

Význam rotavirových infekcí, současné možnosti očkování

doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

Rotaviry vyvolávají celosvětově každoročně 111–125 milionů gastroenteritid, jsou příčinou 0,4–0,7 milionu úmrtí. Do informačního systému hygienické služby bylo v České republice v r. 2008 hlášeno 4 519 sporadických onemocnění, dalších 459 osob onemocnělo v epidemiích. Úmrtí nebylo zaznamenáno. V r. 2008 bylo v 81 laboratořích v ČR potvrzeno 6 060 rotavirových infekcí. Specifická nemocnost propočtená na základě laboratorních výsledků byla 827,8/100 000 dětí do 3 let věku, u dětí do 5 let 710,8/100 000.

Po registraci 2 nových vakcín (Rotarix, RotaTeq) je reálné naplnit rozšířený imunizační program WHO, který počítá se zaváděním očkování proti těmto infekcím. Obě vakcíny i na základě odlišných vlastností potvrzují vysokou imunogenitu i protekci. Postupně se začínají používat v mnoha evropských, ale i dalších zemích. Počty očkovaných dětí v ČR jsou zatím velmi nízké.

Klíčová slova: Rotarix, RotaTeq, rotavirové infekce, vakcinace, Česká republika.

The significance of rotaviral infection, current possibilities of the vaccination

Rotaviruses cause annually 111–125 million of illnesses leading to 0,4–0,7 million of deaths worldwide. As many as 4,519 sporadic cases and 459 cases from 8 outbreaks were reported to the Public Health Service in 2008 in the Czech Republic. No case was lethal. In 2008 6,060 rotavirus infection were laboratory confirmed in 81 laboratories of the Czech Republic. Specific morbidity among children under 3 years calculated on the laboratory data was 827,8 cases/100,000 population/year; among children under 5 years it was 710,8/100,000.

With registration of 2 new vaccines (Rotarix, RotaTeq) it is realistic fulfil extended WHO immunisation programme that intends to introduce vaccinations against these infections. Both vaccines despite different properties confirm a high level of immunogenicity and protection. They are gradually introduced to the market not only in the European countries but also in other countries. Numbers of immunised children are till very low in the Czech Republic.

Key words: Rotarix, RotaTeq, rotavirus infection, vaccination, Czech Republic.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(1): 9–12

Rotaviry každoročně vyvolávají na celém světě kolem 111–125 milionů onemocnění, rotavirové infekce jsou celosvětově příčinou zhruba třetiny hospitalizací dětí s průjemem. Zatímco ve vyspělých zemích jsou nejčastější příčinou hospitalizace pro akutní gastroenteritidy a úmrtí jsou poměrně výjimečná, v rozvojových zemích je dopad těchto infekcí závažnější; každoročně způsobují 0,4–0,7 milionu úmrtí, tj. 20–25 % všech úmrtí na průjem a 6 % všech úmrtí u dětské populace do 5 let věku (1–3). Bez ohledu na ekonomickou vyspělost země prožije v této věkové skupině minimálně jednu rotavirovou infekci více než 96 % dětí, klinicky nejzávažnější infekce probíhají ve věku 6–24 měsíců. Celosvětový výskyt naznačuje, že šíření infekce nelze ovlivnit distribucí kvalitní pitné vody a vysokou úrovní hygieny. Vzhledem ke svým vlastnostem jsou rotaviry i nejčastějším původcem nozokomiálních gastroenteritid na dětských lůžkových odděleních.

Údaje o epidemiologické situaci u nás, ale i o klinických charakteristikách této závažné infekce v dětském věku byly v minulosti opakovaně publikovány (4–6). V r. 2008 bylo vykázáno v informačním systému hygienické služby

Epidat 4 519 sporadických onemocnění, dalších 459 se vyskytlo v 8 epidemiích. Během roku nebylo podchyceno žádné úmrtí na tuto infekci. Převážná většina nákaz byla hlášena na základě laboratorního vyšetřování vesměs hospitalizovaných dětí a při objasňování epidemických výskytů. Rotaviry jsou v současnosti podle oficiálních dat (Epidat) 3. nejčastějším původcem gastroenteritid, t. č. vyvolávají 11,2 % (u dětí do 5 let 21,0 %) hlášených onemocnění v ČR – skutečný výskyt je vzhledem k podhlášenosti několikanásobně vyšší. Informace o počtech ambulantních onemocnění nejsou rutinně získávány nejen u nás, ale ani v dalších zemích. Multicentrická studie probíhající v 6 zemích Evropy včetně ČR prokázala 2–38 % podíl rotavirů na celkovém počtu průjmů (7). Vzhledem k tomu, že oficiálně je hlášena jen určitá část nákaz, poskytují přesnější informace výsledky laboratorní surveillance. Podle výsledků z 81 laboratoří bylo v ČR během roku 2008 různými metodami potvrzeno 6 060 onemocnění (z toho na 54 pracovištích imunochromatografickými testy). Při přepočtech na populaci dětí do 3, resp. 5 let dosáhla nemocnost 827,8, resp. 710,8/100 000 dětí. Při rutinním vyšetřování a používání ELISA testu jsme u dětí

z Plzně-města v laboratořích Fakultní nemocnice zjistili nemocnost 1 783,5, resp. 1 467,7/100 000. Při analýze rotavirových infekcí u plzeňských dětí hospitalizovaných v letech 1995–2008 bylo riziko hospitalizace z důvodu rotavirové infekce během prvních 5 let života propočteno na 1:25,7! Při porovnání rizika hospitalizace během r. 2008 z důvodu salmonelové a rotavirové infekce bylo toto riziko pro děti do 3 let s rotavirovou gastroenteritidou 7,7x a u dětí do 5 let 6,7x vyšší.

Podobně jako u jiných infekcí se značným zdravotním i ekonomickým dopadem se po poznání etiopatogeneze a rozvoji diagnostiky objevily snahy o získání účinné očkovací látky i proti rotavirovým infekcím. Dlouhodobý vývoj vakcín řadu let narážel na problémy související jen s dílčími poznatky o buněčné a humorální imunitě, s objasňováním podstaty homotypních a heterotypních imunitních reakcí po infekcích vyvolaných různými sérotypy, resp. genotypy. Dosavadní výsledky četných studií naznačují, že navození dlouhodobé imunity očkováním není zatím reálné. Dosud stále není objasněn imunologický korelát ochrany před rotavirovými infekcemi. Prevence rotavirových gastroenteritid se závažným klinickým průběhem je ale

v současnosti již dosažitelná (zde je třeba připomenout, že zatím, tj. v lednu 2010, neexistuje specifická antivirová terapie). Vzhledem k tomu, že rotavirové infekce jsou klinicky významné hlavně v prvních 5 letech života, není požadavek na dlouhodobou imunitu podstatný, je nutné, aby ochrana přetrvávala alespoň několik sezón. Teprve praxe a zkušenosti s rozšířením vakcinace ukážou, zda kontakt s přirozenou infekcí může způsobit booster, zda nehrozí přesun klinicky závažných průběhů do vyšších věkových skupin dětí, příp. dospělých (8). Značná pozornost se věnovala ověřování interakcí protilátkové odpovědi a reaktogenosti při současné aplikaci dalších vakcín, které už jsou nedílnou součástí očkovacích kalendářů v jednotlivých zemích. Podobně byla dlouhodobě hodnocena účinnost vakcinace ve vztahu ke kojení, při očkování nedonošených dětí (9, 10). Na základě úspěšných výsledků rozsáhlých klinických studií dvou výrobců byly během roku 2006 v Evropské unii zaregistrovány 2 živé, perorálně aplikované rotavirové vakcíny. Od dubna 2007, resp. února 2008 jsou obě k dispozici také v ČR.

Rotarix

Vakcína Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals) obsahuje kmen RIX4414 (G1P[8]), který byl získán po mnoha pasážích z původního lidského kmene 89–12. Očkovací látka obsahuje v 1 ml titr viru ne méně než 10^6 . Vakcína je dodávána v lékové formě prášku pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem (připravuje se i balení v tekuté formě). Součástí jako pomocné látky jsou sacharóza, dextran, sorbitol, aminokyseliny, Dulbeccova modifikace Eaglova média. Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávka se může podávat od 6 týdnů věku. Interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, ale očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku (11).

Vzhledem k tomu, že první rotavirová vakcína RotaShield, která byla v letech 1998–1999 používána v USA, byla stažena v r. 1999 vzhledem k nárůstu intususcepce, bylo riziko této případné komplikace pečlivě sledováno během klinických studií i po uvedení očkovací látky Rotarix na trh. Do klinické studie hodnocení rizika intususcepce bylo zahrnuto 63 225 dětí, tj. dosud nejvyšší počet. Rozdíl v riziku -10,05/10 000 očkovaných byl hluboko pod odhadnutým konsenzuálním rizikem 1/10 000 očkovaných vakcínou RotaShield (12).

Klinická studie provedená v Latinské Americe hodnotila na více než 20 000 subjektech vakcínu o komerčním složení (titr virů $10^{6,5}$ CCID50/dávka).

Pozorovaná účinnost vakcíny proti závažné rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci a/nebo rehydratační terapii ve zdravotnickém zařízení byla 84,7 %. Typově specifická účinnost vakcíny pozorovaná proti závažné gastroenteritidě byla 91,8 % pro G1P[8], 87,7 % pro G3P[8], 50,8 % pro G4P[8], 90,6 % pro G9P[8] a 90,9 % pro kmeny s genotypem P[8]. Ve studii Ruiz-Palacia byla zjištěna účinnost proti typu G2P[4] 41 %, společná analýza výsledků z pěti studií účinnosti ukázala 71,4 % účinnost během 1. roku života. V klinické studii provedené v Evropě na 4 000 subjektech byla prokázána u cirkulujících rotavirových kmenů 100 % účinnost vakcíny proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci (11, 12). Výsledky potvrdily vysokou úroveň protekce před závažnými průběhy obdobně, jako je tomu po 2 přirozených rotavirových infekcích. Účinnost a bezpečnost vakcíny se v rámci dílčí studie mj. ověřovala i v několika okresech ČR.

Studie prováděné v Latinské Americe, Asii a Severní Americe potvrdily, že nedochází k interferenci tvorby protilátek proti antigenům monovalentních ani kombinovaných vakcín, jako jsou DTaP, DTwP, IPV, 7-valentní pneumokoková vakcína, Hib. Studie v Jižní Africe potvrdily, že při aplikaci 2 dávek Rotarixu nedochází k interferenci tvorby protilátek při současném podání s IPV a OPV. Při současně aplikaci OPV byla ovlivněna tvorba rotavirových protilátek IgA po aplikaci 1. dávky Rotarixu, po 2. dávce rozdíl již nebyl zaznamenán – klinická protekce proti závažné rotavirové gastroenteritidě zůstává zachována. Imunitní odpověď na Rotarix není ovlivněna, pokud se OPV podá 2 týdny od podání Rotarixu. K problémům nedocházelo ani při současně aplikaci DTaP, Hib a vakcíny proti VHB. Současně lze aplikovat i konjugovanou meningokokovou vakcínu séro skupiny C. Omezené údaje naznačují, že Rotarix lze podat nedonošeným dětem, ale může být pak pozorována nižší imunitní odpověď (11).

RotaTeq

Tato pentavalentní vakcína firmy Merck Sharp & Dohme Idea, Inc. je tvořena 5 reassortantami boviních a lidských rotavirů sérotypů G1–G4 a P1A[8]. Každá reassortanta obsahuje 1 gen humánního viru kombinovaný s boviním rotavirem WC3 (G6P7[5]). Výše uvedené sérotypy byly zařazeny do vakcíny vzhledem k tomu, že v letech 1973–2003 tvořily celosvětově více než 80 % rotavirových onemocnění (13). Filozofie této očkovací látky je založena na převažující přímé homotypní imunitní odpovědi po primární přirozené rotavirové infekci. V pilotní

studii byla prokázána 70 % účinnost v prevenci rotavirových infekcí a 99 % v prevenci závažných průběhů (14). Přípravek obsahuje 1 080 mg sacharózy, dále citronan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, polysorbát 80, živné půdy. Vakcína je vyráběna v podobě perorálního roztoku pro okamžité použití. Očkovací schéma se skládá ze tří dávek – po dokončení série se nedoporučuje podávat žádné další dávky. První dávku lze podat od věku šesti týdnů a ne později než ve věku 12 týdnů. Mezi dávkami musí být intervaly nejméně 4 týdny (4–10 týdnů). Všechny tři dávky by měly být podány do věku 26 týdnů (15). Příznivé výsledky klinických studií zaměřené na sledování rizika intususcepce po aplikaci vakcíny byly potvrzeny i praxí. Po více než dvouletém pečlivě monitorovaném používání v USA nic nenasvědčuje nárůstu rizika intususcepce jakožto nejobávanější komplikace (16).

Protektivní účinnost vakcíny byla hodnocena dvěma způsoby v placebem kontrolované studii REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial). U 5 673 kojenců (z toho 2 834 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako snížení výskytu rotavirové gastroenteritidy vyvolané sérotypy, proti nimž je vakcína zaměřena (G1–G4), která se vyskytla minimálně 14 dnů po třetí dávce vakcíny během celé první rotavirové sezóny po vakcinaci. U 68 038 kojenců (34 035 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako pokles četnosti hospitalizace a návštěv oddělení akutních příjmů v důsledku rotavirové gastroenteritidy v době od 1 dne až po maximálně dva roky po třetí dávce. Závažnost byla definována jako skóre > 16/24 za použití validovaného skórovacího systému založeného na intenzitě a trvání symptomů (horečka, zvracení, průjem a změny chování). Ke snížení závažného rotavirového onemocnění po celou sezónu po vakcinaci došlo u 98,0 %. Snížení případů hospitalizace/vyšetření na oddělení akutních příjmů po rotavirové gastroenteritidy po dobu 2 let po vakcinaci bylo pro G1–G4 94,5 % (pro G1 95,1 %; G2 87,6 %; G3 93,4 %; G4 89,1 %; G9 100,0 %; G12 100,0 %). Snížení incidence rotavirové gastroenteritidy vyvolané G1–G4 v druhé rotavirové sezóně po vakcinaci dosáhlo 88,0 % u závažného onemocnění a 62,6 % u onemocnění bez ohledu na jeho závažnost (15, 17). Vysoká protekce bez ohledu na sérotyp přetrvávala ve Finnish Extension Study i 3,1 roku po očkování (18).

Klinické studie zahrnující současně podávání vakcíny RotaTeq s řadou jiných vakcín používaných běžně v kojeneckém věku prokázaly,

že nedošlo k ovlivnění imunitních odpovědí a bezpečnostních profilů podávaných očkovacích látek. Proto lze RotaTeq podávat společně s jakoukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: DTaP, Hib, IPV, HBV, konjugovaná pneumokoková vakcína, konjugovaná očkovací látka proti meningokoku skupiny C, DTaP-IPV-HBV-Hib (Infanrix hexa). Imunitní odpověď na RotaTeq není ovlivněna, pokud je OPV podána dva týdny po podání přípravku Rotatq (vzhledem k ukončení používání OPV v ČR není již toto zjištění aktuální).

RotaTeq může být podáván předčasně narozeným dětem, jejichž gestační věk je nejméně 25 týdnů. První dávka vakcíny může být těmto dětem podána ve věku (nejméně) od 6. týdne po narození.

Závěr

Po rozšíření očkování proti rotavirovým infekcím lze předpokládat příznivý dopad tohoto specifického preventivního opatření nejen na zdraví dětí, ale i ekonomiku rozvojových i vyspělých zemí. Cílem zavedení vakcinace ve vyspělých zemích je především významné snížení návštěv u lékaře, počtu hospitalizací a rozsahu práceneschopnosti. Jako velmi nadějně se ukazují první zkušenosti z USA, kde bylo do června 2008 již aplikováno více než 15 milionů dávek. Zhruba 2 roky po zavedení vakcinace, kdy bylo očkováno 3 dávkami očkovací látky RotaTeq cca 34 % třináctiměsíčních dětí, došlo na začátku roku 2008 k výraznému snížení nemocností, poklesu procenta prokázaných rotavirových infekcí (19). Tento příznivý trend byl potvrzen i v dalším období let 2008–2009. Zřetelný dopad byl zaznamenán i z hlediska úspory ekonomických nákladů (20, 21). Obdobný pokles byl zaznamenán i v řadě evropských zemí, kde začali s očkováním (Belgie, Finsko, Německo, Rakousko, Španělsko). V Rakousku, kde bylo zahájeno očkování v červenci 2007, byla na konci roku 2008 zajištěna 87 % proočkovanost. V dotčené dětské populaci oproti předvakcinačnímu období významně klesl počet hospitalizací s rotavirovou gastroenteritidou, efektivita očkování podle počtu obdržených dávek se pohybuje mezi 61–98 % (22). Ve státech Evropské unie se odhaduje roční výskyt rotavirových infekcí u dětí do 5 let na 3,6 milionu epizod, s rotavirovými nákazami je spojeno 231 úmrtí, více než 87 000 hospitalizací a kolem 700 000 ambulantních ošetření. Podíl rotavirů na etiologii gastroenteritid u hospitalizovaných dětí se pohybuje mezi 53–69 %. Kromě přímých zdravotnických důsledků mají tyto infekce i v evropských státech závažný ekonomický dopad jak na přímé náklady

spojené s ošetřováním, tak na nepřímé spojené s pracovní neschopností a ušlým ziskem rodičů či opatrovatelů (23, 24). Obdobný efekt mají nepochybně rotavirové nákazy i pro ČR. Na základě metodiky Soriano-Gabarry a laboratorních údajů z r. 2008 bylo odhadnuto, že v tomto roce došlo u dětí do 5 let v důsledku rotavirových gastroenteritid k 4 066 hospitalizacím, 32 528 ambulantním ošetřením (25). Při rutinním vyšetřování všech hospitalizovaných dětí senzitivnějšími metodami lze oprávněně předpokládat, že tyto údaje jsou ve skutečnosti podstatně vyšší (4) – potvrzují to i údaje z plzeňské Infekční kliniky. Je proto zcela logické, aby se i u nás rotavirové vakcíny začaly používat v souladu s evropskými doporučeními i doporučeními našich odborných společností co nejdříve (25–28). **V této souvislosti je třeba opakovaně připomínat, že prostá nezhojená chránička není kontraindikací očkování proti rotavirovým infekcím, které u očkovaných proti TBC může být podle doporučení České vakcino-logické společnosti ČLS JEP zahájeno od 9. týdne života.** Dosavadní zanedbatelné, tj. stovkové počty aplikovaných vakcín odpovídají zhruba 0,7 % proočkovanosti nově narozených dětí. Současná proočkovanost nás už nyní řadí na jedno z posledních míst i v rámci střední a východní Evropy...

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

Literatura

- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565–572.
- Berner R, Schumacher RF, Hameister S, et al. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections – a hospital-based study over 10 y. *A. Paediatr* 1999; 88: 48–52.
- Parashar UD, Buton A, Janata C, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J infect Dis*. 2009; 200: S9–15.
- Ambrožová H, Schramlová J. Virové gastroenteritidy u dětí. *Klin Mikrobiol Inf Lek* 2005; 11: 83–91.
- Pazdiora P. Diagnostika rotavirových infekcí v r. 2004, jejich základní charakteristiky v letech 1998–2004 v ČR. *Epidem Mikrobiol Imunol* 2006; 55: 32–36.
- Táborská J, Pazdiora P. Rotavirus jako nejčastější původce průjmů u dětí. *Pediatric pro praxi* 2005; 6: 135–140.
- Meyer N, Diez-Domingo J, Baldo JM, et al. Establishing primary care based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children aged <5 years in Europe. 5th World congress of the World society for pediatric infectious diseases (WSPID) 2007; Bangkok, Thailand, November 15–18.
- Orenstein WA, Hadler S, Kuritsky JN, et al. Rotavirus vaccines-from licensure to disease reduction. *J Infect Dis* 1996; 174: 118–124.
- Goveia MG, DiNubile MJ, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 656–658.
- Vesikari T, Joensuu J, Baer M, et al. Concurrent administration of rhesus rotavirus tetravalent (RRV-TV) vaccine with pentavalent diphtheria-pertussis-tetanus-Haemophilus in-

fluenzae beta-inactivated polio and hepatitis B vaccines. *A Paediatr* 1999; 88: 513–520.

11. Souhrn SPC. EU/1/05/330/001/004. Souhrn údajů o přípravku ROTARIX. Datum revize textu 19. 6. 2008.

12. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11–22.

13. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15: 26–56.

14. Watson B. Vaccines in the pipeline-an overview. *Infect Med* 2001; 18: 27–32.

15. Souhrn SPC. EU/1/06/338/001-002. Souhrn údajů o přípravku ROTATEQ. Datum revize textu 29. 6. 2009.

16. Haber P, Patel M, Izurieta HS, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTaq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics* 2008; 121: 1206–1212.

17. 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; 354: 23–33.

18. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTaq™, against hospitalizations and emergency department visits up to 3 years postvaccination: the Finnish extension study. 13th International Congress on Infectious Diseases, 2008; Kuala Lumpur, Malaysia, June 19–22.

19. CDC: Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity – United States, November 2007 – May 2008. *MMWR* 2008; 57: 697–700.

20. Chang H-GH, Smith PF, Tserenpuntsag B, et al. Reduction in hospitalizations for diarrhoea and rotavirus infection in New York state following introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine* 2010; 28: 754–758.

21. CDC: Reduction in rotavirus after vaccine introduction – United States, 2000–2009. *MMWR* 2009; 58: 1146–1149.

22. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, et al. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in Austrian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: (Epub ahead of print).

23. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004–2005: the REVEAL study. *J Infect Dis* 2007; 195: 26–35.

24. Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 48–55.

25. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in Europe: time for effective prevention? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 7–11.

26. Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, et al. Active hospital-based surveillance of rotavirus diarrhea in Austrian children, period 1997 to 2003. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 280–285.

27. Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F, et al. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 805–812.

28. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; Suppl 2: 38–48.

doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK v Plzni
Podskalí 690, 332 02 Starý Plzeňec
pazdiora@fnplzen.cz