

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Συχνότητα και κλινικά χαρακτηριστικά της γαστρεντερίτιδας από ροταϊό στην Ελλάδα (2007-2008)

**Ι. Γριβέα¹,
Δ. Κούκου²,
Π. Θεοχάρη³,
Ε. Γαλανάκης⁴,
Ε. Φαρμάκη⁵,
Μ. Ιωαννίδου⁵,
Γ. Τρίμηζ²,
Α. Σιαμοπούλου-Μαυρίδου³,
Μ. Καλμαντή⁴,
Ε. Τσεκπεντζή⁵,
Ε. Ροπλίδης⁵,
Μ. Θεοδωρίδου²,
Γ. Συρογιαννόπουλος¹,
Β. Συριοπούλου²,
Ομάδα Επέκτασης
Μελέτης Rotascore**

¹Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Λάρισας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, ²Α Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα, ³Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, ⁴Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, ⁵Α και Γ Παιδιατρική Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Υποβλήθηκε 31/07/2009

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να καθοριστεί το ποσοστό της οξείας γαστρεντερίτιδας από ροταϊό (ΟΓΑΡ) στα παιδιά στην Ελλάδα και να συγκριθεί η κλινική βαρύτητα της νόσου με αυτή της οξείας γαστρεντερίτιδας από άλλα παθογόνα αίτια (ΟΓΑΑΠ). Τα ευρήματα συγκρίθηκαν με αυτά επιδημιολογικής μελέτης που έγινε το 2006.

Υλικό και μεθοδολογία. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 5 Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) μεταξύ Ιανουαρίου 2007 και Ιουνίου 2008. Μελετήθηκαν παιδιά ηλικίας μέχρι 5 ετών με οξεία γαστρεντερίτιδα (ΟΓ), τα οποία υποβλήθηκαν σε ταχεία ανοσοχρωματογραφική δοκιμασία ανίχνευσης του αντιγόνου του ροταϊού στα κόπρανα. Η βαρύτητα προσδιορίστηκε βαθμολογώντας παρουσία, ένταση και διάρκεια συμπτωμάτων με την κλίμακα Clark.

Αποτελέσματα.: Συμμετείχαν 393 παιδιά (216 αγόρια, 55,1%, διάμεση ηλικία 23 μήνες). ΟΓΑΡ σημειώθηκε σε 42,3% (CI 95%, 37,4-47,1%) στα ΤΕΠ και 47,8% (CI 95%, 41,7-53,9%) στα νοσηλεύόμενα παιδιά. Η πλειοψηφία των περιστατικών με ΟΓΑΡ αφορούσε παιδιά 3 μηνών ως 3 ετών (77,8%), με συχνότερη επίπτωση της νόσου μεταξύ Δεκεμβρίου και Απριλίου (78,6%). Διαταραχές συμπεριφοράς, σημεία αφυδάτωσης, απώλεια βάρους, πυρετός $\geq 38^\circ\text{C}$ και έμετοι παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ΟΓΑΡ απ' ό,τι στην ΟΓΑΑΠ ($p < 0,01$). Επίσης στα παιδιά με ΟΓΑΡ καταγράφηκε σοβαρότερη νόσος ($p < 0,01$), μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσηλευτούν ($p < 0,05$), συχνότερη κλινική επανεκτίμηση ($p < 0,05$), πιθανότητα μεγαλύτερου χρόνου νοσηλείας (διάμεση τιμή 4 έναντι 3 ημέρες) και περισσότερες ημέρες απουσίας γονέων από τη δουλειά ($p < 0,05$).

Συμπεράσματα: Η ΟΓΑΡ ευθύνεται περίπου για το ήμισυ των επισκέψεων των παιδιών ηλικίας ≤ 5 ετών με ΟΓ σε ΤΕΠ στην Ελλάδα, προκαλεί δε σημαντική κλινική επιβάρυνση ώστε να απαιτεί στο 75% περίπου των περιπτώσεων, εισαγωγή στο νοσοκομείο. (**Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2009, 56(4):591-595**)

Λέξεις ευρετηριασμού: επιδημιολογική μελέτη, οξεία γαστρεντερίτιδα, ροταϊός, παιδιά ως 5 ετών.

Frequency and clinical characteristics of rotavirus gastroenteritis in Greece (2007-2008)

I. Grivea, D. Koukou, P. Theohari, E. Galanakis, E. Farmaki, M. Ioannidou, G. Trimis, A. Siamopoulou-Mavridou, M. Kalmanti, H. Tsepkenzi, E. Roilides, M. Theodoridou, G. Syrogiannopoulos, V. Syriopoulou, **Greek Rotascore Extension Study Group** (*Ann Clin Paediatr* 2009, 56(4):591-595)

Purpose: To determine the proportion of rotavirus gastroenteritis (RVG) and compare its clinical burden to that of acute gastroenteritis (AG) due to other pathogens. Findings were compared with those of an epidemiologic study being held in 2006.

Patients and Methods: The study was conducted in 5 Emergency Hospital Units (HEU) between January 2007 and June 2008. Children up to 5 years old with AG were included. A rapid stool immunochromatographic test for rotavirus antigen detection was performed. Severity was defined calculating presence, intensity and duration of symptoms with Clark scale.

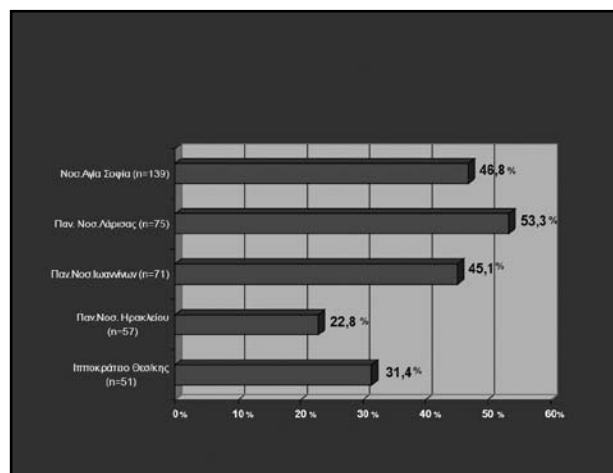
Results: Three hundred ninety three children participated in the study (median age 23 months, 216 boys- 55.1%). RVG proportion was 42.3% (CI 95%, 37.4-47.1%) in HEU and 47.8% (CI 95%, 41.7-53.9%) in hospitalized patients. Most cases of RVG (77.8%) were noticed between 3 months and 3 years old and occurred between December and April (78.6%). Behavioral changes, signs of dehydration, weight loss, fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and vomiting were more prevalent in RVG than in AG due to other pathogens ($p < 0.01$). In children with RVG, a higher severity ($p < 0.01$), hospitalization rate ($p < 0.05$) and clinical reevaluation ($p < 0.05$) was observed, as well as longer hospitalization stay (median 4 vs 3 days) and parents' days of absence from work ($p < 0.05$).

Conclusions: RVG is responsible for nearly half of the cases visiting HEU due to AG in Greek children up to 5 years of age and causes significant clinical burden as hospitalization is required in 75% of cases.

Key words: epidemiological study, acute gastroenteritis, rotavirus, children up to 5 years old.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ροταϊός αποτελεί το συχνότερο αίτιο οξείας γαστρεντερίτιδας (ΟΓ) σε παιδιά ηλικίας ≤ 5 ετών, η δε



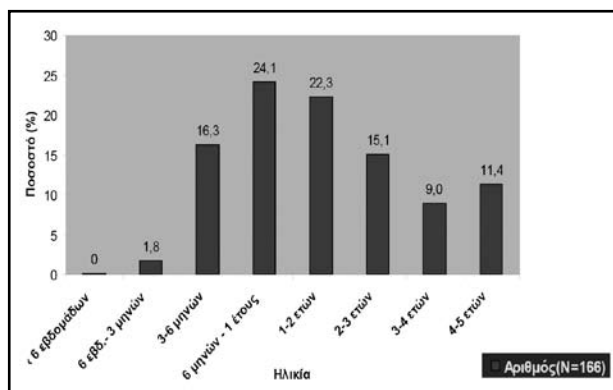
Εικόνα 1. Ποσοστιαία αναλογία οξείας γαστρεντερίτιδας από ροταϊό (ΟΓΑΡ) στο σύνολο περιστατικών οξείας γαστρεντερίτιδας ανά νοσοκομείο.

συχνότητά του ποικίλλει από χρόνο σε χρόνο αλλά δεν παρουσιάζει ανομοιογένεια στη γεωγραφική κατανομή, παρά το γεγονός ότι το ποσοστό θανάτων στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι μεγαλύτερο εξαιτίας συνθηκών κακής διατροφής και ανεπαρκούς ιατρικής φροντίδας¹⁻⁸.

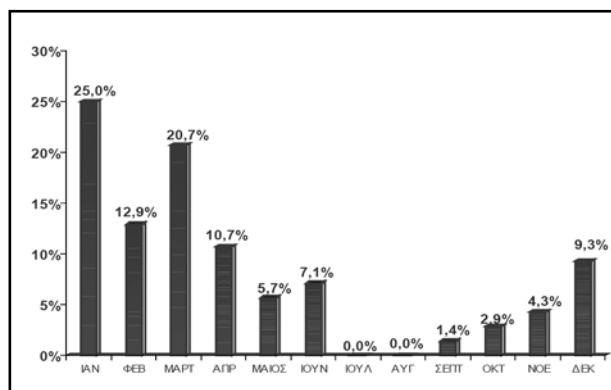
Η επιδημιολογική μελέτη αυτή έγινε σε 5 Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ Ιανουαρίου 2007 και Ιουνίου 2008. Σκοπός ήταν ο καθορισμός της συχνότητας της οξείας γαστρεντερίτιδας από ροταϊό (ΟΓΑΡ) στην Ελλάδα και η σύγκριση της κλινικής της επιβάρυνσης με αυτής της γαστρεντερίτιδας από άλλα παθογόνα αίτια (ΟΓΑΑΠ). Μία πρώτη μελέτη με αυτό το σκοπό (μελέτη Rotascore) είχε διεξαχθεί μεταξύ Ιανουαρίου και Μαΐου 2006 στα ΤΕΠ και σε καθορισμένα ιδιωτικά παιδιατρικά ιατρεία σε όλη τη χώρα, από όπου και προέρχονταν το 61,4% των συμμετεχόντων παιδιών^{9,10}. Η παρούσα αποτελεί επέκταση της μελέτης Rotascore με στόχο τη συλλογή περισσότερων δεδομένων για την κλινική επιβάρυνση που προκαλεί η ΟΓΑΡ στην Ελλάδα.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στη μελέτη περιελήφθησαν παιδιά ηλικίας ως 5 ετών που εξετάστηκαν στα ΤΕΠ 5 Παιδιατρικών Κλινικών μεγάλων Νοσοκομείων σε Αθήνα, Θεσσαλονίκη, Ηράκλειο, Λάρισα και Ιωάννινα με συμπτώματα ΟΓ στο διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 2007 και Ιουνίου 2008. Η εργαστηριακή διάγνωση της ΟΓΑΡ γινόταν με ταχεία ανοσοχρωματογραφική μέθοδο ανίχνευσης του αντιγόνου του ροταϊού στα κόπρανα (VIKIA τεστ, ΒιοΜέγίευσ). Σε αυτά τα παιδιά δε γινόταν



Εικόνα 2. Ηλικιακή κατανομή οξείας γαστρεντερίτιδας από ροταϊό (ΟΓΑΡ).



Εικόνα 3. Εποχιακή κατανομή οξείας γαστρεντερίτιδας από ροταϊό (ΟΓΑΡ) (περίοδος: Ιανουάριος 2007-Ιούνιος 2008).

ως ρουτίνα καλλιέργεια κοπράνων για ανίχνευση κοινών και σπάνιων μικροβίων. Η σοβαρότητα του κάθε περιστατικού γαστρεντερίτιδας βαθμολογήθηκε σύμφωνα με την 24 βαθμών κλίμακα του Clark, λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία, την ένταση και τη διάρκεια των διαφόρων συμπτωμάτων (πυρετός, έμετοι, διάρροια, διαταραχές συμπεριφοράς λόγω αφυδάτωσης)¹¹.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 396 παιδιά (διάμεση ηλικία 23 μήνες, 216 αγόρια-55,1%) από τα οποία αξιολογήθηκαν τα 393 στα οποία ήταν διαθέσιμο το αποτέλεσμα του τεστ ανίχνευσης του αντιγόνου του ροταϊού στα κόπρανα (99,5% του δείγματος). Το ποσοστό της ΟΓΑΡ ήταν 42,3% (CI 95%, 37,4 - 47,1%) στα ΤΕΠ και 47,8% (CI 95%, 41,7 - 53,9%) στα νοσηλευόμενα παιδιά. Η συχνότητα της ΟΓΑΡ ανά κέντρο απεικονίζεται στην εικόνα 1. Το μεγαλύτερο ποσοστό (77,8%) των περιστατικών με ΟΓΑΡ παρατηρήθηκε στα παιδιά ηλικίας 3 μηνών ως 3 ετών (εικόνα 2) και η υψηλότερη επίπτωση της νόσου μεταξύ Δεκεμβρίου και Απριλίου (78,6%, εικόνα 3). Δεν υπήρξε συσχέτιση του φύλου με τη διάγνωση της ΟΓΑΡ. Η διάμεση ηλικία των παιδιών με ΟΓΑΡ ήταν 22 μήνες (μέση 20 ± 12 μήνες), ενώ η διάμεση ηλικία των παιδιών με ΟΓΑΑΠ ήταν 25 μήνες (μέση 22 ± 11 μήνες).

Διαταραχές συμπεριφοράς (ευερεθιστότητα, υποτονία), σημεία αφυδάτωσης, απώλεια βάρους, πυρετός $\geq 38^\circ\text{C}$, έμετοι και μεγαλύτερη διάρκεια διαρροϊκών κενώσεων εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ΟΓΑΡ απ' ό τι στην ΟΓΑΑΠ ($p < 0,01$, πίνακας 1). Σχεδόν όλα τα παιδιά που έλαβαν μέρος στην επιδημιολογική μελέτη έπασχαν από μέσης (91,7%

από ΟΓΑΡ έναντι 92,4% από ΟΓΑΑΠ) ή σοβαρής μορφής γαστρεντερίτιδα (7,1% από ΟΓΑΡ έναντι 6,1% από ΟΓΑΑΠ), σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά την κλίμακα του Clark (9-16 και 17-24 βαθμοί αντιστοίχως). Η μέση τιμή της βαθμολόγησης της βαρύτητας κατά Clark ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεγαλύτερη ($p < 0,01$) για τα παιδιά με ΟΓΑΡ ($12,9 \pm 5,1$), συγκριτικά με αυτήν για τα παιδιά με ΟΓΑΑΠ ($10,5 \pm 4,9$).

Για τα παιδιά με ΟΓΑΡ έναντι των παιδιών με ΟΓΑΑΠ χρειάστηκε σε υψηλότερο ποσοστό να νοσηλευτούν (72,9% έναντι 60,8%, $p < 0,05$) ή να γίνει κλινική επανεκτίμηση κατά την πορεία της νόσου (85,5% έναντι 74,9%, $p < 0,05$), όπως και μεγαλύτερος χρόνος νοσηλείας (διάμεση τιμή 4 έναντι 3 ημέρες, μέση τιμή $4,2 \pm 2,7$ έναντι $4 \pm 2,4$ ημερών), καθώς και περισσότερες ημέρες απουσίας των γονέων από την εργασία (διάμεση τιμή 4 έναντι 3 ημέρες, μέση τιμή $4,5 \pm 2,9$ έναντι $3,8 \pm 2,6$ ημερών, $p < 0,05$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν περαιτέρω τη σημαντική κλινική επιβάρυνση που προκαλεί η ΟΓΑΡ στην Ελλάδα. Η κλινική επιβάρυνση που προκαλεί η συγκεκριμένη μορφή γαστρεντερίτιδας στη χώρα μας είναι παρόμοια με αυτή των άλλων Ευρωπαϊκών χωρών, καθώς είναι η συχνότερη μορφή οξείας γαστρεντερίτιδας σε παιδιά μέχρι 5 ετών, κατά μέσο όρο προβάλλει με βαρύτερη κλινική συμπτωματολογία από τις άλλες μορφές ΟΓ, αφορά κυρίως τις ηλικίες 3 μηνών ως 3 ετών και παρουσιάζει αιχμή τη χειμερινή περίοδο^{3,6,12}. Με βάση τα αποτελέσματα και των δύο μελετών στην Ελλάδα, η ΟΓΑΡ ευθύνεται σχεδόν για τις μισές περιπτώσεις οξείας γαστρεντερίτιδας

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΟΞΕΙΑΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΤΙΔΑΣ ΑΠΟ ΡΟΤΑΪΟ (ΟΓΑΡ) ΚΑΙ ΟΞΕΙΑΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΤΙΔΑΣ ΑΠΟ ΑΛΛΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ (ΟΓΑΑΠ).

Κλινική εικόνα	ΟΓΑΡ (n=166) (n, %)	ΟΓΑΑΠ (n=227) (n, %)	p
Αφυδάτωση	103 (62,0)	104 (45,8)	0,01
Απώλεια βάρους	90 (54,2)	102 (44,9)	0,01
Διαταραχές συμπεριφοράς	123 (74,1)	124 (54,6)	0,01
Ευερεθιστότητα	32 (19,3)	29 (12,7)	0,01
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$	131 (79,4)	144 (63,4)	0,01
Έμετοι	125 (75,3)	110 (48,4)	0,01
≥ 7 έμετοι/ημέρα	13 (6,6)	10 (4,4)	NS
≥ 3 ημέρες με εμέτους	29 (17,4)	35 (15,4)	NS
≥ 5 ημέρες με διάρροια	18 (10,8)	39 (17,1)	NS
≥ 8 διαρροϊκές κενώσεις/ημέρα	27 (16,2)	33 (14,5)	NS
≥ 3 ημέρες με πυρετό	44 (26,5)	50 (22,0)	NS
Σπασμοί	1 (0,6)	5 (2,2)	NS

NS: Μη στατιστικά σημαντικό

παιδιών ηλικίας μέχρι 5 ετών που επισκέπτονται τα ΤΕΠ ή νοσηλεύονται (42,7% και 47,8% αντιστοίχως στην παρούσα μελέτη έναντι 45,7% και 49,1% στη μελέτη Rotascore)^{9,10}. Παράγοντες, όπως οι νοσηλείες, οι ιατρικές επισκέψεις, ο αυξημένος μέσος χρόνος νοσηλείας (4,2 ημέρες), οι ημέρες απουσίας των γονέων από τη δουλειά (4,5 ημέρες κατά μέσο όρο) υποδηλώνουν κοινωνικό και οικονομικό κόστος, πλην της επιβάρυνσης του Συστήματος Υγείας και της ταλαιπωρίας των παιδιών και των οικογενειών τους. Στην παρούσα μελέτη μάλιστα δεν περιλαμβάνονται νοσοκομειακές λοιμώξεις και τα περιστατικά που αντιμετωπίζονται σε παιδιατρικά ιατρεία στην κοινότητα ή κατ' οίκον χωρίς ιατρική φροντίδα.

Δύο λόγοι ίσως ευθύνονται για την ελαφρώς μικρότερη συχνότητα της ΟΓΑΡ στην παρούσα μελέτη συγκριτικά με την προηγούμενη που έγινε στη χώρα μας. Η παρούσα μελέτη διεξάχθηκε όλους τους μήνες του έτους και όχι μόνο στην περίοδο αιχμής της λοίμωξης από ροταϊό (χειμερινοί μήνες), όπως έγινε στη μελέτη Rotascore^{9,10}. Άλλη διαφορά είναι ότι το έτος 2006 (περίοδος που διεξάχθηκε η μελέτη Rotascore) δεν υπήρχε κανένα παιδί εμβολιασμένο, ενώ από το έτος 2007 κυκλοφόρησαν δύο εμβόλια ροταϊού στην Ελλάδα, με αποτέλεσμα ένα μικρό ποσοστό παιδιών μέχρι 12 μηνών να έχει εμβολιαστεί την περίοδο διεξαγωγής της παρούσας μελέτης, παρά την απουσία συστάσεων ή παροχής του εμβολίου

από τα ταμεία.

Τα δείγματα κοπράνων της παρούσας μελέτης ήταν αποκλειστικά από παιδιά που επισκέφθηκαν τα ΤΕΠ Παιδιατρικών Νοσοκομείων, σε αντίθεση με τα δείγματα κοπράνων της μελέτης Rotascore, τα οποία πάνω από 60% προέρχονταν από παιδιά που επισκέφθηκαν ιδιωτικά παιδιατρικά ιατρεία. Στη μελέτη Rotascore, η μεγάλη διαφορά στην κλινική βαρύτητα μεταξύ ΟΓΑΡ και ΟΓΑΑΠ οφειλόταν στα περιστατικά από τα ιδιωτικά ιατρεία^{9,10}. Αυτός είναι ο λόγος που η διαφορά στην κλινική βαρύτητα μεταξύ ΟΓΑΡ και ΟΓΑΑΠ είναι μικρότερη στην παρούσα μελέτη απ' ό,τι στη Rotascore.

Μελέτες που είναι σε εξέλιξη αναμένεται να προσδιορίσουν σύντομα την κατανομή των γονοτύπων ροταϊού στη χώρα μας. Πρόσφατες μελέτες σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες πάντως δείχνουν ότι για ποσοστά ως και 98% των περιπτώσεων ευθύνονται 5 ορότυποι ροταϊού (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] και G9P[8])¹³.

Ο εμβολιασμός έναντι του ροταϊού έχει μειώσει τη συχνότητα της ΟΓΑΡ σε διάφορες χώρες, ενώ ειδικά στις ΗΠΑ έχει δειχθεί ότι λειτουργεί και ο μηχανισμός της ανοσίας κοινότητας¹⁴. Ιατρικές Εταιρείες, όπως η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμώξεων και Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPID και ESPGHAN), έχουν εκδώσει συστάσεις για τον εμβολιασμό ρουτίνας των βρεφών

έναντι της ΟΓΑΡ στις Ευρωπαϊκές χώρες, θεωρώντας ότι αυτός θα είναι αποδοτικός (cost effective) όσον αφορά την επίδραση που έχει το νόσημα στην κοινωνία¹⁵.

Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει την ανάγκη εφαρμογής εμβολιαστικού προγράμματος έναντι του ροταϊού στη χώρα μας, με στόχο τη μείωση της κλινικής επιβάρυνσης της ΟΓΑΡ και του σχετιζόμενου κόστους για το Σύστημα Υγείας, την κοινωνία και τους γονείς.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε τους παιδιάτρους, μέλη της Ομάδας επέκτασης της μελέτης Rotascoré, για τη σημαντική συμβολή τους στη διενέργεια της επιδημιολογικής μελέτης. Επίσης ευχαριστούμε τις Φαρμακευτικές Εταιρείες BIANEΞ και Sanofi Pasteur MSD για τη διάθεση των αντιδραστηρίων (VIKIA τεστ, BioMérieux) για την ανίχνευση του αντιγόνου του ροταϊού στα κόπρανα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Todd P et al. REVEAL Study Group. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195:S26-S35.
- Elliott EJ, Dalby-Payne JR. Acute infectious diarrhoea and dehydration in children. *Med J Aust* 2004; 181:565-570.
- Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M. REVEAL Study Group. Multicenter Prospective Study of the Burden of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195:S4-S16.
- Butz AM, Fosarelli P, Dick J, Cusack T, Yolken R. Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities. *Pediatrics* 1993; 92:202-205.
- Raebel MA, Ou BS. Rotavirus disease and its prevention in infants and children. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1279-1295.
- Soriano-Gabarr M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S-S11.
- Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis *Adv Ther* 2005; 22:476-87.
- Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ* 1990; 68:171-177.
- Kavaliotis I, Papaevangelou V, Aggelakou V, Mantagou L, Trimis G, Papadopoulou V, et al. Greek ROTASCORÉ Study Group. ROTASCORÉ Study: Epidemiological observational study of acute gastroenteritis with or without rotavirus in Greek children younger than 5 years old. *Eur J Pediatr* 2008; 167:707-708.
- I. Καβαλιώτης, Β. Παπαευαγγέλου, Ε. Κόκκορη, Λ. Μανταγού, Γ. Τρίμης, Α. Κοντού και συν. Επιδημιολογία οξείας γαστρεντερίτιδας από ροταϊό στην Ελλάδα σε παιδιά ηλικίας μέχρι 5 ετών: Μελέτη ROTASCORÉ. *Παιδιατρική* 2007, 70: 395-401.
- Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL, Zeng SQ, Tvede M, Paerregaard A. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:962-965.
- 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.
- Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, Todd P, Van der Wielen M; REVEAL Study Group. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004-2005: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195 Suppl 1:S17-25.
- CDC, Early Release. Delayed Onset and Diminished Magnitude of Rotavirus Activity – United States, November 2007 – May 2008. *MMRW*, June 25 2008; 57:1-4.
- Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R et al. Expert Working Group; European Society for Paediatric Infectious Diseases; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence – based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. *JPGN* 2008; 46, Suppl 2:S38-S48.