

Rotavirus- infektion hos barn – svenska data i europeiskt perspektiv

Prospektiv observationsstudie visar
belastningen inom sjukvården



LEIF GOTHEFORS, professor, institutionen för klinisk vetenskap/pediatrik, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
leif.gothefors@pediatri.umu.se
CECILIA YOUNG, docent, Sanofi Pasteur MSD, Stockholm
cyoung@spmsd.com

MARGARETA BÄCKMAN, forsknings-sköterska, institutionen för klinisk vetenskap/pediatrik, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
margareta.baeckman@vll.se

Rotavirus är globalt sett den vanligaste orsaken till svår akut gastroenterit hos små barn. Rotavirusinfektion kan resultera i allvarlig dehydrering och död, och viruset orsakar cirka 40 procent av alla dödsfall i svår diarré hos barn under 5 års ålder [1].

Majoriteten av dödsfallen inträffar i u-länder. I västvärlden är mortaliteten betydligt lägre – siffran 200 dödsfall/år anges för Europa [2]. I Sverige anges endast 3 troliga dödsfall under den senaste 10-årsperioden [Kari Johansen, Smittskyddsinstitutet, Stockholm, pers medd, 2007]. Belastningen på svensk sjukvård är dock stor, och 1 500–2 400 barn med rotavirus läggs in på sjukhus per år [Kari Johansen, Smittskyddsinstitutet, Stockholm, pers medd, 2007].

Beroende på hög prevalens och allvarliga konsekvenser är därmed rotavirusinfektion ett utmärkt mål för ett vaccin.

Fem serotyper av rotavirus (G1–G4 och G9) orsakar cirka 80 procent av rotavirusdiarré globalt [3]. Ett effektivt tetravalent vaccin introducerades i USA redan 1998 men drogs tillbaka efter misstanke om tarminvagination. Två nyligen licensierade vacciner ger ett mycket gott skydd mot inte minst svår rotavirusinfektion [4, 5]. Mot bakgrund av detta finns ett stort intresse från sjukvården, myndigheter, föräldrar och tillverkare att kartlägga den verkliga sjukdomsbördan som rotavirusinfektion ger upphov till.

METOD

På initiativ av en grupp barnläkare och med ekonomiskt stöd från Sanofi Pasteur MSD genomfördes (efter godkännande av etikprövningsorgan) under tiden oktober 2004 till och med september 2005 en prospektiv observationsstudie (REVEAL) i sju europeiska länder: Belgien, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Sverige och Storbritannien. Ett geografiskt begränsat område med medelstor stad (100 000–250 000 invånare)

samt landsbygdsbefolkning på cirka 100 000 invånare identifierades i varje land.

För Sveriges del ansågs Västerbottens län passa bra in på denna beskrivning. Samtliga akutmottagningar (Skellefteå, Lycksele och Umeå) och barnavdelningar (Skellefteå och Umeå) som handlägger barn med akut gastroenterit inkluderades, liksom 13 vårdcentraler. Med akutmottagning avses här dels barnmottagningar där barn tas emot akut under »kontorstid« av en barnläkare, dels sjukhusens egentliga akutmottagningar.

Varje land avsåg insamla cirka 500–600 avföringsprov, och med hjälp av publicerade incidensdata beräknades att det skulle behövas cirka 15 000 barn <5 års ålder inom studieområdet och cirka 5 000 barn som hörde till identifierade vårdcentraler (Tabell I).

Alla barn <5 år som bodde i området och som sökte sjukvård på grund av akut gastroenterit (minst tre lösa avföringar per dygn eller häftiga kräkningar med tecken på gastroenterit) kunde inkluderas i studien [6]. Barn med kronisk mag-tarm-sjukdom såsom celiaki, barn inkluderade i rotavirusvaccinstudier och barn med nosokomiala infektioner kunde inte medverka i studien.

Ett stort antal barn visade sig kunna medverka men blev dock inte inkluderade i studien, eftersom

- personalen inte hann med det merarbete som en inklusion innebar
- föräldrarna var ovilliga att delta
- föräldrarna inte förstod svenska
- föräldrarna saknade telefon.

Barn som först sökte på vårdcentral men sedan blev inlagda på en vårdavdelning inkluderades i studien på den sista instansen, dvs vårdavdelningen.

Datainsamling skedde enligt fyra olika formulär: »investigator at baseline« (inklusionskriterier, anning, tidigare vårdkontakter under aktuell sjukdomsepisod, laboratorieundersökningar och förskrivna läkemedel), »parents at baseline« (utbildning och arbetsförhållanden, antal barn i familjen, barn-tillsyn), »treating nurse at hospital ward« (sjukdomens förlopp, laboratorieundersökningar, rehydreringsvätska) och »parents' follow-up« (sjukdomens förlopp, ytterligare kontakt(er) med sjukvårdsinrättning, läkemedel, vätskeersättning, »skonsam kost«, blöjor, antal dagar hemma från arbetet, kostnader för alternativ barn-tillsyn och transporter).

Ett ELISA-baserat snabbtest för påvisande av rotavirus i avföringsprov utfördes på varje barn, och positivt prov antogs visa rotavirusorsakad gastroenterit. Positiva prov konfirmerades senare med PCR och serotypning.

Genom antagandet att incidens och förlopp av gastroenterit

SAMMANFATTAT

Infektion med rotavirus är den vanligaste orsaken till akut gastroenterit hos barn. **REVEAL** (Rotavirus gastroenteritis epidemiology and viral types in Europe accounting for losses in public health and society) är den första studien i sitt slag som på ett systematiskt sätt beskriver omfatt-

ningen av rotavirusinfektioner i Europa. **Vid beräkning** av sjukdomsbördan i Sverige bör man räkna med 2 000–3 000 sjukhusvårdade barn per år och förmodligen minst lika många besök på barn- och akutmottagningar.

TABELL I. Uppgifter om de länder och städer där studien genomfördes.

Land	Belgien	Frankrike	Tyskland	Italien	Spanien	Sverige	England
Område	Antwerpen	Dijon	Rostock	Padua	Gandia/Denia	Västerbotten	Wirral (halvön)
Total folkmängd	250 243	242 073	432 740	392 827	305 500	256 875	312 293
Antal barn <5 år	14 193	13 108	15 844	16 000	14 586	12 763	17 488
<i>Sjukvårdsgivare</i>							
Sjukhus, antal	2	2	2	1	2	2	1
Akutmottagningar, antal	2	6	2	1	3	3	1
Primärvårdsenheter, antal	22	22	34	13	23	13	12
Antal barn inom primärvårdsområdet	5 369	2 693	5 574	6 338	6 956	4 784	3 011

och orsakande agens var identiskt hos de barn som medverkade i studien såväl som hos de barn som var inkluderbara men inte medverkade, beräknades data för alla barn i det geografiska området och därmed incidenssiffror.

RESULTAT

Totalt 702 barn hade kontakt med aktuella vårdinrättningar (Figur 1), och 134 av dem (19 procent) uppfyllde inte inklusionskriterierna. Av resterande 568 barn kunde 254 (45 procent) inkluderas. Den vanligaste anledningen till utebliven medverkan av barnet var att föräldramedgivande saknades.

Från vårdcentral remitterades 9 barn till akutmottagning och 14 barn till sluten vård, och från akutmottagningar remitterades 10 barn till sluten vård. Detta resulterade i att de slutliga analyserna utfördes på 14 barn från vårdcentral, 92 från akutmottagning och 115 från vårdavdelning, alltså totalt 221 barn.

ELISA-analysresultat från 210 av dessa 221 barn visade att 52 procent av proven var positiva för rotavirus (Tabell II).

Detta är en uppskattad siffra där hänsyn tagits till gruppen barn som inte kunde inkluderas respektive de 11 inkluderade barn där ELISA-analys saknades. Man har då antagit att ELISA-resultaten hos dessa skulle ha samma proportion rotaviruspositiva prov som de prov där analys förelåg (exempel från »akuten« i Figur 2).

Endast 1 av 14 prov på vårdcentral var positivt för rotavirus.

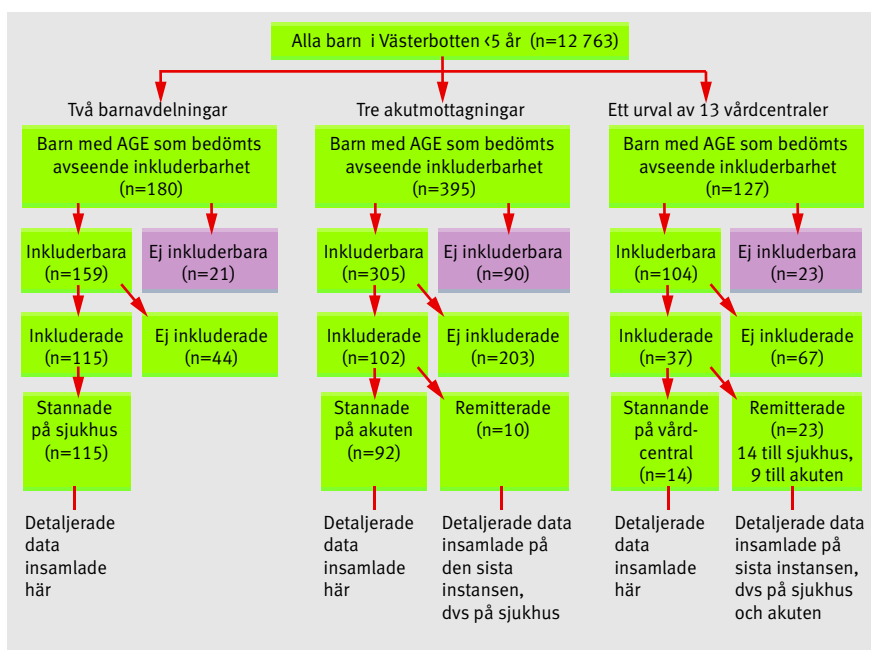
TABELL II. Antal barn i Västerbotten (observerat och uppskattat) med akut gastroenterit och med påvisad förekomst av rotavirus, uppdelade på vårdnivå. (RV+ = rotaviruspositiv.)

Vårdform		Antal barn	Antal tillgängliga prov	ELISA-resultat, RV+ (%)
Sjukhus	Observerat	115	111	69 (62)
	Uppskattat	159		98 (62)
Akut-mottagning	Observerat	92	85	54 (64)
	Uppskattat	275		174 (64)
Primärvård	Observerat	14	14	1 (7)
	Uppskattat	104		8 (7)
Totalt	Observerat	221	210	124 (59)
	Uppskattat	538		280 (52)

Hos barn som sökte akutmottagningar eller lades in på sjukhus var däremot rotavirus mycket vanligare, 64 respektive 62 procent var positiva. I övriga länder i REVEAL-studien påvisades rotavirus hos 53–69 procent av de sjukhusvårdade barnen [6].

Utgående från antal barn i det aktuella länet respektive från barn som har anknytning (oftast via BVC) till deltagande vårdcentraler kan den årliga incidensen gastroenterit (oavsett agens) uppskattas till 4,22 per 100 barn <5 års ålder (Tabell III). Motsvarande beräknad incidens för rotavirusorsakad gastroenterit som kräver sjukhusvård är 0,77 per 100 barn och

Figur 1. Översikt över de bedömningar som gjordes vad gäller inkluderbarhet och inklusion. Totalt 669 barn med akut gastroenterit (AGE) bedömdes beträffande inkluderbarhet. I figuren anges dock att 702 barn bedömdes: 180 på barnavdelning, 395 på akuten och 127 på vårdcentral. Detta beror på att barn som remitterats vidare här visas som om de bedömdes såväl på det ställe där de inkluderades i studien som på den plats dit de remitterades. De 702 barnen utgörs därför av 669 »unika« patienter med akut gastroenterit + 23 barn som remitterats från vårdcentral + 10 barn som remitterats från akuten.



för akutmottagning 1,37 per 100 barn. Incidensen är högst i åldrarna 6–23 månader (data ej visade). Vid jämförelse med de övriga sex länderna i REVEAL-studien varierar incidensen sjukhusinläggningar beroende på rotavirusorsakad diarré från 0,29 (Storbritannien) till 0,99 (Belgien) och incidensen besök på vårdcentral från 0,19 (Storbritannien) till 2,65 (Frankrike) per 100 barn [6].

Den kliniska bilden var allvarligare hos rotaviruspositiva barn. Dessa barn hade på alla vårdnivåer signifikant mer feber och kräkningar och visade också tydligare tecken på dehydrering (data ej visade). I Sverige stannade barnen på sjukhus i medeltal 2,5 dagar, oavsett om de hade rotavirus eller ej, vilket är klart kortare tid än i de andra sex europeiska länderna, där Tyskland hade längst vårdtid med 5 dagar [7].

I Sverige fick 87 procent av barnen med rotavirusinfektion intravenös vätska (något färre bland rotavirusnegativa barn), och 20 procent fick oral vätskeersättning. Totalt 5 av barnen med rotavirus fick läggas in ytterligare en gång.

Av 124 rotaviruspositiva prov erhöles PCR-resultat från 118. De i Sverige vanligaste serotyperna var G1 (54,3 procent) och G9 (40,7 procent). Enstaka G2 och G4 kunde också påvisas. Detta gällde barn <2 år; hos de äldre barnen var G1 något vanligare och G9 mindre vanlig. Den europeiska bilden såg delvis annorlunda ut [8] (Tabell IV) med stort inslag av G3 i Frankrike och G4 i Tyskland. Våra (europeiska) data gav ingen antydning om att någon särskild serotyp skulle ge allvarligare infektion än någon annan, men antalet barn var förmodligen för litet för en sådan analys.

Den europeiska rotavirusssäsongen sträckte sig från december till april, medan den svenska säsongen startade och fick sitt maximum i april med de sista fallen under juli månad [8].

DISKUSSION

REVEAL är den första studien i sitt slag som på ett systematiskt sätt försökt beskriva rotavirusinfektioners omfattning i Europa.

För Sveriges del tycks studien visa att

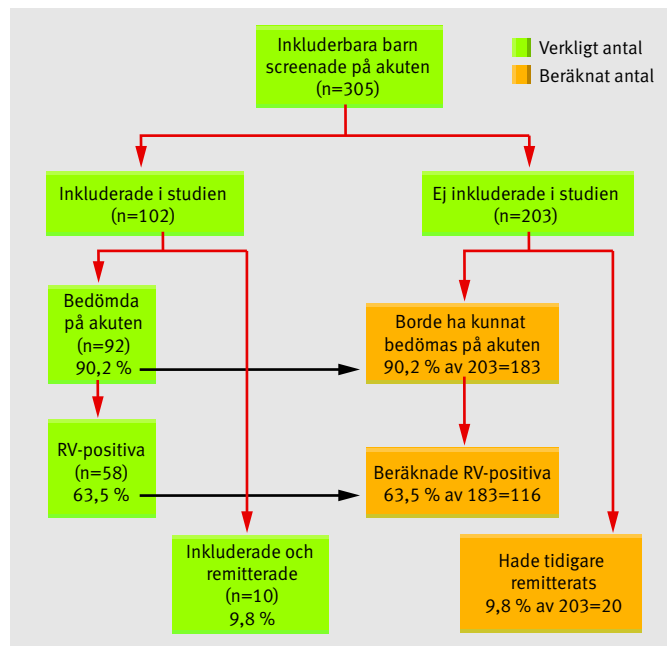
- årlig incidens av akut gastroenterit är 4,22 per 100 barn <5 år
- årlig incidens för rotavirusorsakad akut gastroenterit är 2,19 per 100 barn <5 år.

Med undantag av Storbritannien har övriga länder en högre incidens av rotavirusorsakad akut gastroenterit: 3,38–4,96 per 100 barn [6]. Det är i de sju länderna i stort sett lika vanligt att söka akutmottagning respektive läggas in på sjukhus med rotavirusorsakad akut gastroenterit. I Sverige är det däremot markant färre barn som söker vårdcentral (incidens 0,06 jämfört med 1,45–2,28). På kontinenten är ett besök hos privatpraktiserande barn- eller allmänläkare ofta norm.

I Västerbotten sökte under den aktuella tiden enbart 127 barn med kräkningar/diarré vårdcentral. Man kan anta att den rådgivning som ges per telefon av sköterskor på BVC eller sjuk-

TABELL III. Uppskattad årlig incidens av akut gastroenterit (AGE) och gastroenterit orsakad av rotavirus (RVGE) per 100 barn i Västerbotten.

Vårdform	Incidens (95 % konfidensintervall)	
	AGE	RVGE
Sjukhus	1,25 (1,07–1,45)	0,77 (0,66–0,88)
Akutmottagning	2,15 (1,92–2,46)	1,37 (1,14–1,57)
Primärvård	0,82	0,06
Totalt	4,22	2,19



Figur 2. Exempel på hur data från inkluderade barn överförts till »inkluderbara men inte inkluderade barn«. På de tre akutmottagningsarna screenades 305 barn, varav 102 kunde inkluderas. Av dessa bedömdes 92 (90,2 procent) på akuten, övriga sändes till vårdavdelning. Denna procentsats (90,2 procent) användes sedan för att beräkna att av de 203 barn som inte inkluderades i studien kunde 183 ha inkluderats på akuten. På samma sätt kan totalantalet rotaviruspositiva (RV-positiva) barn beräknas. Av 92 fecesprov saknades 7 eller kunde inte analyseras. Av 85 prov var 54 rotaviruspositiva (63,5 procent). Denna procentsats har använts vid beräkningen, och antalet rotaviruspositiva prov anges därför som 54 (verkliga) + 4 (63,5 procent av 7 saknade prov) + 116 (63,5 procent av 183).

vårdsrådgivning resulterar i att få familjer tycker sig behöva träffa en läkare.

Osäkra vårdcentraldata – pålitliga sjukhusdata

Av de 104 barn som uppfyllde inklusionskriterierna kunde endast 37 inkluderas; av dem skickades 23 vidare, och av resterande 14 barn var bara 1 rotaviruspositivt. Den låga besöksfrekvensen på vårdcentral och fyndet av endast 1 rotaviruspositivt prov medför alltså stor osäkerhet för våra data från vårdcentral och därför i viss mån även för beräkningarna på totalmaterialet.

Den beräknade incidensen av sjukhusvård och besök på akuten (0,77 per 100 barn respektive 1,37 per 100 barn) ligger som sagt däremot helt i linje med övriga länder, varför data därifrån kan anses mer pålitliga. Uppgifter angående sjukhusvård baseras på de 180 barn som under de 12 aktuella månaderna lades in på vårdavdelning (Figur 1). Som jämförelse kan nämnas att under åren 2001–2003 och 2006 var 144, 139, 111 respektive 186 barn sjukhusvårdade för rotavirusorsakad diarré.

Drygt 60 procent av barnen med diarré som sökte akuten och sjukhus har en rotavirusinfektion, och rotavirus tycks ge mer uttalade symtom än andra agens [7].

Prevalens av serotyper kan variera över tid

Serotyperna G1 och G9 dominerar stort i Sverige: 54,3 respektive 40,7 procent. Serotyp G9 (som ej ingår i de två tillgängliga vaccinerna) har under senare tid ökat i betydelse över hela världen [9, 10].

Dock bör man, innan man drar alltför långtgående slutsatser

beträffande förekomst av G9 i Sverige, komma ihåg att denna studie enbart ger en bild av hur det såg ut just denna säsong i denna del av landet. Prevalensen av serotyper förändras på ett tämligen oförutsägbart sätt från månad till månad och från land till land.

REVEAL-studiens styrka och svaghet

Styrkor med REVEAL-studien:

- Den första storskaliga studien av rotavirusinfektion i Europa.
- Ett stort antal barn har medverkat.
- Data har samlats in prospektivt under 1 års tid för alla barn som sökt primärvård, akutmottagning eller lagts in på sjukhus.
- Studien täcker en hel säsong i sju olika länder med användande av samma protokoll.
- Centrallaboratorium har använts för typning av rotavirus i alla tillgängliga prov.

Begränsningar med REVEAL-studien:

- Incidensdata har beräknats genom extrapolering från observerad population till att gälla alla barn i länet. Det finns naturligtvis en möjlighet att icke-deltagande eller icke-inkluderade barn utgör störfaktorer, där t ex låg ålder på barnet (= har bråttom hem från vårdcentralen) kan vara en tänkbar orsak till att inte låta barnet medverka i studien.
- Resultaten är konservativa, eftersom incidensen förmodligen är lågt beräknad av följande skäl: 1. Då analyserade data på ett barn som gått hela vägen vårdcentral-akut-vårdavdelning hämtas från den högsta vårdnivån kan det innebära att man undervärderat incidensen av infektion på akutmottagning och vårdcentral. 2. Enbart ELISA-positiva prov betraktades som rotaviruspositiva även om negativa ELISA-prov senare i PCR visade sig innehålla rotavirus. 3. Barn med en nosokomial infektion exkluderades ur studien, och vi har av den anledningen sannolikt undervärderat den totala sjukvårdsbördan orsakad av rotavirus. 4. Uppgifter om de barn som har vårdats i hemmet utan direkt kontakt med sjukvården saknas helt.
- Föräldrarnas socioekonomiska situation och den upplevda svårighetsgraden hos barnets sjukdom kan ha påverkat föräldrarnas intresse av att delta.
- Arbetsvolymen har varit sådan att personalen inte tyckt sig hinna med att inkludera alla de barn som kunde ha medverkat.
- De geografiska områden där studien genomfördes utvaldes bl a mot bakgrund av att där fanns läkare och annan personal på de olika sjukvårdsinrättningarna som var intresserade av att delta. Det kan därför i vårt fall ifrågasättas hur väl data från Västerbotten kan anses representera Sverige i stort. Det kan t ex hända att barn efter ett par timmars transport från fjällvärlden får stanna kvar på avdelningen, medan de i andra delar av landet kanske skickas hem efter uppvätskning med löfte om att få återkomma om symtomen kvarstår.

I ljuset av ovanstående resonemang bör kanske en viss försiktighet iaktas när data tolkas.

Högre siffra för sjukhusinläggning än tidigare publicerade

Om incidensen sjukhusvistelse på grund av rotavirusinfektion 0,77 per 100 barn <5 år appliceras på en svensk barnkohort med 92 000 nyfödda per år skulle det motsvara cirka 3 500 inlagda barn per år. Denna siffra är högre än de som hittills publicerats: Kari Johansen utgick dock från ett Stockholmsmaterial och beräknade att 1 500–1 700 barn årligen skulle vårdas med denna diagnos. Senare har samma författare, med data från So-

TABELL IV. Beräknad fördelning i procent av rotavirusgenotyper hos barn <2 års ålder.

Land	G1	G2	G3	G4	G6	G8	G9
Belgien N=326	19,3	10,7	14,4	27,6	0	0	27,9
Frankrike N=491	0	9,4	35,8	1,2	0	2,0	51,5
Tyskland N=519	26,2	0	7,7	57,8	0	0	8,3
Italien N=429	13,5	2,3	0,5	0,7	0,7	0	82,3
Spanien N=465	62,4	3,0	5,8	0,6	1,3	0	26,9
Sverige ¹ N=140	54,3	2,9	0	2,1	0	0	40,7
England N=223	83,0	0	0	0,4	0	0	16,6

¹ I Sverige påvisades i denna åldersgrupp även genotyp G12 (4,3 procent).

cialstyrelsens slutenvårdsregister, angivit siffran 1 500–2 400 barn per år (baseras på att 50 procent av alla patienter med ICD-10-kod A00–A09 har rotavirus). Ingrid Uhnöo fann redan 1986 [11] att 53 procent av barn som vårdades för gastroenterit hade rotavirus, och i en ännu opublicerad studie från Astrid Lindgrens barnsjukhus har 47 procent av barn med samhällsförvärd gastroenterit rotavirus. I vår studie har jämförelsevis fler sjukhusinlagda barn (62 procent) rotavirus.

Om man i stället utgår från att bara 50 procent av sjukhusvårdade barn med gastroenterit har rotavirus skulle incidensen rotavirusorsakad akut gastroenterit vara hälften av 1,25 per 100 barn (jämför Tabell III), dvs 0,62 per 100 barn. Detta skulle i sin tur innebära cirka 2 800 inlagda barn per år.

Studien ger svar

Vår studie ger svar på några av de frågor som reses med anledning av diskussionen om huruvida Sverige bör överväga införande av rotavirusvaccin i barnvaccinationsprogrammet. Vid en beräkning av sjukdomsbördan orsakad av rotavirus bör man kunna räkna med 2 000–3 000 sjukhusvårdade barn per år och – om man ser till situationen i andra länder [6] – minst lika många besök på barn- och akutmottagningar.

Denna säsong kom rotavirusfallen i norra Sverige ovanligt sent, och vi undgick därför i stor utsträckning den andra år så besvärande situationen med sammanfallande toppar av såväl rotavirus- som RSV-infektion (respiratoriskt syncytialvirus), vilket ställer stora krav på barnklinikerans personal.

Slutligen ska icke förglömmas den tämligen stora börda denna sjukdom innebär för hela familjen – och inte minst för barnet självt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Leif Gothefors har tidigare deltagit i studier av rotavirusvaccin från Wyeth och Merck. Cecilia Young är anställd som medicinsk chef på Sanofi Pasteur MSD. Margareta Bäckman: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. Rotavirus and rotavirus vaccines. In: Wuetrich B, editor. Proceed-

ings of the Seventh International Rotavirus Symposium (Mexico City). Washington DC: The Albert

- B Sabin Vaccine Institute; 2005. <http://www.sabin.org/PDF/rotavirusengweb.pdf>
2. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:S7-11.
 3. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006;24:2718-31.
 4. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:23-33.
 5. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velásquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.
 6. 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:S4-16.
 7. 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:S26-35.
 8. 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:S17-25.
 9. 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;15:29-56.
 10. Reidy N, O'Halloran F, Fanning S, Cryan B, O'Shea H. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001–2004. *J Med Virol*. 2005;77:571-8.
 11. Uhnöo I, Wadell G, Svensson L, Ölding-Stenkvist E, Ekwall E, Möllby R. Aetiology and epidemiology of acute gastroenteritis in Swedish children. *J Infect*. 1986;13:73-89.