

日本津市轮状病毒疫苗接种和轮状病毒胃肠炎的卫生服务利用情况

Kazutoyo Asada,^a Hajime Kamiya,^b Shigeru Suga,^a Mizuho Nagao,^a Ryoji Ichimi,^{a,c} Takao Fujisawa,^a Masakazu Umemoto,^d Takaaki Tanaka,^e Hiroaki Ito,^f Shigeki Tanaka,^g Masaru Ido,^g Koki Taniguchi,^h Toshiaki Ihara^a and Takashi Nakano^e

通讯作者: Kazutoyo Asada (电子邮箱: kazutoyoasada@gmail.com)

背景: 2011年11月日本引进轮状病毒疫苗, 我们对引进疫苗后轮状病毒胃肠炎疾病负担的降低情况进行评估。

方法: 我们在疫苗引进之前和之后, 对5岁以下儿童开展了轮状病毒胃肠炎的主动监测。我们调查了日本三重县津市2007—2015年儿童轮状病毒胃肠炎的住院率, 并调查了2010—2015年一家津市门诊的患者就诊人数。收集粪便样本进行轮状病毒检测和基因分型。我们评估了津市婴幼儿轮状病毒疫苗的覆盖率。

结果: 在引进疫苗之前的年份(2007年—2011年), 5岁以下儿童轮状病毒胃肠炎的住院率分别为5.5/1000人年、4.3/1000人年、3.1/1000人年和3.9/1000人年。在引进疫苗之后的年份(2011年—2015年), 住院率分别为3.0/1000人年、3.5/1000人年、0.8/1000人年和0.6/1000人年。与疫苗引进之前的年份相比, 2013—2014年度和2014—2015年度住院率明显降低($P < 0.0001$)。在引进疫苗之前的2010—2011年度, 由于轮状病毒感染而就诊的门诊患者有66人, 在引进疫苗之后的2011—2015年, 每个季节的门诊患者人数分别为23人、23人、7人和5人。最常见的轮状病毒基因型从G3P[8]转变为G1P[8]和G2P[4]。2014年津市轮状病毒疫苗一剂次的接种率为56.5%。

结论: 引进轮状病毒疫苗后, 轮状病毒胃肠炎的住院率和门诊就诊人数均明显降低。

在 幼儿中, 严重脱水性腹泻的唯一最重要原因是轮状病毒感染^[1]。对于严重脱水, 一些患儿需要在医院进行输液治疗。包括日本在内的发达国家中, 虽然数量较少, 但依然会有因轮状病毒感染而死亡的病例^[2]。轮状病毒感染的并发症包括抽搐、肾前性和肾后性肾衰以及脑炎/脑病^[3-5]。日本的研究显示, 轮状病毒是继流感病毒和人疱疹病毒6型之后在全国范围内由于感染而导致急性脑病的第三个主要病原体^[5]。因此, 轮状病毒疫苗将有助于减少严重的急性胃肠炎及其并发症。

日本于2011年11月引进单价轮状病毒疫苗(monovalent rotavirus vaccine, RV1), 于2012年7月引进五价轮状病毒疫苗(pentavalent rotavirus vaccine, RV5)。当前, 轮状病毒并未纳入到日本的国家免疫规划中, 而是由父母和监护人承担包括管理费在内的免疫接种费用。RV1在2月龄和4月龄时接种, RV5在2月龄、3月龄和4月龄时接种。

我们以前在日本三重县回顾性地研究了2003—

2007年津市和伊势市5岁以下儿童轮状病毒感染的疾病负担^[6]。在这两个城市中, 轮状病毒胃肠炎的每年住院率分别为3.8/1000人年和4.9/100人年。

从那时起, 我们对三重县的三个城市(在前两个城市的基础增加了松阪市)5岁以下儿童的轮状病毒胃肠炎住院情况进行了主动监测^[7]。这三个城市2007—2009年的轮状病毒胃肠炎的每年住院率为每2.8—4.7/1000人年。

在本研究中, 我们报告了引入轮状病毒疫苗之前和之后, 日本津市轮状病毒胃肠炎的住院率和门诊就诊人数的趋势, 以及流行的轮状病毒基因型。

方法

数据来源和病例定义

在引入轮状病毒疫苗之前和之后, 我们对日本三重县津市5岁以下儿童的轮状病毒胃肠炎开展了主动监

^a 日本津市, 国立医院机构, 三重县医院, 儿科

^b 日本新宿, 国立传染病研究所, 传染病监测中心

^c 日本伊势, 伊势红十字医院, 儿科/新生儿科

^d 日本津市, 梅本儿童诊所

^e 日本仓敷市, 川崎医科大学, 儿科

^f 日本鸭川, 龟田医疗中心, 儿科,

^g 日本津市, 三重县—中央区医疗中心, 儿科

^h 日本丰明, 藤田卫生大学医学院, 病毒和寄生虫学教研室

投稿时间: 2016年7月19日, 发表时间: 2016年12月16日

doi: 10.5365/wpsar.2016.7.3.005

测。日本每年11月至次年7月是轮状病毒高峰季节，而8月至10月是轮状病毒低谷季节，因此我们将11月至次年10月定义为一个年度。

从2007年11月至2015年10月，我们调查了5岁以下儿童轮状病毒胃肠炎住院率。津市有两家医院纳入到本研究中，而该市没有其他医院能够收治严重脱水的患儿。此外，我们也对该市周边的医院提出要求，如果有居住在津市的5岁以下轮状病毒急性胃肠炎患儿到他们那里住院治疗，需通知我们。

2010年11月至2015年10月，我们同时在津市一个无需预约的诊所调查了5岁以下轮状病毒胃肠炎患儿的就诊情况。我们在津市选择这家诊所是因为它的门诊量最多。

在这两家医院，所有被诊断为急性胃肠炎的5岁以下住院患儿都进行了轮状病毒检测。对入院时未收集到粪便样本的患儿，我们尽量在其住院期间收集。我们未使用灌肠剂和直肠拭子来收集样本。对于门诊患儿，我们请求父母和监护人提交患儿的粪便样本。

我们使用市售的酶免疫分析方法（Rota-Adeno Dry，积水医疗公司，日本东京）检测粪便样本中的轮状病毒抗原。与电子显微镜检测相比，这种方法的灵敏度和特异度分别约为94%和99%（数据来源于试剂盒说明书）。日本广泛使用这种方法进行轮状病毒快速检测。检测阳性的患者被诊断为轮状病毒胃肠炎。居住在津市之外的患者未纳入到本研究中。

基因型分型

轮状病毒阳性的粪便标本进行G、P分型。用Eagle最小基本培养基制备便悬液，提取轮状病毒RNA，使用巢式逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）进行G、P分型。方法参考已发表文献^[8,9]，即通过两步法（第一轮和第二轮）进行扩增。对于G基因分型，第一轮扩增使用引物5'-GGCTTTAAAAGAGAGAATTTCCGTCTGG-3'（T31）和5'-GGTCACATCATAACAATTTCTAATCTAAG-3'（T32）扩增VP7基因全长，该引物分别与VP7基因的5'和3'末端保守区域相对应。第二轮PCR扩增中，使用引物T32和G1、G2、G3、G4、G8和G9基因型特异性引物的混合物。对于P基因分型，使用引物5'-TGGCTTCGTTTCATTTATAGACA-3'和5'-CTAAATGCTTTTGAATCATCCCA-3'进行第一轮扩增，该引物对应VP4基因保守序列11至32和1072至1094位置的核苷酸。使用P[8]、P[4]、P[6]和P[9]可变区的特异性引物及第一轮中的第一条引物的混合物进行第二

轮扩增。将PCR产物置于含有溴化乙锭的1%琼脂糖凝胶中进行电泳。

轮状病毒疫苗接种情况

因为直到2011年11月轮状病毒疫苗才开始上市，所以我们将2007—2011年期间定义为疫苗引入前的年份；2012—2015年期间定义为疫苗引入后的年份。然而，因为日本未常规推荐轮状病毒疫苗接种，所以无法获得津市官方报告的疫苗覆盖率。因此，我们使用儿童健康体检的数据估计轮状病毒疫苗覆盖率。

日本政府要求所有儿童在3—4月龄、18月龄和36月龄时必须接受定期健康体检。我们对2014年1—3月期间18月龄体检的儿童进行轮状病毒疫苗覆盖率的评估。在2012年的年中至年末出生的儿童中，我们通过核查母子手册的免疫接种记录来获取轮状病毒疫苗的接种情况。

数据分析

我们使用统一的摘录表格总结轮状病毒胃肠炎住院患者和门诊患者的人口学特征。对于住院患者，我们将研究期间轮状病毒阳性的患者总数作为分子，5岁以下人口数作为分母，计算每年的年发病率。我们从三重县统计办公室获取每年的人口数据，用于了解5岁以下的儿童人数。

使用6.0版本的GraphPad Prism软件（GraphPad软件有限公司，圣地亚哥，加利福尼亚，美国）进行 χ^2 检验。P值小于0.05认为有统计学意义。

伦理学

本研究得到了国立医院机构三重县医院的伦理审查委员会的审批。

结果

轮状病毒胃肠炎的住院趋势

表1和图1a总结了2007—2015年轮状病毒胃肠炎的每年住院率。在疫苗引进之前的年份（2007—2011年），5岁以下儿童的平均住院率为4.2/千人年（95%可信区间，3.7—4.8）。在疫苗引进之后的年份（2011—2012年，2012—2013年，2013—2014年和2014—2015年），住院率分别为3.0/千人年、3.5/千人年、0.8/千人年和0.6/千人年。与疫苗引进之前年份的平均值相比，2014—2015年的住院率降低了85.7%（分别

为4.2/千人年和0.6/千人年)。与2007—2011年相比,2013—2014年和2014—2015年住院率明显降低($P < 0.0001$)。在研究期间没有病例到周边城市医院住院,也没有死亡和严重并发症发生。

住院患者的年龄分布

图2显示不同年龄组的住院率。在疫苗引进之前的年份,有205名儿童因轮状病毒胃肠炎住院。1岁以下儿童的住院率为5.2/千人年,1-2岁儿童为7.9/千人年,2-3岁儿童为5.2/千人年,3-4岁儿童为1.6/千人年,4-5岁儿童为1.2/千人年。在疫苗引进之后的年份,共有92名儿童住院。1岁以下儿童的住院率为1.1/千人年,1-2岁儿童为3.8/千人年,2-3岁儿童为2.6/千人年,3-4岁儿童为1.1/千人年,4-5岁儿童为1.1/千人年。与疫苗引进之前相比,有3个年龄组(1岁以下、1-2岁和2-3岁)的住院率在疫苗引进之后均明显降低(P 值分别为: $P < 0.0001$, $P = 0.0003$ 和 $P = 0.0062$),而其他年龄组(3岁及以上)的住院率无明显变化。

轮状病毒胃肠炎患者门诊就诊趋势

仅对疫苗引进之前(2010—2011年)的一个季节的门诊就诊情况进行了调查,在那段期间共有66名患者被诊断为轮状病毒胃肠炎。在4个疫苗引进之后的季节里(2011—2012年,2012—2013年,2013—2014年和2014—2015年),分别有23名、23名、7名和5名患者被诊断为轮状病毒胃肠炎。在2013—2014季节中,轮状病毒阳性患者的数量急剧下降(图1b)。

基因型的变化

在297名住院患者中,206名(69.4%,52.9—91.4%)通过半巢式PCR检测进行G和P基因型分型,有些粪便标本由于量少而不能检测基因型。2007—2011年期间,最主要的轮状病毒基因型是G3P[8](61.5—75.0%),其次是G1P[8](11.1—28.2%)(图3)。2011—2012年和2012—2013年,最主要的轮状病毒基因型是G1P[8](78.1—96.9%)。2013—2014年,共有5份标本检测均为G2P[4],2014—2015年,在6份检测标本中,主要基因型为G1P[8](66.7%)。

所有123名门诊患者的粪便标本都进行了G和P基因型分型(图3)。2010—2011年,最主要的轮状病毒基因型是G3P[8](48.5%),其次是G1P[8](39.4%)。2011—2012年和2012—2013年,最主要的轮状病毒基因型是G1P[8](两个年度分别为73.9%和91.3%)。2013—2014年,在6份被检测的标本中,主

要基因型是G2P[4](83.3%),2014—2015年,全部5份标本均为G1P[8]型。

轮状病毒疫苗覆盖率估计

我们在2014年1—3月份的18月龄儿童健康检查时收集了儿童的疫苗接种史。在此期间,该市共有55名儿童需要进行18月龄健康体检,其中543人到健康中心就诊(依从率为98%)。56.5%的儿童接种了轮状病毒疫苗第一针(307/543,其中251人接种了RV1,56人接种了RV5)。54.9%的儿童接种了轮状病毒疫苗第二针(298/543,其中243人接种了RV1,55人接种了RV5)。9.6%的儿童接种了RV5的第三针(52/543)。在543名儿童中,44.8%接种了两剂次的RV1,9.6%接种了三剂次的RV5,因此完整的轮状病毒疫苗接种率为54.4%。

接种疫苗儿童的轮状病毒胃肠炎患病情况

在接种疫苗的儿童中,有10名儿童被报告为轮状病毒胃肠炎,包括4名住院患者和6名门诊患者(表2)。所有患者都接种了两剂量的RV1疫苗。其中5名患者的基因型为G1P[8],4名患者为G2P[4]。有1名患者由于粪便标本量不足而未检测基因型。

讨论

我们在日本三重县津市调查了轮状病毒疫苗引进之前和之后实验室确诊的轮状病毒急性胃肠炎的住院和门诊情况。在疫苗引进之前,平均住院率为4.2/1000人年,与其他发达国家类似:美国为2.7/1000人年,西欧为3.7—13/1000人年,澳大利亚为8.7/1000人年^[10-15]。在津市引进轮状病毒疫苗之后,轮状病毒胃肠炎的住院率和门诊率急剧下降,住院率下降了85.7%,从引进疫苗前的4.2/1000人年降至2014—2015年的0.6/1000人年。换言之,假设未接种疫苗儿童的发病率与基线相同,那么在津市5岁以下儿童中每年可预防42次住院。如果把结果外推到全国的人口,假设日本的轮状病毒胃肠炎发病率和疫苗覆盖率与津市相同,那么在日本将会预防18770名5岁以下儿童住院。

与津市相似,美国于2006年2月将RV5纳入常规免疫接种之后,观察到因轮状病毒导致的住院病例在减少,截止到2007年12月31日,64%的1岁以下儿童至少接种了一剂次RV5,在2008—2009年期间,因轮状病毒腹泻所致的住院率比基线下降了60%^[16]。2016年,日本的轮状病毒疫苗是自愿接种,需自费,而且当地政府不保存儿童的疫苗接种史。基于我们在津市的疫苗覆盖率研究,轮状病毒疫苗的首剂次接种率为56.5%,

表1. 津市轮状病毒胃肠炎的住院数据

	疫苗引进之前的年份				疫苗引进之后的年份			
	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015
住院人数	68	53	38	46	35	41	9	7
津市人口数(5岁以下)	12 270	12 339	12 279	11 755	11 775	11 794	11 687	11 598
住院率(/千人年)	5.5	4.3	3.1	3.9	3.0	3.5	0.8*	0.6*
95%可信区间	4.4-7.0	3.3-5.6	2.3-4.2	2.9-5.2	2.1-4.1	2.6-4.7	0.4-1.5	0.3-1.2

* 与轮状病毒疫苗引进之前(2007—2011年)的平均住院率相比,降低具有统计学意义。

图1a. 轮状病毒胃肠炎的住院人数

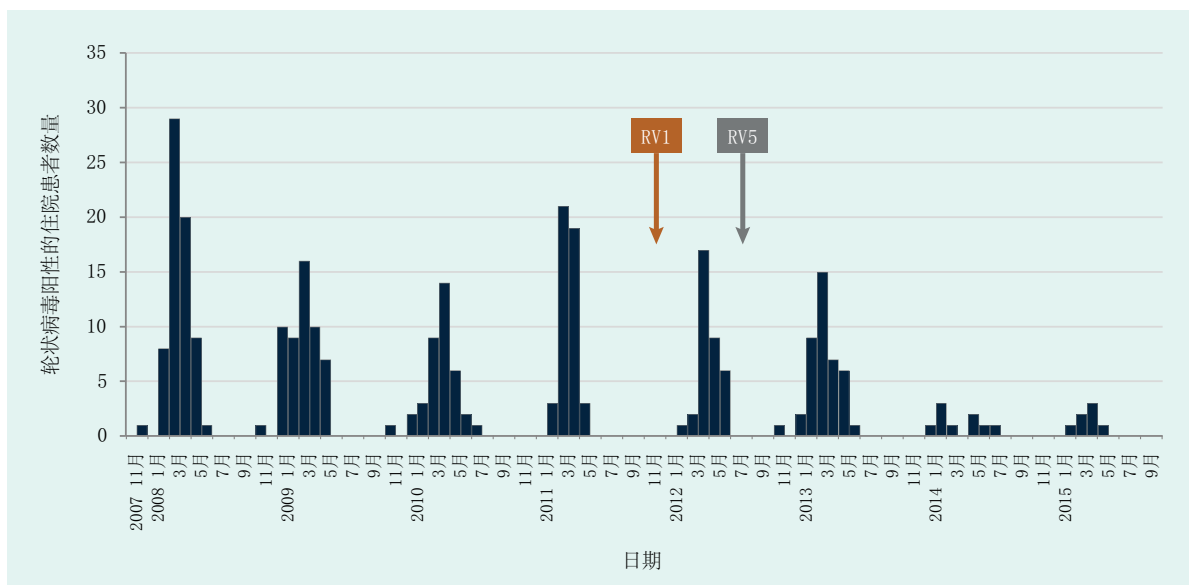
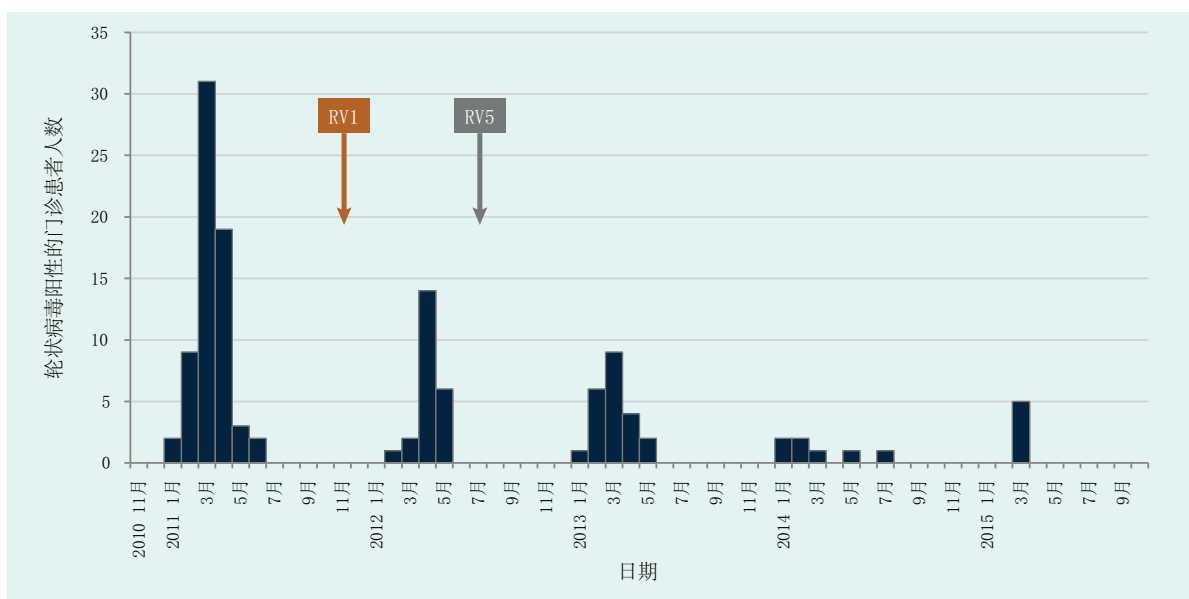
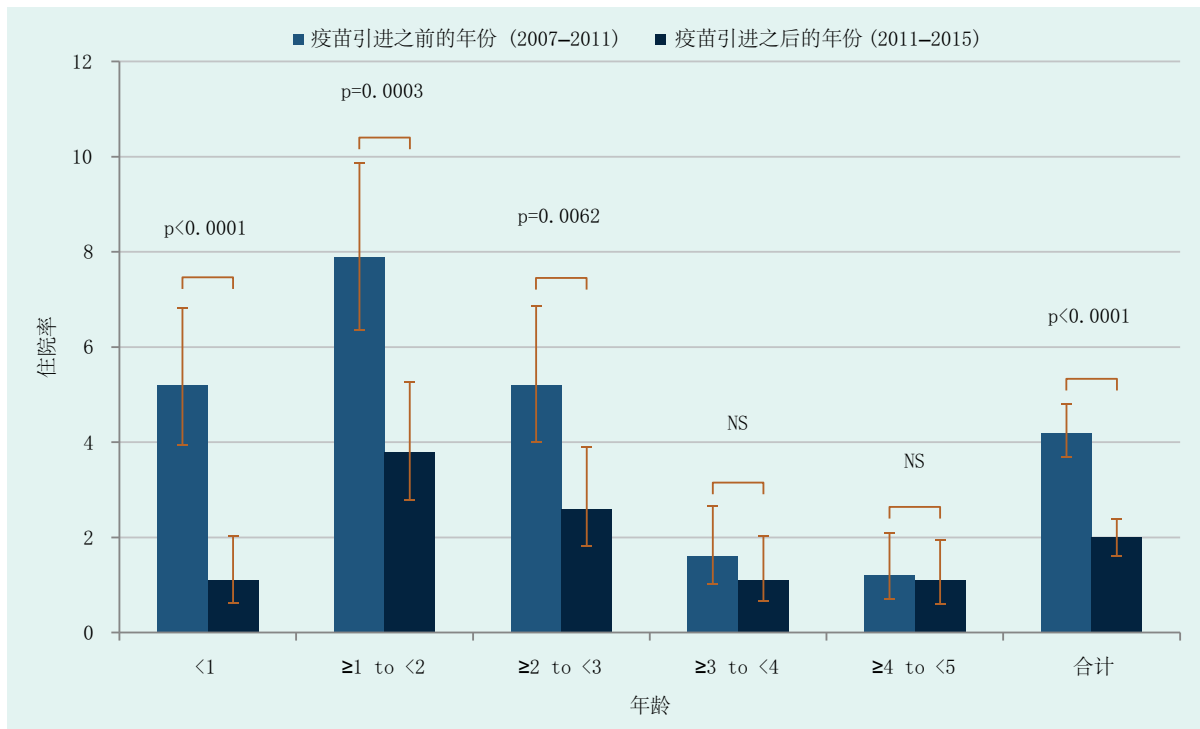


图1b. 轮状病毒胃肠炎的门诊就诊人数



箭头指疫苗引进的时间。RV1是单价轮状病毒疫苗, RV5是五价轮状病毒疫苗。

图2. 轮状病毒胃肠炎住院率的年龄分布



NS, 无统计学意义
线条表示95%可信区间

全程接种者占54.4%。即使接种率不是非常高，但是住院和门诊患者的数量出现非常明显地下降。

在引进轮状病毒疫苗之后，我们看到1岁以下、1-2岁和2-3岁儿童中轮状病毒胃肠炎明显下降。但是，在3岁及以上儿童中的发病率并没有明显变化。可能原因是轮状病毒疫苗是在2011年后期引进日本，所以大部分3岁以上的儿童可能没有接种轮状病毒疫苗。在美国，当疫苗覆盖率增加之后，显现出了群体免疫效果^[17,18]。在日本，为了获得轮状病毒疫苗的群体免疫效果，提高疫苗覆盖率是非常必要的，将轮状病毒疫苗纳入到国家免疫规划是实现该目标的一个办法。尽管3岁以下儿童的住院率明显降低，但是1-3岁儿童的住院率与较大年龄组儿童相比依然较高，因此有必要进一步提高低年龄儿童的疫苗覆盖率。

从20世纪80年代至2000年，日本的轮状病毒主要基因型是G1型。2000年以后，G1型暂时减少，G3型成为主要型别。但是2004—2005年期间，G1型又重新出现而G3型减少^[19]。此时日本的轮状病毒疫苗主要是RV1，包含减毒的人轮状病毒G1P[8]基因型。我们分析了收集的粪便标本的轮状病毒基因型，发现在住院和门诊患者中的主要基因型的比例是相似的。在研究期间，流行的基因型在2011—2012年由G3P[8]变成G1P[8]，虽然2013—2015年期间仅有少

部分病例被确诊，但是检测结果显示2013—2014年以G2P[4]为主，2014—2015年又转换回G1P[8]。来自比利时、巴西、韩国、尼加拉瓜和美国的近期报告显示，在疫苗引进之后，G2P[4]型轮状病毒胃肠炎的比例有所增加^[16,20-24]。然而，在巴西和尼加拉瓜等国家，G2P[4]型的增加是暂时的，这与我们在津市观察到的结果相似。来自11个拉丁美洲国家和芬兰的研究报告显示，RV1预防G1P[8]型毒株所致的严重轮状病毒胃肠炎的效果为90.8% (P < 0.001)，预防含有P[8]抗原 (G3P[8]，G4P[8]和G9P[8]) 轮状病毒毒株的效果为87.3% (P < 0.001)；预防完全异型G2P[4]毒株的效果为41.0% (P = 0.30)^[25]。在6个欧洲国家的另外一项研究显示，虽然RV1疫苗预防G2型毒株所致严重轮状病毒胃肠炎的效果与预防其他G基因型所致严重轮状病毒胃肠炎的效果一样 (85.5%)，但是RV1疫苗预防G2型毒株所致所有轮状病毒胃肠炎的效果 (58.3%) 要低于预防其他G基因型所致轮状病毒胃肠炎的效果^[26]。但是，美国的研究显示RV1疫苗预防G2P[4]基因型所致疾病的效果较高 (94%)^[27]。因此，很难判断我们观察到的血清型转换是由于随着时间出现的疫苗选择性压力所致还是疫苗有效性降低所致，或者是两种原因皆有。这个结果也可能是样本量少所致的假象。我们将在同一地点继续开展研究，而对基因型持续开展监测是非常重要的。

图3. 日本津市住院患者和门诊病人的粪便标本轮状病毒基因型的变化

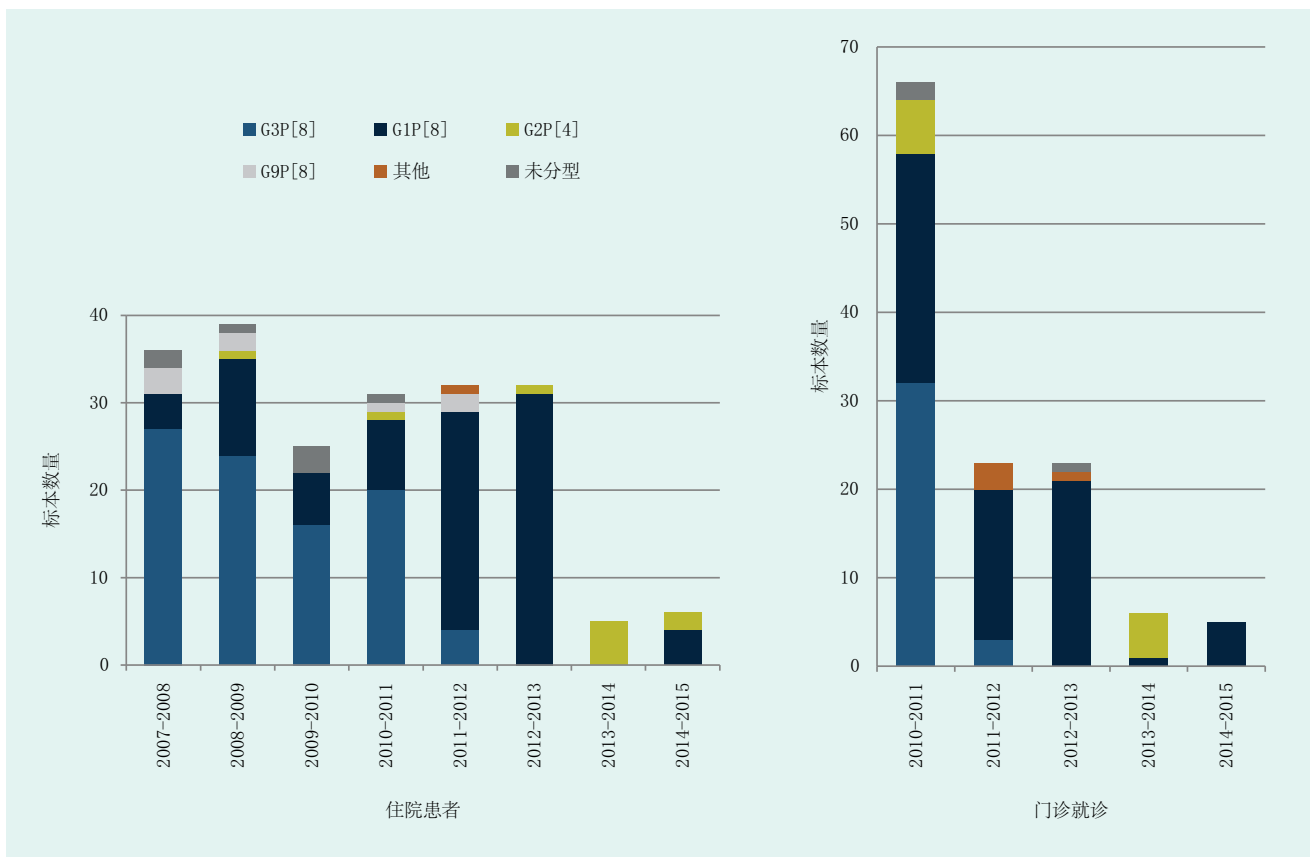


表2. 有免疫接种史的病例

年度	月龄	性别	住院或门诊	基础疾病	疫苗类型	剂次	从首剂次接种至发病的天数	基因型
2011 - 2012	6	男	住院	无	RV1	2	89	G1P[8]
2012 - 2013	9	男	住院	无	RV1	2	221	G1P[8]
	10	女	门诊	无	RV1	2	233	G1P[8]
2013 - 2014	26	男	住院	无	RV1	2	756	G2P[4]
	28	男	门诊	无	RV1	2	801	G2P[4]
	9	男		无	RV1	2	194	G2P[4]
2014 - 2015	12	男	住院	无	RV1	2	302	Untyped
	21	女		无	RV1	2	569	G2P[4]
	34	男		无	RV1	2	972	G1P[8]
	34	男	门诊	无	RV1	2	993	G1P[8]

本研究也存在以下局限性。首先，我们未能收集所有的住院急性胃肠炎病例的粪便标本。尽管我们知道粪便标本数量较少，但是我们未使用灌肠剂和直肠拭子去采集样本，所以有些不提供粪便标本的患者可能就失访了。第二，本研究仅限于日本的一个城市，并不具有全国的代表性。第三，因为当时日本的轮状病毒疫苗是自愿接种的，因此很难评估该地区真实

的疫苗接种情况。不过，研究地区的18月龄儿童健康体检的参加率非常高，这意味着我们估计的疫苗覆盖率与实际的覆盖率应该还是比较接近的。最后，本研究是基于轮状病毒胃肠炎的监测数据，并不是一项评估免疫接种和疾病减少之间因果关系的研究。在研究期间，可能会出现一些无法测量的变化，会导致轮状病毒胃肠炎的降低。

结论

总体来说，日本在2011年引进轮状病毒疫苗之后，我们观察到津市儿童的轮状病毒胃肠炎住院率和门诊率均降低。为了使免疫接种的影响最大化和实现群体免疫，我们建议将轮状病毒疫苗纳入到日本的国家免疫规划中，作为提高疫苗接种率的一个方法。持续检测轮状病毒基因型对于监测可能的疫苗诱导的选择压力以及指导疫苗使用是很重要的。

利益冲突

通讯作者表明与本文没有利益冲突。Takashi Nakano已经接受了来自日本疫苗公司、默沙东、三共株式会社、三菱田边制药公司、武田药品工业公司、安斯泰来制药集团、日本生研公司和赛诺菲的咨询费和讲座报酬。所有其他作者均无利益冲突。

经费资助

本项工作得到了日本厚生劳动省的支持。

致谢

诚挚感谢Manami Negoro女士和Maiko Kinoshita女士（国立医院机构三重县医院）在本研究中管理粪便标本并组建轮状病毒流行病学研究小组。

参考文献

- Bass DM. Rotaviruses, caliciviruses, and astroviruses. In: Kliegman RM, Stanton BM, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia (PA): Saunders; 2011:1134–7.
- Osamu N, Toyoko N. Rotavirus vaccine: Is there a need in Japan? *Mod Med*. 2008;54(11):317–30. [Japanese.]
- Lloyd MB, Lloyd JC, Gesteland PH, Bale JF Jr. Rotavirus gastroenteritis and seizures in young children. *Pediatr Neurol*. 2010 Jun;42(6):404–8. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.002 PMID:20472191
- Morita T, Ashida A, Fujieda M, Hayashi A, Maeda A, Ohta K, et al. Four cases of postrenal renal failure induced by renal stone associated with rotavirus infection. *Clin Nephrol*. 2010 May;73(5):398–402. doi:10.5414/CNP73398 PMID:20420802
- Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev*. 2012 May;34(5):337–43. doi:10.1016/j.braindev.2011.07.012 PMID:21924570
- Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Abd TT, Patel M, et al. A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200(s1) Suppl 1:S140–6. doi:10.1086/605028 PMID:19817592
- Kamiya H, Nakano T, Kamiya H, Yui A, Taniguchi K, Parashar U; Rotavirus Epidemiology Study Group. Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years: active rotavirus surveillance in Mie Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(6):482–7. PMID:22116326
- Taniguchi K, Wakasugi F, Pongsuwanna Y, Urasawa T, Ukae S, Chiba S, et al. Identification of human and bovine rotavirus serotypes by polymerase chain reaction. *Epidemiol Infect*. 1992 Oct;109(2):303–12. doi:10.1017/S0950268800050263 PMID:1327857
- Wu H, Taniguchi K, Wakasugi F, Ukae S, Chiba S, Ohseto M, et al. Survey on the distribution of the gene 4 alleles of human rotaviruses by polymerase chain reaction. *Epidemiol Infect*. 1994 Jun;112(3):615–22. doi:10.1017/S0950268800051311 PMID:8005227
- Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis*. 1998 Jan;177(1):13–7. doi:10.1086/513808 PMID:9419164
- Johansen K, Bennet R, Bondesson K, Eriksson M, Hedlund KO, De Verdier Klingenberg K, et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Jan;88(426):20–3. doi:10.1111/j.1651-2227.1999.tb14321.x PMID:10088907
- Fischer TK. Incidence of hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Denmark. *Acta Paediatr*. 2001 Sep;90(9):1073–5. doi:10.1111/j.1651-2227.2001.tb01366.x PMID:11683198
- Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis*. 1996 Sep;174 Suppl 1:S12–8. doi:10.1093/infdis/174.Supplement_1.S12 PMID:8752285
- Ferson MJ. Hospitalisations for rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in New South Wales. *Med J Aust*. 1996 Mar 4;164(5):273–6. PMID:8628161
- 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. doi:10.1097/00006454-200107000-00010 PMID:11465842
- Ichihara MY, Rodrigues LC, Teles Santos CA, Teixeira MG, De Jesus SR, Alvim De Matos SM, et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhea: A case-control study. *Vaccine*. 2014 May 13;32(23):2740–7. doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.007 PMID:24508336
- Cortes JE, Curns AT, Tate JE, Cortese MM, Patel MM, Zhou F, et al. Rotavirus vaccine and health care utilization for diarrhea in U.S. children. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1108–17. doi:10.1056/NEJMoa1000446 PMID:21992123
- Leshem E, Moritz RE, Curns AT, Zhou F, Tate JE, Lopman BA, et al. Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007–2011). *Pediatrics*. 2014 Jul;134(1):15–23. doi:10.1542/peds.2013-3849 PMID:24913793
- Phan TG, Khamrin P, Quang TD, Dey SK, Takashi S, Okitsu S, et al. Detection and genetic characterization of group A rotavirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan. *J Virol*. 2007 May;81(9):4645–53. doi:10.1128/JVI.02342-06 PMID:17301134
- Matthijnssens J, Zeller M, Heylen E, De Coster S, Vercauteren J, Braeckman T, et al.; RotaBel study group. Higher proportion of G2P[4] rotaviruses in vaccinated hospitalized cases compared with unvaccinated hospitalized cases, despite high vaccine effective-

- ness against heterotypic G2P[4] rotaviruses. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Oct;20(10):0702–10. doi:10.1111/1469-0691.12612 PMID:24580887
21. da Silva Soares L, de Fátima Dos Santos Guerra S, do Socorro Lima de Oliveira A, da Silva Dos Santos F, de Fátima Costa de Menezes EM, Mascarenhas J, et al. Diversity of rotavirus strains circulating in Northern Brazil after introduction of a rotavirus vaccine: high prevalence of G3P[6] genotype. *J Med Virol.* 2014 Jun;86(6):1065–72. doi:10.1002/jmv.23797 PMID:24136444
22. Kim JS, Kim HS, Hyun J, Kim HS, Song W, Lee KM, et al. Analysis of rotavirus genotypes in Korea during 2013: an increase in the G2P[4] genotype after the introduction of rotavirus vaccines. *Vaccine.* 2014 Nov 12;32(48):6396–402. doi:10.1016/j.vaccine.2014.09.067 PMID:25312273
23. Khawaja S, Cardellino A, Mast TC. Hospital-based surveillance and analysis of genotype variation in Nicaragua after the introduction of the pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jan;33(1):e25–8. doi:10.1097/INF.0000000000000074 PMID:24042492
24. Dennis AF, McDonald SM, Payne DC, Mijatovic-Rustempasic S, Esona MD, Edwards KM, et al. Molecular epidemiology of contemporary G2P[4] human rotaviruses cocirculating in a single U.S. community: footprints of a globally transitioning genotype. *J Virol.* 2014 Apr;88(7):3789–801. doi:10.1128/JVI.03516-13 PMID:24429371
25. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al.; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):11–22. doi:10.1056/NEJMoa052434 PMID:16394298
26. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007 Nov 24;370(9601):1757–63. doi:10.1016/S0140-6736(07)61744-9 PMID:18037080
27. Cortese MM, Immergluck LC, Held M, Jain S, Chan T, Grizas AP, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics.* 2013 Jul;132(1):e25–33. doi:10.1542/peds.2012-3804 PMID:23776114