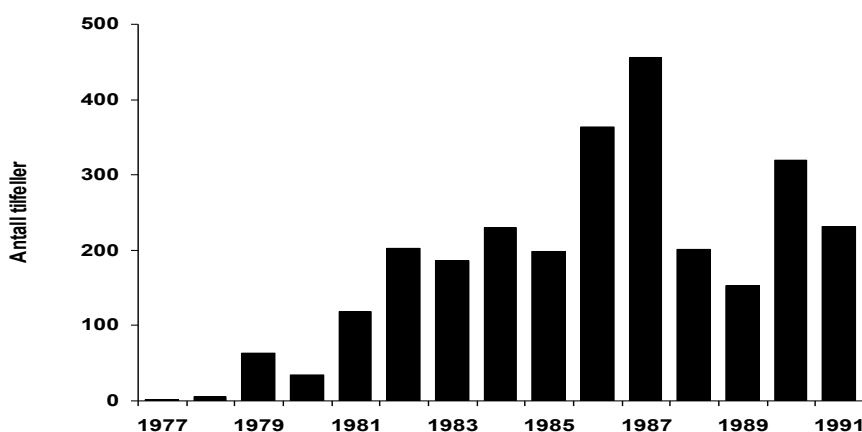
fra 2.5 dager i Sverige, til 5 dager i Tyskland [21; 26]. Forskjellen antas å skyldes ulikheter i behandlingstradisjon og organisering av helsetjenester.

Nosokomial rotavirusinfeksjon forekommer, men det er relativt få studier som har beregnet insidensen av rotavirusinfeksjon smittet på sykehus. De fleste studiene har funnet at rotavirusinfeksjon utgjør en betydelig andel av nosokomiale diaréer hos barn, 30-85 %. I de senere årene har antall diarétilfeller forårsaket av andre virus (norovirus, astrovirus, adenovirus) vært økende, og kan bli viktigere årsaker til nosokomiale diaréer hos barn. I en europeisk studie var nosokomiale rotavirusinfeksjoner rapportert å utgjøre 0,3–27,7 % av alle sykehusinnleggelser eller 1,6–15,8 per 1000 liggedøgn på sykehus [27].

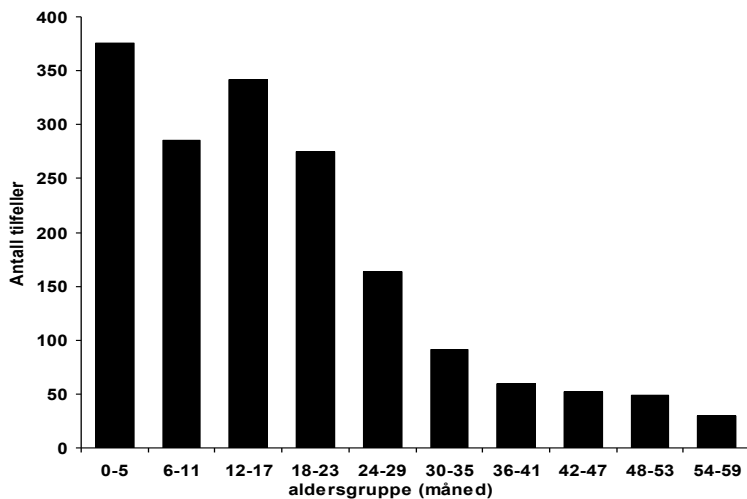
## 4.2 Forekomst av rotavirusgastroenteritt i Norge

### 4.2.1 Historiske data

Rotavirusgastroenteritt var nominativ meldingspliktig til MSIS fra 1977 fram til 1992. I perioden 1977–1991 ble det meldt totalt 2 765 tilfeller med et gjennomsnitt på 184 tilfeller per år (Figur 1). Det antas å ha vært betydelig underrapportering. Det kan ha sammenheng med at virusdiagnostikk i liten grad ble utført i den perioden.



Figur 1. Antall tilfeller av rotavirusinfeksjon (n=2765) meldt til MSIS, 1977–1991



**Figur 2.** Antall tilfeller av rotavirusinfeksjon blant barn under 60 måneder etter aldersgruppe (n=1722) meldt til MSIS, 1985–1990

Av de 1722 meldte tilfellene i perioden 1985–1990 med oppgitt alder, var 74 % (1278) hos barn under to år (Figur 2) [28].

#### 4.2.2 Sykehusinnleggelser for rotavirusgastroenteritt i Norge

Folkehelseinstituttet har gjennomført en undersøkelse for å beregne antall og insidens av sykehusinnleggelser som skyldes rotavirusinfeksjon hos barn under fem år [4]. Undersøkelsen var basert på tre komponenter:

##### 1. Retrospektiv analyse av data fra Norsk pasientregister, 1995-2004

Norsk pasientregister (NPR) har informasjon om alle sykehusinnleggelser i Norge. I studieperioden inneholdt ikke registeret navn eller fødselsnummer, men for hver innleggelse var det opplysninger om fødselsår, kjønn, innlegges- og utskrivningsdato, og hoved- og bidiagnoser ved utskrivning i form av ICD-koder (International Classification of Diseases) [29]. Etter konsesjon fra Datatilsynet ble det fra NPR innhentet data for barn under fem år med gastroenteritt som hoveddiagnose ved utskrivning i tiårsperioden 1995–2004. Diagnosekodene omfattet gastroenteritt med spesifisert etiologi (bakteriell, parasittisk eller virusårsak) og med uspesifisert etiologi (gastroenteritt med antatt infeksjons årsak og annen ikke-infeksjons gastroenteritt og kolitt). ICD-9 diagnosekoder ble brukt for å innhente data om innleggelser i perioden 1995–1998 og ICD-10 diagnosekoder for tilfeller innlagt i perioden 1999–2004 [4].

##### 2. Prospektiv rotavirusovervåking, 2006-2008

For å beregne forekomsten av rotavirusinfeksjoner mer nøyaktig, ble det utført aktiv overvåking av barn under fem år som var innlagt med akutt gastroenteritt

fra mars 2006 til februar 2008 ved tre sykehus (Ullevål universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus og St. Olavs Hospital), som til sammen har omtrent 30 % av alle sykehusinnleggelser hos barn under 5 år i Norge [4]. På St. Olavs hospital, hvor det er tall tilgjengelig, lyktes det å inkludere drøyt to tredeler av de barna som ble innlagt med akutt gastroenteritt.

Metodevalget var basert på WHO's anbefalte protokoll [30] og omfattet aktiv rekruttering av alle barn under fem år innlagt med diaré. For hvert barn ble alder, kjønn, symptomer og varighet av sykehusoppholdet registrert. Avføringsprøve til rotavirusanalyse ble tatt ved innleggelse. ELISA-positive prøver ble analysert ved Folkehelseinstituttet med RT-PCR for å finne ut hvilke genotyper som sirkulerer i Norge [31].

##### 3. Retrospektiv analyse av antall rotaviruspositive prøver, 1995-2004

Landets mikrobiologiske laboratorier rapporterer årlig antall rotaviruspositive prøver (hos innlagte pasienter) til Folkehelseinstituttets frivillige rapporteringssystem. Dette rapporteringssystemet gir ingen informasjon om alder, kjønn, osv. For å beskrive sesongvariasjonen for rotavirus i Norge, ble antall rotaviruspositive prøver fra tidsperioden 1995–2004 analysert etter rapporteringsmåned. Sesongfordelingen av rotaviruspositive prøver ble sammenlignet med sesongfordelingen av innleggelser for akutt gastroenteritt blant barn under fem år rapportert til Norsk pasientregister i den samme perioden [4].

##### Resultater

I perioden 1995-2004, da det var relativt liten bruk av virusdiagnostikk, var 14,5 % av alle sykehusinnleggelser for akutt gastroenteritt blant barn under 5 år i Norge registrert som rotavirusassosierte innleggelser.

I den prospektive overvåkingen som ble gjennomført fra mars 2006 til februar 2008, viste det seg at andelen var 62,9 %. På grunnlag av data fra den prospektive undersøkelsen ble insidensen av rotavirusinfeksjoner beregnet til å være 3 (95 % KI 2,6-3,5) innleggelse per 1000 barn under 5 år, som tilsvarer om lag 900 (spredning 735-1092) sykehusinnleggelse i året i hele landet. Det betyr at ett av omtrent 65 norske barn innlegges på sykehus med rotavirus sykdom før femårsalder. Barn i alderen 6-23 måneder utgjør cirka 61 % av de bekreftede tilfellene av rotavirusgastroenteritt, og liggetiden for rotavirusgastroenteritt på norske sykehus var gjennomsnittlig 1,3 dager. I begge de undersøkte sesongene var det mars, april og mai som hadde høyest forekomst av rotavirusinfeksjoner. Det falt sammen med sesongvariasjonen for sykehusinnleggelse av diaréer av viral og uspesifisert etiologi i samme aldersgruppe (fig. 3). Ingen dødsfall i forbindelse med rotavirusinfeksjon ble rapportert i studien.

#### 4.2.3 Sirkulerende genotyper

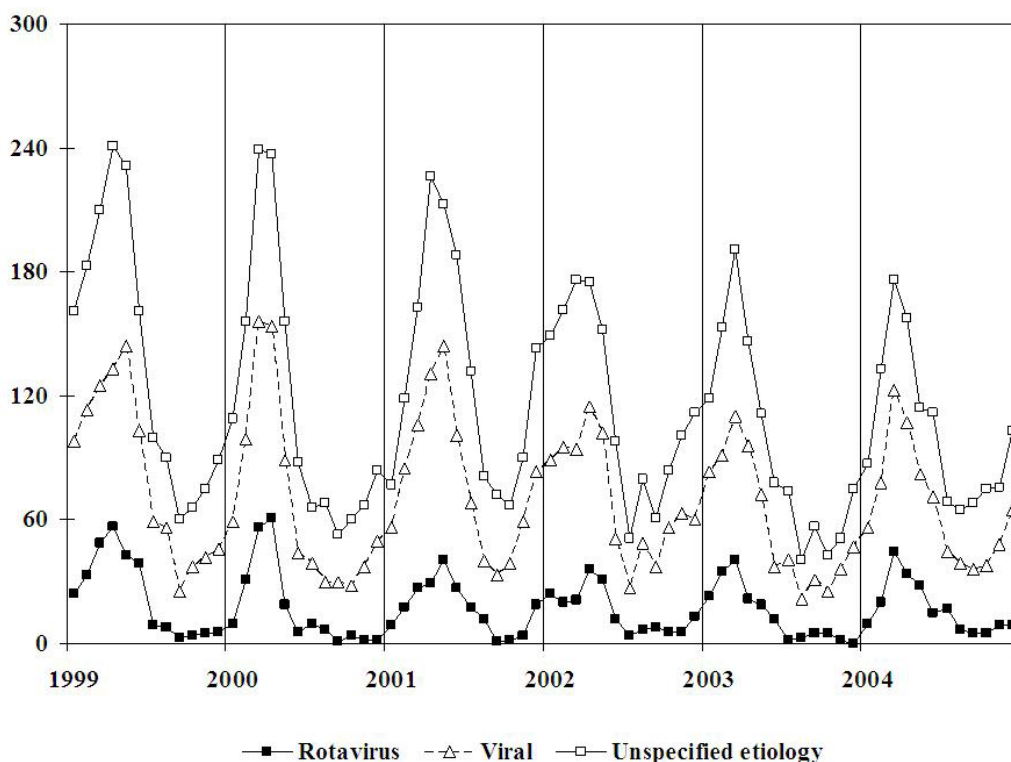
I den prospektive studien ble genotypebestemmelse utført på 219 RT-PCR-positive prøver. De rotavirus-typene som ble påvist i Norge var de fem genotypene som er vanligst over hele verden (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] og G9P[8]), og 49 % av de norske isolatene tilhørte G1P[8]. Ingen uvanlige genotyper ble påvist, og bare et fåtall av prøvene inneholdt mer enn en stamme [31]. I likhet med andre europeiske

studier, viste den norske studien både sesongvariasjon og geografisk variasjon i genotypefordeling.

#### 4.2.4 Rotavirus sykdom utenfor sykehus

Centers for Disease Control i USA (CDC) har på bakgrunn av publiserte studier utviklet en modell for å beregne forekomsten av rotavirusinfeksjon [17; 32]. Det antas at for hvert sykehusinnlagte barn er det 8 (5-10) som trenger å oppsøke lege, og for hvert barn som trenger legetilsyn er det 4 (3-5) som behandles uten tilsyn av lege. Hvis antall sykehusinnlagte tilfeller er kjent, kan totalforekomst av rotavirus sykdom beregnes. Ved bruk av denne modellen ble det beregnet at 7248 (4530-9060) tilfeller med rotavirusgastroenteritt søker legehjelp per år i Norge, og 28 992 (21 744-36 240) tilfeller med mild infeksjon behandles uten tilsyn av lege årlig [4].

I Norge har det så langt ikke latt seg gjøre å studere forekomsten av rotavirus sykdom utenfor sykehus. HELFO har opplysninger fra legeregningskort som gir antall konsultasjoner, alder og diagnosekode. I årene 2006 og 2007 var det henholdsvis 27 892 og 21 072 legekonsultasjoner til sammen for diagnosekodene D11 (diaré) og D70 (infeksiøs diaré) for barn under 5 år. Sammenholdt med antall tilfeller beregnet etter CDCs metode kan dette tyde på at rotavirusdiaréer hos barn under fem år tallmessig utgjør om lag 1/3 av de diaré-tilfellene som behandles av lege utenfor sykehus.



**Figur 3:** Sykehusinnleggelse for gastroenteritt hos barn under 5 år etter måned og år for innleggelse, 1999-2004. Tall fra Norsk pasientregister [4].

## 5.1 Rotavirus som sykdomsårsak

Rotavirus er et dobbeltrådet RNA-virus og tilhører familien *Reoviridae*. Viruspartikkelen (virion) består av et trelaget proteinkapsid som beskytter genomet. Basert på egenskaper i det midtre proteinkapsidet inndeles rotavirus i syv serogrupper (A-G). Hver serogruppe inndeles videre i serotyper (P- og G-typer) ved hjelp av et binært klassifikasjonssystem basert på proteinene i det ytre proteinkapsidet. Serogruppe A, B og C er påvist både hos mennesker og dyr. Hos mennesker er det hovedsakelig serogruppe A som gir sykdom, mens serogruppe B og C har mindre betydning [32].

Viruset binder seg til slimhinnen i øvre del av tynntarmen, hvor det formerer seg i epitelcellene og skiller ut et sekretorisk enterotoksin. Virusinvasjonen fører også til skade på slimhinnens mikrovilli. Dette fører til ikke-blodig vanntynn diaré på bakgrunn av sekretorisk og osmotisk påvirkning [34-36]. Rotavirusinfeksjon er i hovedsak en tarminfeksjon, men den ledsages ofte av feber. Virus kan ofte isoleres fra blod [33-35].

Rotavirus er mer detaljert beskrevet i vedlegg 1.

## 5.2 Smitteveier

Rotavirus er meget smittsomt og overføring av mindre enn 100 viruspartikler kan føre til sykdom [35; 39]. Den syke skiller ut store mengder rotavirus i avføringen, og rotavirus kan overleve i miljøet i flere dager [27; 36]. Smitteoverføringen foregår hovedsakelig fekal-oralt ved tett kontakt mellom personer. Rotavirus antas også å kunne smitte via kontaminert vann og mat [35; 40], og det er holdepunkter for at rotavirus smitter via dråpesmitte fra luftveiene [36; 37]. Rotavirusinfeksjoner er like hyppig hos barn i den industrialiserte del av verden som hos barn i lavinntektsland. Dette er tolket som at rent vann og gode hygieniske forhold ikke er tilstrekkelig til å redusere smitteoverføringen [38].

## 5.3 Sykdomsbildet

Etter en inkubasjonstid på 1-3 døgn begynner sykdommen i de fleste tilfeller med oppkast og feber, som i løpet av 1-2 døgn etterfølges av vanntynn diaré. Feber opptrer hos minst halvparten av pasientene og er oftest moderat, men den kan være over 39°C. Vanligvis avtar oppkastet når diaréen øker. Typisk har barnet 10-20 vanntynne diaréer daglig. Symptomene varer vanligvis i 3-8 dager. Sykdomsforløpet er alvorligst ved første gangs infeksjon og hos barn mellom 3 og 24 måneder. Væsketapet kan føre til alvorlig dehydrering med elektrolyttforstyrrelser. I industrialiserte land fører rotavirusinfeksjoner sjelden til dødsfall, men relativt ofte til sykehusinnleggelse. Rotavirusinfeksjon kan også kompliseres med krampeanfallet. I sjeldne tilfeller involveres andre organsystemer, for eksempel er det rapportert enkelte tilfeller av hjernebetennelse (encefalitt) i forløpet av rotavirusinfeksjon [39; 40]. Sammenlignet med gastroenteritt av andre årsaker, har rotavirusgastroenteritt oftere alvorlig forløp med større væsketap og oftere behov for sykehusinnleggelse [26].

### 5.3.1 Dehydrering

De yngste barna er mest utsatt for dehydrering, først og fremst fordi de har et stort vannstoffskifte og en høyere metabolsk omsetning, men også fordi de er avhengige av andre for å få væske. Graden av dehydrering vurderes klinisk ut i fra tegn som redusert allmenntilstand, mangel på tårer, tørre slimhinner, nedsatt hudturgor, innsunkne øyne, rask puls, redusert pulsfylde, forlenget kapillær fylningstid, og dyp og/eller rask respirasjon. Hvis barnets vekt før sykdomsdebut er kjent, kan den aktuelle vekten gi informasjon om graden av dehydrering (mild, moderat eller alvorlig). Barn med mild dehydrering (vekttap på 5 % eller mindre) har vanligvis ikke behov for innleggelse på sykehus. Ved alvorlig dehydrering (vekttap på 10 % eller mer) skal barnet innlegges. Om barn med moderat dehydrering har behov for sykehusinnleggelse vurderes etter allmenntilstand, evne til å beholde væske, og hvor stort væsketap som pågår. Det kan være vanskelig å vurdere klinisk om et barn har mild eller moderat dehydrering. Manglende urinproduksjonen er et tidlig tegn ved dehydrering. Barn som produserer urin er vanligvis ikke alvorlig dehydrert [41; 42].



## 5.4 Diagnostikk

Rotavirusgastroenteritt kan ikke klinisk skilles fra gastroenteritt av andre årsaker, selv om det er tendens til kraftigere symptomer. Mikrobiologisk diagnostikk er eneste mulighet til å få sikker diagnose. Ved ukompliserte tilfeller av akutt diaré anbefales ikke mikrobiologisk diagnostikk [43]. Men det kan være behov for mikrobiologisk diagnostikk f. eks. ved alvorlig sykdomsforløp, langvarig diaré eller uklare sykdomstilfeller. Det finnes flere rotavirus-hurtigtester basert på latexagglutinasjon og immunkromatografi. ELISA-testene regnes som mer sensitive og spesifikke, men er dyrere og mer tidkrevende. Dehydrering er en klinisk diagnose som bare dårlig understøttes av blodprøver. Bare for barn som innlegges med moderat til kraftig dehydrering anbefales det å undersøke elektrolytter, blodsukker og syre-base status, især hvis intravenøs rehydrering blir aktuell [43].

## 5.5 Immunitet etter gjennomgått sykdom

Antistoff overføres til fosteret i siste trimester av svangerskapet. De fleste mødre har rotavirusantistoffer etter gjennomgåtte infeksjoner. Rotavirusgastroenteritt er derfor uvanlig hos barn under tre måneder og har sjelden alvorlig forløp i denne aldersgruppen. Prematurt fødte barn har ikke fått antistoffer overført fra sin mor og har høyere risiko for rotavirus sykdom [48].

Friske barn utvikler beskyttende immunitet etter en eller noen få rotavirusinfeksjoner. De fleste blir smittet flere ganger i løpet av barndommen. Den første gastroenterittepisoden er vanligvis den mest alvorlige. Gjentatte episoder forløper vanligvis med gradvis mildere eller ingen symptomer [44-46]. Ved femårsalderen har nesten alle hatt en eller flere rotavirusinfeksjoner [47]. I vår del av verden kan imidlertid alvorlige rotavirusinfeksjoner forekomme helt opp til niårsalder [48]. Rotavirusinfeksjon hos voksne gir vanligvis få eller ingen symptomer, og alvorlig rotavirusgastroenteritt er uvanlig [49]. Personer med immunsviktilstander kan også etter småbarnsalderen få alvorlig og langvarig diaré med langvarig utskillelse av rotavirus [50].

Det er ikke kjent nøyaktig hvilke mekanismer som fører til beskyttende immunitet [51]. Det er holdepunkter for at det utvikles en humoral immunrespons med beskyttende rotavirus-IgA både i serum og på slimhinner [57]. Intestinal IgA ser ut til å være den viktigste faktoren for varig beskyttelse mot rotavirus. Totalt rotavirus-IgA i serum, målt innen 4 måneder etter infeksjon, gjenspeiler indirekte det intestinale IgA-nivået og korrelerer med beskyttelse mot rotavirus sykdom [51]. Det er vist at den første rotavirusinfeksjonen hovedsakelig inducerer serotypespesifikt IgA og senere infeksjoner fører til et bredere antistoffsvar mot flere serotyper. [52]. IgA-antistoffrespons har vært brukt som mål for vaksineeffekt for alle de rotavirusvaksinene som hittil har vært prøvd ut [9].



# 6

## Behandling av rotavirusgastroenteritt

### 6.1 Behandlingsprinsipper

#### Europeiske retningslinjer for behandling av akutt gastroenteritt

Gastroenteritt behandles stort sett på samme måte uansett årsak, og det er utarbeidet flere evidensbaserte retningslinjer for behandling av akutt gastroenteritt hos barn [43; 53-55]. For barn i Europa utarbeidet the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) i samarbeid med The European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID) nye retningslinjer i 2008 [43; 54]. Det fullstendige dokumentet [43] går gjennom etiologi, risikofaktorer for alvorlig gastroenteritt og for vedvarende sykdom, klinisk vurdering av alvorlighetsgrad, indikasjoner for legetilsyn og sykehusinnleggelse, og behandlingsprinsipper. Det har referanser til et stort antall studier som er ført opp med vurdering av kvalitet og resultat. De samme behandlingsprinsippene har lenge vært gjeldende i Norge: rehydrering og ernæring. Ved akutte gastroenteritter er det sjelden grunn til å bruke legemidler for å behandle infeksjonen eller symptomene.

#### Rehydrering

Dehydrering og elektrolyttforstyrrelser er de hyppigste komplikasjonene til rotavirusinfeksjon. Selve infeksjonen kan ikke behandles, og behandlingen tar derfor sikte på å motvirke følgene av elektrolytt- og væsketap. Rehydrering er det viktigste tiltaket og det anbefales å begynne så raskt som mulig med oral rehydrering enten som drikk eller via magesonde (nasogastrisk sonde). Denne behandlingen er effektiv, og sammenlignet med intravenøs rehydrering gir den mindre bivirkninger og kortere sykehusopphold [53; 55]. Barn med alvorlig dehydrering og/eller redusert bevissthet og de som ikke vil drikke eller som kaster opp og ikke klarer å beholde en magesonde, har behov for intravenøs rehydrering.

Hovedprinsippet i behandlingen er at barnet tilføres det beregnede underskuddet av væske og elektrolytter i løpet av de første 3-4 timene. Deretter dekkes basalbehovet for elektrolytter, væske og ernæring. Vedvarende store væsketap i form av diaré eller oppkast må erstattes fortløpende. Til tross for skade på epitelcellene i tarmslimhinnene ved viral gastroenteritt,

oppretholdes den koblede transporten av natrium og glukose over cellemembranen. Denne koblede transporten danner grunnlaget for den vellykkede utviklingen av oral rehydreringsvæske, som inneholder glukose og natrium i forholdet 1:1. Fordi de har vist seg å gi mindre diaré og oppkast, anbefaler WHO i dag løsninger med litt lavere osmolalitet enn tidligere med osmolalitet 245 mOsm/l, 75 mmol glukose, 75 mmol natrium, 65 mmol klor, 20 mmol kalium og 30 mmol base per liter [56]. Denne "redusert osmolaritetsløsningen" er imidlertid ikke tilgjengelig i alle europeiske land. ESPGHAN anbefaler løsninger med enda lavere natriuminnhold (60 mmol/l). Slike "hypotone osmolaritetsløsninger" har vist seg å være svært sikre og effektive i vår del av verden. I Norge markedsføres produktet GEM "Nycomed Pharma" som har osmolalitet 255 mOsm/l og litt lavere natriuminnhold (NaCl 50 mmol/l), og som etter vår erfaring fungerer bra i klinisk praksis. Ris-baserte rehydreringsløsninger gir ingen fordeler fremfor standard løsninger, og anbefales ikke i vår del av verden [43]. Brus og juice inneholder for lite salt, og har høy osmolalitet pga høyt sukkerinnhold. En diaré kan derfor vedlikeholdes av den høye osmolaliteten.

#### Ernæring

Barn med diaré trenger kalorier. Det anbefales at ernæringen gjenopptas innen 4-6 timer [43]. Spedbarn fortsetter med brystmelk eller morsmelkerstatning gjennom hele sykdomsperioden [43]. Det er vist at postinfeksiøs laktoseintoleranse sjelden forekommer [53], og tidligere tiders bekymring for å gi melkeprodukter er forlatt. Barn bør derfor fortsette med vanlig kost inkludert melkeprodukter, men med unntak av de mest sukker- og fettholdige matvarene [56].

#### Legemidler mot gastroenteritt

Det finnes ingen kausal behandling i form av antiviralia som virker mot rotavirus. Verken kvalmestillende medikamenter (antiemetika), loperamid eller medisinsk kull anbefales til barn. Ondansetron har klinisk effekt på oppkasttendens. Men medikamentet er dyrt og kan gi økt diaré, og anbefales ikke til rutinemessig bruk [56]. Det er ikke holdepunkter for at homeopatiske midler eller urtemedisin er nyttige, og de anbefales derfor ikke. Sinktilskudd anbefales av WHO til underernærte

barn, men det er ingen holdepunkter for nytten av det hos europeiske barn med gastroenteritt.

Probiotika som *Lactobacillus GG* og *Saccharomyces boulardii* kan redusere varigheten og intensiteten av symptomene ved virusdiaré og kan brukes som støttebehandling [41; 53; 55]. Behandlingen må begynne tidlig i forløpet og det trengs relativt store daglige doser  $>10^{10}$ - $10^{11}$  CFU. I Norge kan vi gi *Lactobacillus GG* i form av 15-20 ml Biola<sup>®</sup> to ganger daglig.

## 6.2 Foreldres og helsetjenestens håndtering av diarésykdom

De fleste barn med gastroenteritt kan behandles av foreldrene. Ca. en femdel vil ha behov for legevurdering enten på helsestasjon, hos fastlege eller på legevakt, mens bare noen få prosent, stort sett av de yngste barna trenger sykehusinnleggelse [57].

Det er viktig at foreldrene begynner å gi ekstra væske så snart barnet begynner å kaste opp eller får diaré. Væske må tilføres hyppig og i små porsjoner (5 – 10 ml), evt. med skje eller sprøyte i munnen. På den måten er det ofte raskt å snu en negativ utvikling slik at barnet kvikner til og selv begynner å drikke igjen. Det er imidlertid vår erfaring at mange foreldre i dag har forholdsvis dårlige kunnskaper om dette. Det er for eksempel en utbredt misforståelse at barnet ikke skal få væske, fordi "det kommer opp igjen med en gang", eller at "drikke fører til ny diaré". Dette fører til unødvendig mange henvendelser til lege.

Oppkast og diaré kan være symptomer på andre tilstander enn gastroenteritt, for eksempel meningitt, sepsis og urinveisinfeksjon. Hvis barnet ikke blir bedre, eller hvis det blir tiltagende slapt, bør det derfor undersøkes av lege.

### Fastleger og legevakt

Når praktiserende fastleger og legevaktleger vurderer barn med diaré og oppkast må de være oppmerksomme på barnets alder og allmenntilstand, oppkastets farge og mengde, og karakter og hyppighet av diareene. Hyppige og store vanntynne diaréer hos barn under ett år kan raskt føre til alvorlig dehydrering, og barn med så alvorlig sykdomsmønster bør innlegges på sykehus også om de ikke er alvorlig dehydrerte.

Norske allmennleger gir råd om hyppig inntak av små mengder væske og evt. anvendelse av ferdige sukker-salt oppløsninger, inntak av lettfordøyelig mat

som yoghurt, supper, kjeks, og raspet eple, og fortsatt amming av morsmelkernærte barn [58].

### Helsestasjonenes rolle

Mange foreldre søker råd ved sin lokale helsestasjon når barna har oppkast og diaré. Grunnen til det kan være at symptomene ikke oppfattes som sykdom de bør oppsøke lege for, eller at helsestasjonen er mest tilgjengelig. Dersom barnet har redusert allmenntilstand og ikke klarer å beholde væske, vil helsesøster henvise videre til lege. Er barnet i god allmenntilstand og tar til seg mat og drikke, får foreldrene råd om å tilby drikke ofte, men i små porsjoner. Morsmelkernærte spedbarn skal ammes hyppig. På helsestasjonen gis også råd om peroral rehydrering. Foresatte får råd om å vurdere barnets urinproduksjon (våte bleier) og kontakte lege hvis de får mistanke om dehydrering.

### Sykehusbehandling

På barneavdelinger bør først oral væsketilførsel forsøkes, med små og hyppige porsjoner. Hvis barnet ikke vil drikke, anbefales det å legge ned en magesonde og tilføre det beregnede væskeunderskuddet i løpet av 3-4 timer. Oral rehydrering er arbeidskrevende, og det er vår oppfatning at mange barn med moderat dehydrering for raskt behandles med intravenøs væsketilførsel. Amerikanske erfaringer tyder på noe liknende [38]. WHO anbefaler rehydrering med standard salt-glukose løsninger uten prøvetaking også ved innleggelse på sykehus, fordi det er skånsomt, medfører lav risiko for feilbehandling og er billig [53; 55]. I Norge er det forholdsvis få som utvikler alvorlig dehydrering med kretsløpssjokk og behov for intensivbehandling. Likevel utgjør barn med alvorlig dehydrering en relativt stor andel av akutt syke barn på norske sykehus.

Hygieniske tiltak som håndvask, matvarehygiene og moderne sanitærforhold har ikke resultert i redusert forekomst av rotavirusykdom i sped- og småbarnsalder, men har antagelig ført til at første episode med rotavirusgastroenteritt kommer om lag ½ år senere enn i lavinntektsland (se Kap. 4.1).

## 7.1 Vaksineutvikling

### 7.1.1 Tidlig vaksineutvikling

Forsøk på å utvikle rotavirusvaksine begynte kort etter at Rotavirus var identifisert i 1973 [59]. Humanpatogene rotavirus ligner morfologisk gastroenterittvirus hos dyr, som lenge hadde vært kjent i veterinærmedisin som årsak til diaré hos kalver og musunger, og funnet hos lam, grisunger, aper, føll, kaniner og antiloper. Human vaksine basert på levende, svekkede bovine og simiane rotavirus viste seg å gi serotypespesifikk immunitet hos varierende andeler av de vaksinerte [59], men det gikk nesten 25 år før det lyktes å utvikle en effektiv rotavirusvaksine.

Først i 1998 ble den første rotavirusvaksinen godkjent for bruk i USA. Det var en levende oral firevalent vaksine (RRV-TV = rhesus-human reassortant rotavirus vaccine) som ble markedsført under navnet Rotashield. Vaksinasjonsregimet var tre doser ved alder 2, 3 og 4 måneder. Vaksinen ga 50 % beskyttelse mot rotavirusdiaré og 80 % beskyttelse mot kraftig rotavirusdiaré. Vaksinen Rotashield ga generelt lite bivirkninger, de vanligste var feber, irritabilitet, nedsatt appetitt og magesmerter 3-5 dager etter første dose. Imidlertid ble det observert økt forekomst av tarminvaginasion.

### 7.1.2 Invaginasion som bivirkning til tidligere rotavirusvaksine

Invaginasion er en kjent tilstand hos småbarn og oppstår ved at et øvre tarmsegment forskyves inn i en tilstøtende del av tarmen [60]. Det gir magesmerter og blødning og kan føre til avklemming av blodårene i tarmveggen og i verste fall til død. Invaginasion er assosiert med virusinfeksjoner, men sjelden med rotavirusinfeksjoner [61-63]. Forekomsten ser ut til å variere mellom ulike geografiske områder. I en europeisk litteraturstudie ble den funnet å være

0,66 - 2,24 tilfeller per 1000 barn og hyppigst i aldersgruppen 3-9 måneder [64]. I en studie fra USA ble det funnet at forekomsten varierer over tid, og forfatterne påpeker viktigheten av å ha riktige og nye nok data for bakgrunnsforekomsten av tilstanden [65]. I Norge har det vært funnet en insidens på 2 per 1000 levende fødte per år i Rogaland [60] og 1,4 - 1,8 per 1000 barn per år i Hordaland [66]. Nye tall fra Norsk pasientregister antyder lavere forekomst på landsbasis: om lag 0,2 tilfeller per 1000 barn under 5 år per år i treårsperioden 2008 - 2010. Forekomsten er høyest hos de yngste, med om lag 0,4 tilfeller per 1000 barn under to år og 0,6 tilfeller per 1000 barn under ett år (tabell 1).

**Tabell 1:** Antall barn under 5 år registrert med diagnose invaginasion (tilstandskode K561) i somatiske sykehus 2008-2010. Data fra Norsk pasientregister.

Alder i måneder	N		
	2008	2009	2010
0-11	34	38	37
12-23	10	14	16
24-35	9	9	10
36-47	5	7	10
48-60	4	3	4
Total	62	71	77

Da signalet om invaginasion ble fanget opp av bivirkningsovervåkningssystemet i USA, ble det gjort studier for å bekrefte eller avkrefte årsakssammenheng med vaksinen [62; 67; 68]. Det ble funnet at vaksinen (Rotashield) var årsak til ett ekstra tilfelle av invaginasion per 5000 - 10 000 vaksinerte spedbarn [62]. Distribusjonen av Rotashield ble stoppet etter om lag ni måneders bruk (mai 1999). Da var ca. 1,8 millioner doser distribuert.

## 7.2 Rotavirusvaksiner som er tilgjengelige nå

To vaksiner mot rotavirusgastroenteritt, som fikk godkjenning i Europa i 2006, gir effektiv beskyttelse når de gis i tidlig spedbarnsalder. Verdens helseorganisasjon (WHO) har vurdert begge vaksinene som egnet til bruk i barnevaksinasjonsprogram [9; 69].

Den ene vaksinen, Rotarix® "GlaxoSmithKline", er en human G1 monovalent vaksine som kort tid etter godkjenning ble tilgjengelig i Norge. Rotarix har nå markedsføringstillatelse i 123 land og inngår i barnevaksinasjonsprogrammet i 30 land. Per juli 2011 er mer enn 100 millioner doser distribuert på verdensbasis.

Den andre vaksinen, RotaTeq® "Sanofi Pasteur MSD", er en bovin-human reassortert femvalent vaksine, som først i 2010 ble tilgjengelig i Norge. RotaTeq har nå markedsføringstillatelse i 103 land og inngår i offentlig barnevaksinasjonsprogram i 10 land. Per juni 2011 er om lag 54 millioner doser distribuert på verdensbasis.

#### **Innholdsstoffer i vaksinene**

Det aktive stoffet i Rotarix er levende, svekket humant rotavirus av stammen RIX4414, produsert i Vero-celler. Det aktive stoffet i RotaTeq er levende humane-bovine rotavirus-reassortanter av serotypene G1, G2, G3, G4 og P1A[8], produsert i Vero-celler.

Begge vaksinene inneholder sukrose som hjelpestoff: Rotarix 1073 mg per 1,5 ml dose og RotaTeq 1080 mg per 2 ml dose (se også 7.5 Vaksinasjon av barn som ikke er friske).

#### **Dosering og administrasjonsmåte**

Begge vaksinene er orale miksturer og begge kan gis fra alder seks uker (42 dager). Siste dose må gis senest ved alder 32 uker [70].

- Rotarix foreligger som pulver i hetteglass og oppløsningsvæske i sprøyte, og skal etter blanding gis med oral sprøyte i munnen. Vaksinasjonsregimet for Rotarix består av to doser med et intervall på minst 4 uker mellom dosene.
- RotaTeq foreligger som ferdig oppløsning i tube. For RotaTeq består vaksinasjonsregimet av tre doser med minst 4 ukers intervall mellom hver dose.

Begge vaksineprodusentene anbefaler at det gis én ny vaksinedose ved samme konsultasjon dersom barnet gulper, spytter ut eller på annen måte ikke får i seg hele dosen. Mer enn to doser skal ikke gis ved samme konsultasjon, selv om problemet gjentar seg. Det er ingen begrensninger på spedbarnets inntak av mat og drikke, verken før eller etter vaksinasjon.

Boosterdoser med rotavirusvaksine er ikke aktuelt.

### **7.3 Vaksinenes effekt og sikkerhet**

Statens legemiddelverk i Norge og det europeiske legemiddelverket (European Medicines Agency – EMA) har vurdert effekten og sikkerheten av begge rota-

virusvaksinene. De har godkjent vaksinene til bruk i barnevaksinasjonsprogram. WHO anbefalte i 2009 at rotavirusvaksine innføres i de nasjonale vaksinasjonsprogrammene i hele verden [69].

#### **7.3.1 Beskyttelse etter vaksinasjon Mekanismer for beskyttelse**

Kliniske studier har vist at vaksinasjon med rotavirusvaksine inducerer en immunrespons med signifikant økning i antirotavirus-IgA i serum, men det er ikke etablert noe sikkert samsvar mellom antistoffnivå og beskyttelse mot rotavirusykdom [71].

#### **Beskyttende effekt målt i kliniske utprøvinger**

Vaksinene er prøvd ut hos barn i alderen 6 uker til 6 måneder i Europa (inkludert Finland og Sverige), Sør- og Mellom-Amerika og USA. Utprøvingene i industrialiserte land viste at begge vaksinene gir 75-85 % beskyttelse mot rotavirusdiaré og 95-100 % beskyttelse mot alvorlig rotavirusdiaré med dehydrering. Begge vaksinene gir god beskyttelse mot de vanligste serotypene [5; 6].

Det er bare gjort få studier av hvor lenge beskyttelsen varer. I Finland er det vist at beskyttelsen mot rotavirusgastroenteritt varer i 3,1 år etter vaksinasjon med pentavalent rotavirusvaksine (RotaTeq) [72].

#### **7.3.2 Uønskede hendelser (mistenkte bivirkninger) etter vaksinasjon**

Hendelsene med invaginasjon etter vaksinasjon med Rotashield har medvirket til at kravene om store studiepopulasjoner i utprøvinger av vaksiner til friske barn er blitt enda strengere enn før. For hver av de to nye vaksinene ble det gjennomført kliniske studier som omfattet grupper som var store nok til å utelukke ett eneste ekstra tilfelle av invaginasjon per 10 000 vaksinedoser. Studiene av Rotarix omfattet 63 225 spedbarn i 11 latinamerikanske land og Finland [6]. Studiene av RotaTeq ble gjennomført i flere europeiske land, Mellom-Amerika, Taiwan og USA. De omfattet 68 038 spedbarn som fikk minst én dose vaksine eller placebo, og 59 210 ble fulgt opp i 42 dager etter tredje dose (mer enn 80 % ble fulgt opp i ett år) [5]. I begge studiene var det omtrent like store grupper som fikk vaksine og placebo.

Det ble ikke funnet noen økt forekomst av invaginasjon eller andre alvorlige uønskede hendelser i vaksinegruppene sammenlignet med placebogruppene [5; 6]. Studier av begge vaksinene har vist at ikke-alvorlige hendelser som feber, irritabilitet, kvalme, oppkast, magesmerter etc. opptrer omtrent like hyppig i vaksinegruppene og placebogruppene [5; 73], bortsett fra utslett som opptrådte hyppigere etter vaksinasjon med RotaTeq enn etter placebo [5].

### **Virusutskillelse etter vaksinasjon**

For begge vaksiner er det i noen studier funnet at vaksinevirus utskilles i avføringen hos noen av de vaksinerte [74]. Virusutskillelsen er størst fra om lag sju dager etter første dose. Vaksinevirusutskillelsen er ikke forbundet med sykdom. Det kan forekomme at vaksinevirus overføres til ikke-immune kontakter av den vaksinerte. Dette kan bidra til immunitet hos nærkontakter som ikke selv er vaksinert.

Hvis rotavirusvaksiner gis til barn som har nærkontakt med personer med immunsviktilstander, anbefales det å være påpasselig med personlig hygiene, spesielt ved håndtering av avføring fra det vaksinerte barnet. Med den høye risikoen for rotavirusgastroenteritt i løpet av tidlig barnealder, er trolig risikoen for naturlig rotavirusinfeksjon hos nærkontakter til et uvaksinert barn høyere enn risikoen for infeksjon med vaksinevirus fra et nyvaksinert barn [74].

### **7.3.3 Forurensninger i vaksinerne**

Våren 2010 ble det meldt til legemiddelmyndighetene i USA (FDA) og Europa (EMA), først fra produsenten av Rotarix, og senere fra produsenten av RotaTeq, at det i vaksinerne var funnet DNA fra porcint circovirus type 1 (PCV1). PCV er allment utbredt virus som har vært ansett for å være non-patogene [75]. I USA førte funnet til et ca. sju ukers opphold i vaksinasjon med Rotarix mens videre undersøkelser ble gjort [76]. I Europa anbefalte EMA at vaksinasjon skulle fortsette som før mens saken ble undersøkt [77]. Både FDA og EMA konkluderte med at funnene av PCV-DNA i vaksiner ikke utgjør noen risiko ved bruk av vaksinerne. Det påviste DNA har vært i vaksinerne gjennom alle utprøvingene. Begge vaksineprodusentene er nå likevel i ferd med å endre sine produksjonsrutiner slik at vaksinerne blir uten PCV.

## **7.4 Bruk av rotavirusvaksine samtidig med andre vaksiner**

Kliniske studier har vist at begge de tilgjengelige rotavirusvaksinerne kan gis samtidig med de vaksinerne som vanligvis gis i første levehalvår, uten at det påvirker immunogenitet eller sikkerhetsprofil for noen av vaksinerne [73; 78-80]. Det er vist for monovalente og kombinasjonsvaksiner mot difteri, tetanus, kikhoste (acellulær), Haemophilus influenzae type b (Hib), polio (både inaktivert (IPV) og levende oral (OPV) vaksine), hepatitt B og for konjugerte vaksiner mot pneumokokkinfeksjon og meningokokk C.

Hvis de ikke gis samtidig, anbefales intervall på minst to uker mellom Rotarix eller RotaTeq og OPV. Dette har

ingen praktisk betydning i Norge, hvor OPV ikke er i bruk. Det er ingen data for samtidig bruk av rotavirus- og MMR-vaksiner, som uansett ikke skal gis til samme aldersgruppe [81].

Det foreligger ingen data for samtidig bruk av rotavirusvaksiner og BCG-vaksiner. I de fleste land er det uproblematisk, fordi BCG vanligvis skal gis til nyfødte og rotavirusvaksiner skal tidligst gis ved alder 6 uker. I Norge er det imidlertid ikke uvanlig at spedbarn som skal ha BCG-vaksiner like etter fødselen, ikke får BCG-vaksiner før første helsestasjonsbesøk, som er ved 6-ukersalder. I slike tilfeller er det aktuelt å enten utsette BCG-vaksinasjon ytterligere eller utsette rotavirusvaksinasjonen, så lenge det ikke foreligger fullstendig kunnskap om samtidig vaksinasjon.

## **7.5 Rotavirusvaksine til barn som ikke er friske**

### **Medfødte stoffskiftesykdommer**

Begge vaksiner inneholder sukrose som hjelpestoff i en mengde som kan ventes å gi symptomer hos barn med sjeldne medfødte stoffskiftesykdommer som fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltaseinsuffisiens. Disse tilstandene utgjør derfor kontraindikasjon mot rotavirusvaksiner.

### **Sykdommer i fordøyelsessystemet**

Det foreligger ingen data for sikkerhet og effekt av vaksinasjon med verken Rotarix eller RotaTeq gitt til spedbarn med gastrointestinal sykdom (inkludert kronisk diaré) eller veksthemming. Vaksinasjon bør vurderes til slike spedbarn når det etter legens vurdering ansees som en større risiko å ikke gi vaksinen.

Vaksinasjon skal utsettes hos personer med diaré eller oppkast, siden sykdommen kan medføre at vaksinen forsvinner fra mage-tarmkanalen.

### **Hivpositive**

Ved markedsføringstidspunkt fantes ikke data for vaksinasjon av spedbarn med immunsviktilstander, spedbarn som er smittet med hiv eller spedbarn som har fått blodoverføring eller immunoglobulin innen 42 dager etter vaksinasjon. Etter markedsføring er det vist at levende rotavirusvaksiner er trygge og effektive hos hivpositive spedbarn [69; 82].

### **Andre immunsviktilstander**

Det foreligger bare begrensede data for rotavirusvaksinasjon hos barn med immunsviktilstander annet enn hivinfeksjon. Det er kjent at kraftig og langvarig



rotavirusdiaré forekommer hos barn og voksne med medfødte immunsvikttilstander og med immunsvikt i forbindelse med stamcelletransplantasjon eller organtransplantasjon.

Det har vært rapportert flere tilfeller av langvarig kraftig diaré forårsaket av rotavirusvaksine hos spedbarn med alvorlig kombinert immunsvikt (SCID) [83]. I 2010 ble det gjort en gjennomgang av tilfeller meldt til VAERS (USAs system for spontanmeldinger av mistenkte vaksinebivirkninger) [84]. Det ble da funnet ni tilfeller, hvorav åtte hadde langvarig diaré som hovedsymptom (én hadde dårlig vektøkning som eneste symptom). Sju av dem hadde skilt ut vaksinevirus i avføringen i 1-7 måneder. Ingen dødsfall var rapportert. Forfatterne anbefaler at det innføres screening for SCID for å unngå den risikoen rotavirusvaksinasjon medfører for denne pasientgruppen, og vaksineprodusentene fraråder rotavirusvaksine til barn med SCID.

Vaksinestammene i rotavirusvaksine er levende men betydelig svekket. Potensiell risiko og fordel må vurderes hos barn med kjente eller mistenkte immunsvikttilstander. Det er barnets behandlingsansvarlige lege, gjerne i samarbeid med immunolog, som må ta avgjørelsen om å vaksinere eller ikke vaksinere i det enkelte tilfelle.

### Behandling med blodprodukter

I Norge er det vanlig å være tilbakeholdende med å gi levende virusvaksiner de første tre månedene etter at blodprodukter er gitt, fordi blodproduktet kan inneholde antistoffer som i teorien kan inaktivere virusvaksinen [81]. American Academy of Pediatrics har tidligere anbefalt et intervall på 42 dager fra et blodprodukt til rotavirusvaksine, men de har gått bort fra den anbefalingen og anbefaler nå ingen restriksjoner for rotavirusvaksinasjon til barn som nylig har mottatt eller snart skal få forskjellige former for blodprodukter [85]. Selv om effekten av vaksinasjon blir svekket, vurderes det som mindre viktig siden vaksinasjonen består av mer enn én dose [85].

### Vaksinasjon av premature

For tidlig fødte barn har vært med i studier av RotaTeq. De ble randomisert til placebo- og vaksinegruppen på samme måte som barn født til termin. De tålte vaksinen godt og fikk klinisk beskyttelse mot sykdommen [86]. Antallet ekstremt premature spedbarn var for lite til å beregne sikre statistiske resultater, men også de tålte vaksinen godt og så ut til å få omtrent like god beskyttelse som vaksinegruppen samlet fikk [86]. Det er ikke publisert data for Rotarix og premature barn, men studier pågår [85; 87].

### 7.5.1 Oppsummering av hvem som ikke bør vaksineres, eller vaksineres etter nøye avveining av risiko mot nytte

Produsentene oppgir følgende kontraindikasjoner mot vaksinasjon med Rotarix eller RotaTeq:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet etter ett eller flere av hjelpestoffene i vaksinen.
- Overfølsomhetsreaksjon etter tidligere vaksinasjon med vaksine mot rotavirus.
- Tidligere invaginasjon.
- Ubehandlet medfødt misdannelse i fordøyelseskanalen som kan disponere for invaginasjon.
- Alvorlig kombinert immunsvikt (SCID).
- Kjent eller mistenkt immundefekt unntatt hivinfeksjon (se ovenfor).
- Alder over 12 uker ved første vaksinedose.

Det frarådes å gi første vaksinedose til barn over 12 uker. Ved den alderen øker forekomsten av invaginasjon. Det vil statistisk øke risikoen for at vaksinasjonen tilfeldig tidsmessig faller sammen med en invaginasjon. Det kan gi tolkningsproblemer, i det invaginasjon i et slikt tilfelle vil bli registrert som vaksinebivirkning selv om vaksinen ikke er årsak.

Alvorlig allergisk reaksjon på tidligere dose av samme vaksine utgjør kontraindikasjon. Som all annen vaksinasjon, skal også vaksinasjon med rotavirusvaksine vanligvis utsettes ved akutt febersykdom med feber over 38 grader. En lettere infeksjon er imidlertid ikke kontraindikasjon mot vaksinasjon. Vanligvis bør vaksinasjon også utsettes ved gastroenteritt, siden sykdommen kan medføre dårlig vaksinerespons. Men ved mild gastroenteritt kan det likevel vurderes å gi planlagt vaksinedose, især hvis en utsettelse vil medføre at barnet blir for gammelt til å få vaksinen.

### 7.6 Erfaringer i land som har innført rotavirusvaksine i barnevaksinasjonsprogram

Foreløpig er det bare fire europeiske land som har innført rotavirusvaksine i sine barnevaksinasjonsprogram: Belgia, Østerrike, Luxemburg og Finland. I Latvia skal rotavirusvaksine inn i vaksinasjonsprogrammet fra 1.1.2014 [88]. I flere europeiske land er det i perioden 2006-2008 utarbeidet anbefalinger og kostnads-nytteanalyser, men foreløpig har ikke rotavirusvaksine blitt innført i de respektive barnevaksinasjonsprogrammene. Derimot er rotavirusvaksine innført i en rekke andre land, blant annet Mexico, Brasil, Australia, og USA. Basert på publiserte

rapporter er de samlede erfaringene fra disse landene at rotavirusvaksinasjon har ført til:

- dramatisk redusert forekomst av rotavirus-gastroenteritt.
- redusert antall sykehusinnleggelser pga gastroenteritt, både for rotavirusgastroenteritt og gastroenteritt, uansett årsak.
- redusert antall sykehusinnleggelser for rotavirusgastroenteritt også hos ikke-vaksinerte barn.

## USA

I USA ble rotavirusvaksine anbefalt av helsemyndighetene våren 2006 [89]. Andelen barn som har fått minst én dose rotavirusvaksine har vært økende. Basert på data fra utvalgte områder av landet er det anslått at minst 31 % av amerikanske barn under to år fikk minst én dose rotavirusvaksine i vinter-vårsesongen 2007-2008 [90], og at dekningen med minst én vaksinedose hadde nådd 72 % hos fem måneder gamle barn i juni 2009 [91]. Et nasjonalt laboratoriebasert overvåkingssystem har data som viser at rotavirus-sesongene i 2007-2008 og 2008-2009 var henholdsvis 15 uker og seks uker forsinket sammenliknet med de foregående seks årene, og andelen rotaviruspositive avføringsprøver ble redusert med henholdsvis 60 og 42 %. Det var i tillegg nesten en halvering av antall sykehusinnleggelser for diaré av enhver årsak hos barn under fem år [91]. Blant barn som ble undersøkt prospektivt for akutt diaré tre steder i landet (både sykehusinnlagte og poliklinisk behandlede barn), hadde andelen med rotavirus sykdom falt fra 51 % i 2006 og 54 % i 2007 til 6 % i 2008 [92]. Det er også rapportert en reduksjon av sykehusinnleggelser for rotavirusgastroenteritt på 87-96 % blant barn under tre år i periode 2007 – 2009 [93]. Disse endringene kom samtidig med økt bruk av rotavirusvaksine, men var større enn det som kunne forventes etter vaksinasjonsdekningen i den vaksinerte aldersgruppen under to år. Endringene omfattet også aldersgruppen 3-5 år, som var for gamle til å ha fått rotavirusvaksine. Dermed ser det ut til at vaksinen gir indirekte beskyttelse også til ikke-vaksinerte barn [91]. Det kan skyldes at smittepresset i barnefamilier og deres omgangskrets minskes ved at de minste barna sjeldnere blir syke. I en ny amerikansk artikkel som baserer seg på registerdata fra kommersielle sykehus, er det rapportert en reduksjon av rotavirusassosierte sykdomstilfeller på 60-75 % i årene 2007-2009 [94]. I en annen artikkel, som bygger på fire års aktiv overvåkning av sykehusinnlagte tilfeller i tre fylker, ble det rapportert 87-96 % reduksjon av sykehusinnleggelser for rotavirus sykdom hos barn under tre år [93]. I USA ble det ikke registrert noen økt forekomst av invaginasjon i løpet av de to første årene vaksinen var i bruk [95-97].

## Belgia

I Belgia ble anbefaling om rotavirusvaksinasjon for alle barn under 6 måneder gitt allerede høsten 2006. En ordning med delvis dekning av vaksinekostnadene var på plass før året var omme. På bakgrunn av regionale studier ble vaksinasjonsdekningen anslått til om lag 77 % i 2009. I 2010 var vaksinasjonsdekningen økt til minst 90 %. I de to sesongene 2007-2009 ble antall sykehusinnleggelser for rotavirusgastroenteritt hos barn under to år redusert med henholdsvis 65 % og 80 % sammenliknet med to sesonger før vaksinen ble innført [98]. I de to sesongene 2008-2010 var sesongen for rotavirusdiaré forsinket 4-6 uker sammenliknet med årene før vaksinen ble innført. I tillegg var forekomsten av rotavirus sykdom, målt både som antall sykehusinnleggelser og antall positive laboratorieprøver, om lag halvparten av den laveste observerte årlige forekomsten for perioden 1999-2006 [99].

## Østerrike

I Østerrike har rotavirusvaksine vært anbefalt og subsidiert av helsemyndighetene fra juli 2007 for barn i alderen 6 uker til 6 måneder. Vaksinasjonsdekningen har hele tiden vært over 70 % og i 2008 var dekningen 87 %. Siden 1997 har de hatt løpende overvåkning av alvorlig rotavirusdiaré i et utvalg av sykehusavdelinger som til sammen dekker om lag 30 % av befolkningen. I perioden fra august 2007 til desember 2008 var antall sykehusinnleggelser for rotavirusgastroenteritt hos barn i alder 3 – 20 måneder 74 % lavere enn i tilsvarende perioder før vaksinen ble innført [100]. I 2009 var det ytterligere reduksjon i antall innleggelser for rotavirusgastroenteritt: 79 % reduksjon hos barn under 12 måneder, 72 % hos barn mellom 12 og 24 måneder og 35 % hos barn fra to til fem år. Også hos barn mellom fem og 15 år var antall innleggelser redusert med 38 %. Vaksinen beskytter også ikke-vaksinerte og dette oppfattes som uttrykk for flokkbeskyttelse. Høy vaksinasjonsdekning hos små barn beskytter eldre ikke-vaksinerte barn fordi det blir mindre sirkulasjon av rotavirus i miljøet. Også i Østerrike ser det ut til at høy vaksinasjonsdekning fører til endring av når på året det meldes flest tilfeller rotavirusgastroenteritt. Før vaksinasjon ble innført var den høyeste forekomsten i mars og i 2009 var den forsinket til april [101].

## Australia

I Australia har barn fått tilbud om vaksine siden 2007 og 87 % har fått minst én dose. Forekomsten av både rotavirusgastroenteritt og akutt gastroenteritt av enhver årsak har sunket drastisk. I ett område ble det observert en nedgang på 83-90 % [102]. I et annet område ble antall innleggelser pga rotavirusgastroenteritt redusert med 89-94 % mens akutt gastroenteritt av enhver årsak ble redusert med om lag 63 % [103].

## Finland

Finland var tidlig ute med å dokumentere at rotavirusinfeksjon har alvorligere forløp enn andre virusgastroenteritter hos småbarn [104], og mange utprøvinger av rotavirusvaksine har foregått i Finland. Rotavirusvaksine ble innført i det finske barnevaksinasjonsprogrammet i september 2009, etter at vaksinasjonsdekningen, med vaksine bekostet av foreldre, hadde nådd ca 30 % [48; 105]. De har senere rapportert vaksinasjonsdekning på 90 %. Foreløpig foreligger ingen publikasjon av resultater etter innføringen.

## Bivirkninger til rotavirusvaksinene per 2011

WHO's "Global Advisory Committee on Vaccine Safety" avholdt i desember 2010 et møte for å vurdere sikkerheten ved de nye rotavirusvaksinene [106]. Bakgrunnen var at overvåkning etter markedsføring av vaksinen i Mexico hadde avslørt økt antall tilfeller med invaginasjon i den første uken etter første dose Rotarix. Forekomsten av invaginasjon etter innføring av rotavirusvaksine ble studert i en toårsperiode 2008-10 i Mexico og Brasil (samlet årlig fødselskohort om lag 6 millioner barn) [107]. Dataene fra Mexico viste ett ekstra tilfelle av invaginasjon per 51 000 vaksinerte i løpet av den første uken etter første vaksinedose. I Norge vil denne risikøkningen tilsvare

om lag ett tilfelle per vaksinert årskull, eller 1-2 % av bakgrunnsforekomsten av invaginasjon for barn under ett år, og er betydelig lavere enn det som ble observert etter Rotashieldvaksinen (1-2 ekstra tilfeller per 5 000-10 000 vaksinerte). I Brasil ble det funnet en noe lavere økt forekomst av invaginasjon (1 per 68 000 vaksinerte), og der var det i uken etter 2. dose. For Brasil og Mexico til sammen, førte den økte risikoen for invaginasjon etter rotavirusvaksinasjon til fem dødsfall og 96 sykehusinnleggelse ekstra per år, mens vaksinasjon i de to landene i samme periode forebygget 80 000 innleggelse og 1300 dødsfall pga rotavirussykdom. I Australia ble forekomsten av invaginasjon etter vaksinasjon undersøkt i fire delstater i en 18-månedersperiode 2007-08. Alt i alt ble det ikke funnet noen økt hyppighet av invaginasjon hos barn yngre enn ni måneder, men den undersøkte befolkningen var ikke stor nok til at sikre konklusjoner kan trekkes [108].

Samlet konklusjon er at de store fordelene ved vaksinasjon er mye større enn den kortsiktige litt økte risikoen for utvikling av invaginasjon etter vaksinasjon. WHO anbefaler derfor fortsatt rotavirusvaksinasjon av alle spedbarn for å forebygge alvorlig og potensielt livstruende sykdom [69].





# Har rotaviruset en plass i det norske barnevaksinasjonsprogrammet?

Flere forhold taler for at rotavirusvaksinasjon kan ha en plass i det norske barnevaksinasjonsprogram.

- Rotavirusinfeksjon forekommer like hyppig i Norge som i andre skandinaviske og europeiske land og tilgjengelige smitteverntiltak ser ikke ut til å ha minsket hyppigheten.
- Selv om rotavirusdiaré sjelden fører til dødsfall i vårt land, er antall sykdomstilfeller høyt.
- Selv om det lenge har vært tilgjengelig metoder for effektiv behandling (peroral rehydrering) utenfor institusjoner, fører rotavirus til et stort antall sykehusinnleggelses og utgjør en relativt stor belastning på norske barneavdelinger.
- Naturlig rotavirusinfeksjon rammer små barn kraftigst og det fører til en bred immunitet som også beskytter senere i livet. Det er overveiende sannsynlig at beskyttelsen etter vaksinasjon blir like god og langvarig.
- I omfattende studier før godkjenning ble gitt er begge de nye vaksinene funnet å være sikre og effektive, og de anbefales av WHO for barn over hele verden.
- Studier etter markedsføring av rotavirusvaksine både i vestlige land og i lavinntektsland har dokumentert sterk nedgang i antallet alvorlige tilfeller av rotavirussykdom og sykehusinnleggelses. Samme effekter kan forventes ved innføring av vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge.
- I overvåkningsdata etter innføring av rotavirusvaksine i Mexico, Brasil og Australia ble det funnet en liten økning av forekomsten av invaginasjon i uken etter første eller andre vaksinedose. I Norge vil det tilsvare ett tilfelle per vaksinert årskull, dvs en økning på 1-2 % av den nåværende forekomsten av invaginasjon hos barn under ett år. Disse observasjonene understreker viktigheten av effektiv overvåking etter innføring av vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet.
- Symptomer som feber, irritabilitet, kvalme, oppkast og magesmerter forekommer like ofte etter placebo som etter vaksine.

- Vaksinen er kostbar, men innkjøpsprisen vil trolig bli betydelig lavere i vaksinasjonsprogram når prisen bestemmes etter anbud, enn det som nå er innkjøpspris (se Kap 8.6).
- Med den gode helsetjenesteinfrastrukturen i Norge, hvor helsesøstre gir forebyggende helsetjenester til alle barn fra fødsel til utgang av grunnskolen, er det meget gjennomførbart å implementere rotavirusvaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet.

## 8.1 Det norske barnevaksinasjonsprogrammet

I Norge tilbys alle barn vaksiner mot difteri, stivkrampe, kikhoste, Hib-infeksjon (Haemophilus influenzae type B), poliomyelitt, pneumokokksykdom, meslinger, kuma og røde hunder. Jenter i 7. klasse tilbys HPV-vaksine mot livmorhalskreft. Barn med kjent smitterisiko tilbys også vaksiner mot hepatitt B og tuberkulose. For de fleste begynner vaksinasjonen ved tremåneders alder, og siste dose gis i 10. klasse i ungdomsskolen.

**Tabell 2:** Det anbefalte barnevaksinasjonsprogrammet for barn født fra og med 1998

Alder	Vaksinasjon mot
Fra fødsel	Hepatitt B og tuberkulose (BCG) for barn med foreldre fra utenfor lavendemiske områder
3 måneder	Difteri, tetanus, kikhoste (DTP), Haemophilus influenzae-infeksjon (Hib), poliomyelitt (IPV), pneumokokksykdom (PKV)*
5 måneder	DTP-IPV-Hib, PKV*
11 - 12 måneder	DTP-IPV-Hib, PKV*
15 måneder	Meslinger - kuma - røde hunder (MMR)
6 - 7 år	DTP-IPV
11 - 12 år	MMR
12 - 13 år, jenter (3 doser)	Humant papillomavirus (vaksine mot livmorhalskreft)
15 - 16 år	dTP-IPV

\*) Pneumokokkonjugatvaksine for barn født fra og med 2006.

### Vaksinasjonsdekning og alder ved vaksinasjon

Oppslutningen om vaksinasjonsprogrammet er høy. For landet som helhet har 93-94 % av barna i alle aldersgrupper fått de vaksinene de skal ha i henhold til barnevaksinasjonsprogrammet (kilde: SYSVAK). I følge opplysninger som kan hentes ut fra SYSVAK-registeret, får over 90 % av barna den første vaksinedosen før fylte fire måneder. Reell vaksinasjonsalder for femmånedersdosen viser noe større spredning.

Hvis rotavirusvaksine tas inn i vaksinasjonsprogrammet, kan det være best å gi første vaksinedose ved helsestasjonsbesøket ved seksukers alder (som per i dag er uten vaksinasjon), den neste ved tremåneders alder, og eventuell tredje dose ved femmånedersalder.

## 8.2 Målet for rotavirusvaksinasjon i Norge

Primært mål er å redusere forekomsten av alvorlig rotavirus sykdom med dehydrering og dermed redusere antall sykehusinnleggelses hos små barn. I likhet med andre vaksiner i program, kan rotavirusvaksinasjon bidra til utjevning av sosiale helseforskjeller ved at alle barn får tilbud om vaksinen, uavhengig av foreldrenes inntektsnivå.

## 8.3 Betingelser for å ha rotavirusvaksine i program

- Sykdommen er et folkehelseproblem. Rotavirusgastroenteritt rammer praktisk talt alle norske barn før femårsalder. Om lag 1 av 65 legges inn på sykehus (om lag 900 sykehusinnleggelses årlig). Ytterligere 4500 – 9000 per år søker lege for sykdommen (Kap 4.2.2). Imidlertid er det nesten ingen som dør av rotavirus sykdom i Norge.
- Effektive vaksiner er tilgjengelig (Kap 7.2 og 7.3) og leveransene er stabile. Begge de tilgjengelige vaksinene har akseptabel bivirkningsprofil. Den alvorligste potensielle bivirkningen til vaksinen er ca 1-2 % økt forekomst av invaginasjon (Kap 7.1.2 og 7.1).
- Kostnadene for vaksine og vaksinasjon må balansere mot fordelene ved å vaksinere. Fra andre land som har tatt rotavirusvaksine inn i barnevaksinasjonsprogram, er det kjent at vaksineprisen etter anbud har blitt betydelig lavere enn godkjent apotekutsalgspris. En tilsvarende prisreduksjon i Norge vil også føre til betydelig lavere priser enn det som var antatt da helseøkonomiske beregninger ble gjort i Norge. Apotekutsalgsprisen for den ene rotavirusvaksinen har per august 2011 falt med 25 % (Kap 8.6).

- I motsetning til land som Belgia, Østerrike og USA, hvor det er leger som utfører småbarnsvaksinasjon, gjøres vaksinasjonene i Norge av helsesøstre på helsestasjonen. Det innebærer at den delen av helsevesenet som utfører jobben, ikke får noen gevinst i form av redusert arbeidsbyrde når det blir færre diarétilfeller blant småbarn. Helsestasjonene må sikres tilstrekkelig ressurser til å gjennomføre vaksinasjonen og den nødvendige rådgivningen til foreldre i forbindelse med vaksinasjon (Kap 8.7).
- Foreldre må være villige til å vaksinere barna sine.
- Informasjon til helsetjenesten og publikum må være i gang før gjennomføring av en eventuell endring i barnevaksinasjonsprogrammet (Kap 8.7). Det forutsetter at det er tilstrekkelig lang tid til å utarbeide og formidle god og omfattende informasjon til kommunehelsetjenesten, spesialisthelsetjenesten og til publikum.

## 8.4 Forventet effekt av rotavirusvaksine i barnevaksinasjonsprogram

Etter innføring av rotavirusvaksine i det norske barnevaksinasjonsprogrammet ventes det at forekomsten av rotavirusgastroenteritt vil gå ned, og at det vil merkes både i form av færre sykehusinnleggelses og færre besøk hos fastlege. Hvor fort dette vil skje, avhenger av hvor høy vaksinasjonsdekningen blir.

## 8.5 Hvor god vaksinasjonsdekning er nødvendig?

For det enkelte barnet som vaksineres, har vaksinasjonsdekning i befolkningen ingen betydning. Den vaksineinduserte beskyttelsen inntreffer uavhengig av om andre er vaksinert.

I andre land er det observert betydelig gevinst i form av redusert antall sykehusinnleggelses ved vaksinasjonsdekning på 70 % og kanskje lavere, og det er rapportert redusert forekomst av rotavirusgastroenteritt også hos ikke-vaksinerte barn (se kap 7.6).

Sykdommen kan ikke utryddes ved vaksinasjon. Rotavirus antas å sirkulere i eldre aldersgrupper uten å gi kliniske symptomer [109]. Sirkulerende virusserotyper endres over tid, og det er ikke kjent om det er like god beskyttelse mot alle serotyper av rotavirus. Serotypefordelingen må derfor overvåkes over tid.

### 8.5.1 Evt. ettervaksinering av eldre barn

Siden vaksinen er utprøvd bare hos barn i alder fra 6 uker til 6 – 8 måneder, er det ikke aktuelt å tilby vaksinen til eldre barn, unntatt i eventuelle kliniske studier.

## 8.6 Økonomiske vurderinger

### Helseøkonomisk evaluering

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag av Nasjonalt folkehelseinstitutt å evaluere kostnadseffektiviteten ved å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Evalueringen ble utført av en arbeidsgruppe som leverte sin rapport i 2009 [1]. Rapporten er ment å være et hjelpemiddel for ekspertgruppen, nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt, med mandat om å gi råd til HOD om riktig bruk av rotavirusvaksine.

Det ble foretatt en helseøkonomisk evaluering som sammenlignet kostnader og helsegevinster for de to vaksine kandidatene mot en ikke-vaksinasjonsstrategi [1]. Analysene ble basert på en modell som beregnet kostnader per kvalitetsjusterte leveår for de to vaksinene. Resultatene av analysene ble presentert som inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer, både fra et helse-tjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv. NOK 500 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår ble brukt som terskelverdi for å definere kostnadseffektivitet.

Modellen bygger på en rekke antagelser og begrensninger som må tas hensyn til når man tolker resultatene. Det er betydelige usikkerheter i flere av modellparameterne, slik det vanligvis er i helseøkonomiske modeller.

I konklusjonen skriver de: Med en terskelverdi på NOK 500 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår som definisjon på kostnadseffektive intervensjoner, er det lite sannsynlig at vaksinasjon mot rotavirus vil være kostnadseffektivt i Norge sett fra et helsetjenesteperspektiv. I et tilnærmet samfunnsperspektiv som også inkluderte indirekte kostnader som følge av produktivitetstap ved foreldres sykefravær vil det derimot være overveiende sannsynlig at vaksinasjon vil være kostnadseffektivt.

### Faktorer som er endret senere

Gruppen som gjorde kostnads-nytte-vurdering av rotavirusvaksine i program, tok utgangspunkt i apotekutsalgspris for de to vaksinene. De kalkulerte med at prisen ville falle til 80 % av apotekutsalgspris hvis vaksinen tas inn i program. Erfaringene fra andre land som har tatt vaksinen inn i program, er at vaksine-

prisen reduseres betydelig mer, slik at 50 % av apotekutsalgspris er mer sannsynlig. I august 2011 meddelte den ene vaksineprodusenten at apotekutsalgspris for deres vaksine reduseres med 25 %.

## 8.7 Vil befolkningen ta vaksinen i bruk?

### 8.7.1 Foreldres holdning til rotavirusvaksinasjon og sykdom

En spørreundersøkelse utført i 2009 antyder at norske småbarnsforeldre generelt er positive til vaksinasjon [110]. Imidlertid hadde den ingen spørsmål om hvordan norske småbarnsforeldre vil stille seg til innføring av rotavirusvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet. Arbeidsgruppen antar, på bakgrunn av medlemmenes erfaring, at rotavirus som sykdomsårsak er lite kjent blant småbarnsforeldre og relativt lite påaktet av store grupper helsepersonell.

### 8.7.2 Arbeidsbelastning på helsestasjonene

Helsesøstrene her i landet har ansvaret for gjennomføringen av barnevaksinasjonsprogrammet slik det er fastsatt av Helse- og omsorgsdepartementet og med de vaksinene som er kjøpt inn til programmet [111]. Kommunen skal sørge for å ha tilgang på nødvendig personell for de oppgavene de skal utføre.

Utviklingsstrategi for helsestasjons- og skolehelsetjenesten, som ble utarbeidet av Helsedirektoratet i 2010, angir behov for økt bemanning [112]. På bakgrunn av den arbeidsbelastningen helsesøstrene har, er det uttrykt bekymring for innføringen av en ny vaksine. Det må forutsettes at helsestasjonene får tilført tilstrekkelig ressurser til gjennomføring av vaksinasjonen og det arbeidet som kreves i den forbindelse.

# 9

## Oppfølging etter eventuell endring av barnevaksinasjonsprogrammet

Ved innføring av ny vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet bør det også settes av tilstrekkelig med midler til oppfølging etter at vaksinen er tatt inn i vaksinasjonsprogrammet. Oppfølgingen bør omfatte overvåkning av både sykdomsforekomst, sirkulerende genotyper av rotavirus, vaksinasjonsdekning, uønskede hendelser etter vaksinasjon (inkludert forekomsten av invaginasjon) og foreldres og publikums holdninger til vaksinasjon.

### Vaksinasjonsdekning

Overvåkning av vaksinasjonsdekningen gjøres etter vanlig rutine gjennom det nasjonale vaksinasjonsregisteret SYSVAK.

### Overvåkning av uønskede hendelser etter vaksinasjon

I Norge er det et spontanmeldingssystem for overvåkning av mistenkte bivirkninger til vaksiner, og det inngår i legemiddelovervåkingen. Meldinger sendes til Folkehelseinstituttet, der de registreres i Legemiddelverkets bivirkningsdatabase.

Ved innføring av ny vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet gjennomføres ofte utvidet (intensivert) overvåkning i en periode på 6 – 18 måneder. Hensikten er å få mer detaljert kunnskap om vaksinens bivirkningsprofil i norsk befolkning enn det som kan leses i tilgjengelig litteratur og samtidig sikre at uventede uønskede hendelser ikke blir oversett. En slik utvidet overvåkning bør også gjøres etter innføring av rotavirusvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet.

### Overvåking av sykdomstilfeller

For å vite om en ny vaksine faktisk virker i befolkningen, må sykdommen det vaksineres mot overvåkes. MSIS vil ikke være tjenlig redskap for overvåkingen av rotavirusgastroenteritt, siden sykdommen ikke er meldingspliktig til MSIS nå. Det viktigste er å overvåke forekomsten av alvorlig rotavirussykdom som fører til sykehusinnleggelse. Norsk pasientregister (NPR) kan gi tall for antall sykehusinnleggelser for akutte antatt infeksjøs gastroenteritter. Men ettersom det ikke anbefales å gjøre virusdiagnostikk rutinemessig ved akutt gastroenteritt, vil ikke tall fra NPR gi så mye informasjon om rotavirusgastroenteritt.

Arbeidsgruppen anbefaler at det gjøres løpende aktiv overvåkning av sykehusinnlagte tilfeller av akutt gastroenteritt hos barn under fem år. En slik overvåkning bør gjøres ved et utvalg av landets barneavdelinger som har mulighet til å gjennomføre hurtigtesting for rotavirus i avføring hos de fleste i den aktuelle pasientgruppen. Over tid kan det være aktuelt å fordele overvåkningsfunksjonen mellom ulike geografiske områder. Men fordi det er naturlige variasjoner av sykdomsforekomsten og genotyperfordelingen både over tid og fra sted til sted, bør samme sykehus stå for overvåkingen i minst 3-5 år av gangen. WHO har utarbeidet generisk protokoll for slik overvåkning [113].

### Overvåkning av genotyper

Både i Norge og andre land varierer forekomsten av ulike rotavirusgenotyper fra år til år og fra område til område [31]. Innføring av rotavirusvaksine mot visse genotyper kan i teorien også føre til økt forekomst av andre genotyper i befolkningen. Generisk protokoll anbefaler at 10 % av rotaviruspositive prøver per måned genotypes [113]. Uavhengig av om rotavirusvaksine innføres i barnevaksinasjonsprogrammet eller ikke, anbefaler arbeidsgruppen at det etableres et system som sikrer løpende overvåkning av hvilke genotyper av rotavirus som forekommer i Norge. Dette kan best gjøres ved et referanselaboratorium.

## 10.1 Rotavirus

### Virusets struktur og genom

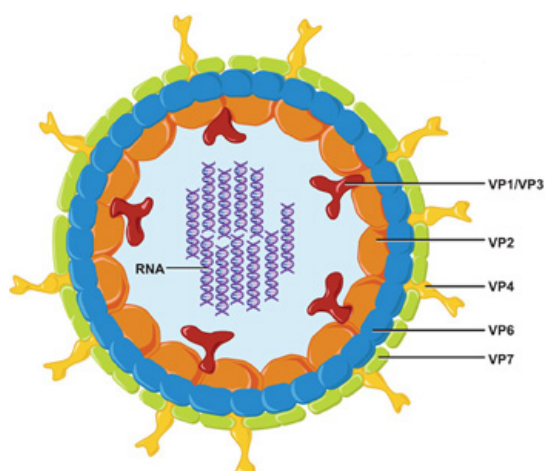
Rotavirus er et nakent RNA-virus og viruspartikkelen på 75-100nm i diameter [32] ser ut som et hjul i elektronmikroskopet (rota=hjul på latin). Viruspartikkelen (virion) består av et trelaget proteinkapsid som omslutter virusgenomet. Det ytre proteinkapsidet består av virusproteinene VP4 og VP7, det midtre av VP6, og det indre (core) av VP1, VP2 og VP3. I det ytre proteinkapsidet danner VP7-proteinene et ikosaeder, mens VP4-proteinene stikker ut på overflaten som pigger (Figur 1A). VP4 er hemagglutinin i mange virus og er involvert i binding og inntrengning av virus inn i cellen. Både VP4 og VP7 fører til dannelse av virusnøytraliserende antistoffer og beskyttende immunitet. Disse egenskapene er utgangspunkt for dagens rotavirusvaksiner [114].

Virusgenomet består av 11 dobbeltrådede RNA-segmenter (dsRNA). Hvert segment koder for minst ett protein; seks strukturelle proteiner (VP1-4, VP6 og VP7) og seks ikke-strukturelle proteiner (NSP1-6). VP1-3 danner kjernen (core) i viruspartikkelen og er involvert i RNA-transkripsjon og replikasjon. De ikke-strukturelle proteinene er involvert i replikasjon (NSP1-3, 5 og 6) og morfogenese (NSP4) [114].

### Serogruppe- og serotypeinndeling

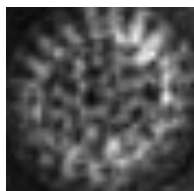
Serogruppeinndelingen er basert på VP6-proteinet, som også er den største antigenet i viruspartikkelen. Rotavirus innen samme serogruppe deler kryssreagerende antigener og VP6-proteinet brukes i mange laboratorietester [32]. Serogruppe A inndeles videre i serotyper. VP4 definerer P-serotyper og VP7 definerer G-serotyper.

Minst 15 G-typer og 26 P-typer er kjent i dag [25; 114]. De vanligste G-typene er G1-4 og G9, og den vanligste P-typen er P8. Serotypene bestemmes ved bruk av antistoffer som nøytraliserer rotavirus in vitro, mens molekylære metoder brukes til å definere G- og P-genotyper. Det er godt samsvar mellom sero- og genotyper. Siden genene som bestemmer G- og P-typene overføres separat til avkom, kan virus med nye kombinasjoner dannes.



**Figur 1A:** Tverrsnitt av rotaviruspartikkelen. Dobbelttrådet segmentert RNA genom er beskyttet av tre proteinlag; ytre kapsid (VP4 og VP7), midtre kapsid (VP6), og indre kapsid (VP1-3).

Figur 1 A: ©National Institutes of Health, USA.



**Figur 1B:** Elektronmikroskopisk bilde av rotavirus viser den hjulformede strukturen (Latin: rota).

I likhet med andre RNA-virus er rotavirus heterogene. I tillegg til å inneholde forskjellige P- og G-kombinasjoner, er det ved sekvensering påvist intratypiske variasjoner i genene som koder for VP7- og VP4-proteinene. Nye rotavirustyper og varianter oppstår ved ulike mekanismer som for eksempel antigen drift og antigen skift [32]. I dag brukes sensitive molekylære metoder som RT-PCR til klassifisering av rotavirus, og antall P- og G-typer som er assosiert med sykdom har økt på verdensbasis [32]. Et eksempel på at nye rotavirusgenotyper har dukket opp flere steder i verden er G9, som de siste årene er påvist hos mennesker i mange land. I tillegg er G5, G6 og G8 isolert fra mennesker i land med tropisk klima [32]. Det

er foreløpig uklart hvilken betydning nye rotavirus-typer eller varianter har for sykdomsforekomsten.

## 10.2 Virusdiagnostikk

Elektronmikroskopiske metoder la grunnlaget for oppdagelsen av rotavirus i avføring. I dag brukes enklere og mer standardiserte tester for påvisning av rotavirus (serogruppe A). De fleste av landets mikrobiologiske laboratorier benytter kommersielle hurtigtester basert på latex agglutinasjon og immun-kromatografi til påvisning av rotavirus. Påvisning av rotavirus er forholdsvis enkelt, da store mengder virus ( $10^{11}$  per ml) skilles ut i avføring [115]. Virus påvises

lettst i avføring uten tilsetning de første dagene etter sykdomsdebut.

Påvisning av rotavirusantigen med kommersielle ELISA-tester er både dyrere og mer tidkrevende, men ELISA-testene regnes som mer spesifikke og sensitive sammenlignet med hurtigtestene. PCR er den mest sensitive metoden for påvisning av rotavirus, og noen kommersielle realtime RT-PCR-tester er tilgjengelige. Molekylære metoder brukes hovedsakelig til karakterisering av rotavirus og er viktige verktøy for å overvåke hvilke genotyper som sirkulerer i befolkningen. Det Europeiske rotavirusnettverket Eurorota Net har utviklet en felles protokoll for påvisning og karakterisering av rotavirus, <http://www.eurorota.net/>.



## Referanser

- [1] Samdal K, Hagen G, Flem E, Klemp M. Kostnads-effektivitet av å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten; 2009. Report No.: 31 - 2009.
- [2] Giaquinto C, The Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006 Oct;134(5):908-16.
- [3] Gray J, Vesikari T, Van Damme P, et al. Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 May;46 Suppl 2:S24-S31.
- [4] Flem E, Vainio K, Døllner H, et al. Rotavirus gastroenteritis in Norway: Analysis of prospective surveillance and hospital registry data. *Scand J Infect Dis* 2009;41(10):753-9.
- [5] Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006 Jan 5;354(1):23-33.
- [6] Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006 Jan 5;354(1):11-22.
- [7] Bresee J, Hummelman E, Nelson EáS, Glass R. Rotavirus in Asia: The Value of Surveillance for Informing Decisions about the Introduction of New Vaccines. *J Infect Dis* 2005 Sep 1;192(S1):S1-S5.
- [8] Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999 May 4;17(18):2207-22.
- [9] WHO position paper. Rotavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2007 August 10 [cited 2008 May 8];82(32):285-295. Available from: URL: <http://www.who.int/wer/2007/wer8232.pdf>
- [10] Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ* 1990;68(2):171-7.
- [11] Fisher TK. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993-2003. *J Infect Dis*. 2007 Apr 15;195(8):1117-25.
- [12] Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, Carrasco-Garrido P, Alvaro-Meca A, Graciela-Galarza P, Gil-de-Miguel A. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Spain, 2001-2005. *BMC Public Health* 2008 Apr 8;8(1):109.
- [13] Parashar UD. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. 1998 Jan.
- [14] Ryan MJ. Hospital Admissions Attributable To Rotavirus Infection In England And Wales. *J Inf Dis* 1996;174(Suppl 1):S12-S18.
- [15] 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;167:1409-19.
- [16] Harris JP, Jit M, Cooper D, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales: Part I. Estimating the burden of disease. *Vaccine* 2007 May 16;25(20):3962-70.
- [17] Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza JM, Rubio AP, Bachiller Luque MR, Castrodeza Sanz JJ, Ortiz de Lejarazu LR. Gastroenteritis by rotavirus in Spanish children. Analysis of the disease burden. *Eur J Pediatr* 2008 May;167(5):549-55.
- [18] The Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006;134:908-16.
- [19] Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 1999 Jan;88(426):24-30.
- [20] Fischer TK, Nielsen NM, Wohlfahrt J, Paerregaard A. Incidence and cost of rotavirus hospitalizations in Denmark. *Emerg Infect Dis* 2007 Jun;13(6):855-9.
- [21] Gothefors L, Young C, Backman M. [Rotavirus infection in children--Swedish data in a European perspective. A prospective observational study shows burden in health care]. *Lakartidningen* 2008 Apr 16;105(16):1181-5.
- [22] Lynch M, O'Halloran F, Whyte D, Fanning S, Cryan B, Glass RI. Rotavirus in Ireland: national estimates of disease burden, 1997 to 1998. *Pediatr Infect Dis J* 2001 Jul;20(7):693-8.
- [23] Marsella M, Raimondi L, Bergamini M, et al. Epidemiology of rotavirus-associated hospital admissions in the province of Ferrara, Italy. *Eur J Pediatr* 2009 Dec;168(12):1423-7.
- [24] Panatto D, Amicizia D, Ansaldi F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine* 2009 May 26;27(25-26):3450-3.
- [25] Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, et al. Multi-center Prospective Study of the Burden of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007 Jan 1;195(S1):S4-S16.

- [26] Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen M, REVEAL Study Group. Costs of Community-Acquired Pediatric Rotavirus Gastroenteritis in 7 European Countries: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007 May 1;195(S1):S36-S44.
- [27] Gleizes OM, Desselberger UM, Tatochenko VM, 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 Jan;25(1):S12-S21.
- [28] Isakbaeva E, Vainio K. Rotavirus og rotavirus-vaksiner. MSIS-rapport 2006 Jun 13;34(20).
- [29] Bakken I, Nyland K, Halsteinli V, Kvam U, Skjeldestad F. Norsk pasientregister; Administrativ database med mange forskningsmuligheter. *Norsk Epidemiologi* 2004;14(1):65-9.
- [30] Generic protocol for (i) hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and (ii) a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. Field test version (WHO/V&B/02.15). World Health Organization; 2002. Report No.: WHO/V&B/02.15.
- [31] Vainio K, Nordbo SA, Njolstad G, et al. Detection and characterization of group A rotaviruses in children hospitalized with acute gastroenteritis in Norway, 2006-2008. *J Med Virol* 2009 Oct;81(10):1839-44.
- [32] Estes MK, Kapikian AZ. Rotaviruses. In: Knipe D.M., Griffin D.e., Lamb R.A., Straus SE, Howley P.M., Martin M.A., et al., editors. *Fields Virology*. Fifth ed. Philadelphia. Baltimore. New York. London. Buenos Aires. Hong Kong. Sydney. Tokyo, Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins, 2007: p. 1917-74.
- [33] Blutt SE, Kirkwood CD, Parreno V, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? *Lancet* 2003 Nov 1;362(9394):1445-9.
- [34] Lynch M, Shieh W-J, Tatti K, et al. The Pathology of Rotavirus Associated Deaths, Using New Molecular Diagnostics. *Clin Infect Dis* 2003 Nov 15;37(10):1327-33.
- [35] Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol* 2004 Oct;78(19):10213-20.
- [36] Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Oct;19(10):S103-S105.
- [37] Dennehy PH, Nelson SM, Crowley BA, Saracen CL. Detection of rotavirus rna in hospital air samples by polymerase chain reaction (Pcr) \* 828. *Pediatric Research Program Issue APS-SPR* 1998 Apr;43(4):143.
- [38] Committee on Infectious Diseases. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics* 2007 Jan 1;119(1):171-82.
- [39] Iturriza-Gomara M, Auchterlonie IA, Zaw W, Molyneux P, Desselberger U, Gray J. Rotavirus Gastroenteritis and Central Nervous System (CNS) Infection: Characterization of the VP7 and VP4 Genes of Rotavirus Strains Isolated from Paired Fecal and Cerebrospinal Fluid Samples from a Child with CNS Disease. *J Clin Microbiol* 2002 Dec 1;40(12):4797-9.
- [40] 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. *Scand J Infect Dis* 2008 Jan 1;40(11-12):958-64.
- [41] Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and Reliability of Clinical Signs in the Diagnosis of Dehydration in Children. *Pediatrics* 1997 May 1;99(5):e6.
- [42] Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is This Child Dehydrated? *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2004 Jun 9;291(22):2746-54.
- [43] European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 May;46 Suppl 2:S81-122.
- [44] Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983 Jul 14;309(2):72-6.
- [45] Ward RL, Bernstein DI, for the US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. Protection against Rotavirus Disease after Natural Rotavirus Infection. *J Infect Dis* 1994 Apr 1;169(4):900-4.
- [46] Velazquez FR. Protective Effects of Natural Rotavirus Infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009;28(3).
- [47] Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus Infection in Infants as Protection against Subsequent Infections. *N Engl J Med* 1996 Oct 3;335(14):1022-8.
- [48] Räsänen S, Lappalainen S, Halkosalo A, Salminen M, Vesikari T. Rotavirus gastroenteritis in Finnish children in 2006-2008, at the introduction of rotavirus vaccination. *Scand J Infect Dis* 2011 Jan;43(1):58-63.
- [49] Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infection in adults. *Rev Infect Dis* 1987 May;9(3):461-9.
- [50] Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D, et al. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005 Aug 22;36(8):691-4.
- [51] Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006 Apr 5;24(15):2718-31.



- [52] Green KY, Taniguchi K, Mackow ER, Kapikian AZ. Homotypic and heterotypic epitope-specific antibody responses in adult and infant rotavirus vaccinees: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1990 Apr;161(4):667-79.
- [53] Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* 2007 Jan 6;334(7583):35-40.
- [54] Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 May;46(5):619-21.
- [55] King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003 Nov 21;52(RR-16):1-16.
- [56] Hahn S, Kim S, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002847.
- [57] Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *The Lancet* 2006 Jul 22;368(9532):323-32.
- [58] Rotavirusinfeksjoner [computer program]. Norsk Helseinformatikk AS, Granåsveien 1, 7048 Trondheim; 2006.
- [59] Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983 Jul 14;309(2):72-6.
- [60] Rydning A, Soreide JA, Berget M, Hylland A. Invaginasjon hos barn [Intestinal invagination in children]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998 Aug 30;118(20):3117-9.
- [61] Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: Adenovirus implicated, but not rotavirus. *The Journal of Pediatrics* 2006 Oct;149(4):452.
- [62] Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001 Feb 22;344(8):564-72.
- [63] Okimoto S, Hyodo S, Yamamoto M, Nakamura K, Kobayashi M. Association of viral isolates from stool samples with intussusception in children. *Int J Infect Dis* 2011 Sep;15(9):e641-e645.
- [64] Huppertz HI, Soriano-Gabarro M, Grimprel E, et al. Intussusception among young children in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Jan;25(1 Suppl):S22-S29.
- [65] Tate JE, Simonsen L, Viboud C, et al. Trends in Intussusception Hospitalizations Among US Infants, 1993-2004: Implications for Monitoring the Safety of the New Rotavirus Vaccination Program. *Pediatrics* 2008 May 1;121(5):e1125-e1132.
- [66] Eikeset K, Markestad T. Tarminvaginasjon hjå barn i Hordaland fylke 1983-92 [Intestinal invagination in children in the county of Hordaland 1983-92]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998 Nov 10;118(27):4197-9.
- [67] Murphy TV, Gargiullo PM, Wharton M. More on rotavirus vaccination and intussusception. *N Engl J Med* 2002 Jan 17;346(3):211-2.
- [68] Murphy TV, Smith PJ, Gargiullo PM, Schwartz B. The first rotavirus vaccine and intussusception: epidemiological studies and policy decisions. *J Infect Dis* 2003 Apr 15;187(8):1309-13.
- [69] Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009 Dec 18;84(51-52):533-7.
- [70] Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17-18 June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009 Aug 7;84(32):325-32.
- [71] Desselberger U, Huppertz HI. Immune Responses to Rotavirus Infection and Vaccination and Associated Correlates of Protection. *J Infect Dis* 2011 Jan 15;203(2):188-95.
- [72] Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Kuter BJ, Ciarlet M. Sustained efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RV5, up to 3.1 years following the last dose of vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Oct;29(10):957-63.
- [73] Phua KB, Quak SH, Lee BW, et al. Evaluation of RIX4414, A Live, Attenuated Rotavirus Vaccine, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial Involving 2464 Singaporean Infants. *J Infect Dis* 2005 Sep 1;192(Supplement 1):S6-S16.
- [74] Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *The Lancet Infectious Diseases* 2008 Oct;8(10):642-9.
- [75] Kekarainen T, Martínez-Guinó L, Segalés J. Swine torque teno virus detection in pig commercial vaccines, enzymes for laboratory use and human drugs containing components of porcine origin. *Journal of General Virology* 2009 Mar 1;90(3):648-53.
- [76] Update on Recommendations for the Use of Rotavirus Vaccines, May 14, 2010. FDA US Food and Drug Administration 2011 February 28 Available from: URL: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm212140.htm>.
- [77] EMA press release 22. juli 2010: European medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Rotarix. 2011 February 28.
- [78] Dennehy PH, Bertrand HR, Silas PE, Damaso S, Friedland LR, Abu-Elyazeed R. Coadministration of RIX4414 Oral Human Rotavirus Vaccine Does Not Impact the Immune Response to Antigens Contained in Routine Infant Vaccines in the United States. *Pediatrics* 2008 Nov 1;122(5):e1062-e1066.

- [79] Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, et al. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Mar;26(3):221-7.
- [80] Ciarlet M, Sani-Grosso R, Yuan G, et al. Concomitant use of the oral pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine and oral poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Oct;27(10):874-80.
- [81] Folkehelseinstituttet. Vaksinasjonsboka. Veiledning om vaksinasjon for helsepersonell 2006. 6 ed. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2006.
- [82] Steele AD, Madhi SA, Louw CE, et al. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011;30(2).
- [83] Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-Acquired Rotavirus in Infants with Severe Combined Immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010 Jan 28;362(4):314-9.
- [84] Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: Reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2010 Sep 14;28(40):6609-12.
- [85] Committee on Infectious Diseases. Prevention of Rotavirus Disease: Updated Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics* 2009 May 1;123(5):1412-20.
- [86] Van der Wielen M, Van Damme P. Pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in special populations: a review of data from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2008 Jul 1;27(7):495-501.
- [87] Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and Efficacy of the Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Premature Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Dec;26(12):1099-104.
- [88] Summary chart, vaccination schedule for Latvia. European Centre for Disease Prevention and Control 2011 [cited 2011 Nov 7] <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
- [89] Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006 Aug 11;55(RR-12):1-13.
- [90] Parashar UD, Glass RI. Rotavirus Vaccines -- Early Success, Remaining Questions. *N Engl J Med* 2009 Mar 12;360(11):1063-5.
- [91] Tate JE, Cortese MM, Payne DC, et al. Uptake, Impact, and Effectiveness of Rotavirus Vaccination in the United States: Review of the First 3 Years of Postlicensure Data. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011;30(1):S56-S60.
- [92] Centers for Disease Control and Prevention. Delayed Onset and Diminished Magnitude of Rotavirus Activity -- United States, November 2007-May 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:697-700.
- [93] Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Direct and Indirect Effects of Rotavirus Vaccination Upon Childhood Hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis* 2011;53(3):245-253.
- [94] Cortes JE, Curns AT, Tate JE, et al. Rotavirus Vaccine and Health Care Utilization for Diarrhea in U.S. Children. *N Engl J Med* 2011 Sep 21;365(12):1108-17.
- [95] Haber P, Patel M, Izurieta HS, et al. Postlicensure Monitoring of Intussusception After RotaTeq Vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics* 2008 Jun 1;121(6):1206-12.
- [96] Tate JE, Curns AT, Cortese MM, et al. Burden of Acute Gastroenteritis Hospitalizations and Emergency Department Visits in US Children That Is Potentially Preventable by Rotavirus Vaccination: A Probe Study Using the Now-Withdrawn RotaShield Vaccine. *Pediatrics* 2009 Mar 1;123(3):744-9.
- [97] Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, et al. Decline and Change in Seasonality of US Rotavirus Activity After the Introduction of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics* 2009 Aug 1;124(2):465-71.
- [98] Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Jul;30(7):e120-e125.
- [99] Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P. Rotavirus Vaccines in Belgium: Policy and Impact. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011;30(1).
- [100] Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Apr;29(4):319-23.
- [101] Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011 Mar 24;29(15):2791-6.
- [102] 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 Jun 24;29(29-30):4663-7.

- [103] Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, 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 Jan;30(1 Suppl):S25-S29.
- [104] Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus Disease in Finnish Children: Use of Numerical Scores for Clinical Severity of Diarrhoeal Episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22(3):259-67.
- [105] Nohynek H, Salo H, Renko M, Leino T. Finland introduces rotavirus vaccine into the national vaccination programme in September 2009. *Euro Surveill* 2009;14(35).
- [106] Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 2011 Jan 28;86(5):38-43.
- [107] Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, et al. Intussusception Risk and Health Benefits of Rotavirus Vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011 Jun 15;364(24):2283-92.
- [108] Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: Post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine* 2011 Apr 5;29(16):3061-6.
- [109] Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *The Lancet Infectious Diseases* 2004 Feb;4(2):91-9.
- [110] Stefanoff P, Mamelund SE, Robinson M, et al. Tracking parental attitudes on vaccination across European countries: The Vaccine Safety, Attitudes, Training and Communication Project (VACSATC). *Vaccine* 2010 Aug 9;28(35):5731-7.
- [111] Forskrift om kommunenes helsefremmende og forebyggende arbeid i helsestasjons- og skolehelsetjenesten (FOR 2003-04-03 nr. 450), Forskrift om kommunenes helsefremmende og forebyggende arbeid i helsestasjons- og skolehelsetjenesten (FOR 2003-04-03 nr. 450), (2003).
- [112] IS-1798 Utviklingsstrategi for helsestasjons- og skolehelsetjenesten. [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no) 20110 [cited 2011 Sep 30]; Available from: URL: [http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00290/Utviklingsstrategi\\_290679a.PDF](http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00290/Utviklingsstrategi_290679a.PDF)
- [113] Generic protocol for monitoring impact of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains. [www.who.int/](http://www.who.int/) 2008 [cited 2011 Mar 30];(WHO/IVB/08.16):1-77. Available from: URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO\\_IVB\\_08.16\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.16_eng.pdf)
- [114] Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Jan;25(1 Suppl):S30-S41.
- [115] Desselberger U, Gray J, Estes MK. Rotaviruses. In: Brian W.J, Mahy, Ter Meulen F, editors. *Virology* Vol. 2. 10th ed. 2000: p. 946-58.



