

Acute slappe verlamming: is actieve surveillance noodzakelijk?

Acute flaccid paralysis/myelitis: need for active surveillance?

dr. A.H.L. Bruning^{1,9*}, dr. K.J. von Eije^{2,9*}, dr. C.M Hartdorff^{3,9}, prof. dr. D. van de Beek^{4,9}, dr. D.P. Bakker^{4,9}, dr. ir. E. Duizer^{5,10}, dr. A. Meijer^{8,10}, dr. K.C. Wolthers^{6,9}, dr. D. Pajkrt^{7,9}, dr. K.S.M. Benschop^{8,10}

SAMENVATTING

In 2018 werd in verschillende delen van de wereld een verheffing waargenomen in het aantal infecties met enterovirus D68 (EV-D68) waarbij acute slappe verlamming werd gerapporteerd ('acute flaccid paralysis': AFP, ook wel aangeduid als 'acute flaccid myelitis': AFM). AFP/AFM is een neurologische aandoening, waarbij acute slappe verlamming optreedt van ledematen. EV-D68 behoort tot dezelfde virusfamilie als poliovirus en wordt geclassificeerd als een non-polio-enterovirus (NPEV). In 2018 zijn in Nederland 2 gevallen van AFP/AFM geassocieerd met EV-D68-infectie gemeld, waarvan 1 beschreven in dit artikel. EV-D68-infectie kent een 2-jaarlijkse endemische verheffing. Alertheid en kennis bij artsen over aan enterovirus gerelateerde paralyse is daarom geboden. In Nederland is in 2003 de AFP-surveillance afgeschaft die werd verricht in het kader van de uitroeiing van polio. Gezien de beschreven toename aan het aantal paralysegevallen geassocieerd met NPEV's, zoals EV-D68, zou gekeken moeten worden naar de noodzaak van actieve registratie van AFP/AFM en hoe deze in te vullen. Dit artikel bespreekt de epidemiologie, diagnostiek en behandeling van AFP/AFM. Ook gaat dit artikel in op de vraag of actieve registratie van AFP/AFM noodzakelijk is en hoe deze ingevuld kan worden. Deze actieve surveillance kan richting geven aan het beleid voor het ontwikkelen van effectieve behandel- en preventiestrategieën van AFP/AFM.

(TIJDSCHR INFECT 2019;15(1):17-21)

SUMMARY

In 2018, a raise in the number of enterovirus D68 (EV-D68) infections with reports of acute flaccid paralysis (AFP), also referred to as acute flaccid myelitis (AFM), was observed in several parts of the world. AFP/AFM is a neurological disorder, which causes paralysis of the limbs. EV-D68 belongs to the same virus family as poliovirus and is classified as a non-polio (NP)EV. In the Netherlands, 2 cases of AFP/AFM associated with EV-D68 infection have been reported, 1 of which is described in this article. EV-D68 infection has a biennial endemic circulation. Awareness and knowledge among clinicians about AFP/AFM and enterovirus related paralysis is therefore required. AFP surveillance as part of the polio-eradication campaign was conducted in the Netherlands until 2003. Due to the increase of paralysis associated with NPEVs such as EV-D68, awareness among clinicians and whether AFP/AFM surveillance is necessary should be evaluated. This article describes the epidemiology, diagnosis, and treatment of AFP/AFM, whether active surveillance of AFP/AFM is necessary and what steps need to be taken to achieve this. Active surveillance will aid policy making regarding the development of effective treatment and prevention strategies of AFP/AFM.

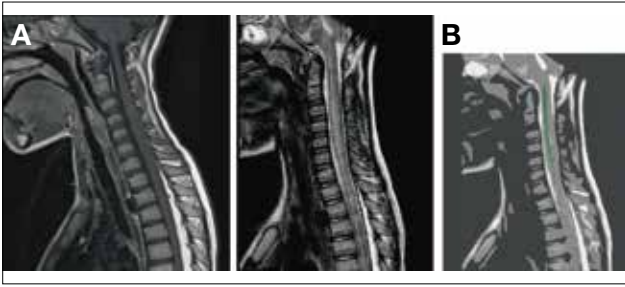
¹aios medische microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, ²arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, ³kinderarts, afdeling Intensive Care Kinderen, Emma Kinderziekenhuis, ⁴neuroloog, Universiteit van Amsterdam, afdeling Neurologie, Amsterdam Neuroscience, ⁵hoofd Nationaal Poliolaboratorium, ⁶viroloog, ⁷kinderarts-infectioloog-immunoloog, afdeling Kinderinfectieziekten, Emma Kinderziekenhuis, ⁸moleculair viroloog, ⁹Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, ¹⁰Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *beide auteurs hebben een gelijke bijdrage geleverd. Correspondentie graag richten aan: mw. dr. A.H.L. Bruning, Amsterdam UMC, locatie AMC, afdeling Medische Microbiologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 91 11, sein 59502, e-mailadres: a.h.bruning@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: actieve surveillance, acute slappe verlamming, AFM, AFP, enterovirus, EV-D68.

Keywords: active surveillance, acute flaccid paralysis, AFM, AFP, enterovirus, EV-D68.

ONTVANGEN 1 APRIL 2019, GEACCEPTEERD 20 JUNI 2019.



FIGUUR 1. (A) Sagittale T1-gewogen MRI-opname van het myelum van de patiënte, na toediening van contrast. De opname toont een zwelling van het ruggenmerg met een licht hypodens aspect van het centrale ruggenmerg. Er is geen aankleuring. **(B)** Sagittale T2-gewogen MRI-opname met opvallende hyperintensiteit van het centrale cervicale ruggenmerg doorlopend tot in de medulla oblongata. Afwijkend signaal aangegeven in groen.

CASUS

De patiënte, een 7-jarig meisje met blanco voorgeschiedenis en gevaccineerd volgens het Rijksvaccinatieprogramma, presenteerde zich op de afdeling Spoedeisende Hulp met krachtsverlies in de armen. De patiënte was eerder iets verkouden geworden en had sinds enkele dagen koorts, hoofd- en nekpijn, en ze kon plotseling haar linkerarm niet goed meer optillen. In die dagen ontstond ook het krachtsverlies in de hoofd- en rompmusculatuur. Vanwege respiratoire insufficiëntie werd zij overgeplaatst naar een intensivereafdeling van een academisch centrum, waar intubatie volgde. Een MRI-scan van het myelum liet een verdikking van de segmenten C4-C6 zien met hyperintensiteit van het gehele myelum (zie *Figuur 1*). Hierop werd de diagnose myelitis transversa gesteld. Het celgetal in de liquor was opvallend hoog, maar een virale of bacteriële myelitis was niet geheel uit te sluiten. Daarom werd gestart met aciclovir, ceftriaxon en dexamethason. Behandeling met deze middelen werd gestaakt nadat bacteriekweken en PCR voor herpes-simplexvirus negatief waren. Mogelijke inflammatoire oorzaken voor een myelitis werden gedurende 5 dagen behandeld met methylprednisolon. Bij uitblijvende klinische verbetering werd deze behandeling gevolgd door tweemaal plasmafrese.

Moleculaire diagnostiek op liquor, bloed en feces was eveneens negatief voor entero- en parechovirus. Het neus-/keel-spoelsel bleek positief voor een rhinovirus, wat bij verdere typering een enterovirus D68 (EV-D68) bleek te zijn. Deze bevinding was een plausible verklaring voor het klinische beeld van 'acute flaccid myelitis' (AFM). De patiënte lag op dat moment al in contact-druppelisolatie, wat gehandhaafd bleef tot de PCR tweemaal negatief was. Na het bekend wor-

den van de EV-D68-detectie is de patiënte tweemaal met intraveneuze immuunglobulinen behandeld. Intensieve beademing was nodig gedurende 2 weken vanwege pneumonie gecompliceerd door een bilaterale pneumothorax. Na herstel van de infectieuze component was nog sprake van persisterend respiratoire insufficiëntie als gevolg van spierzwakte, waarna continue invasieve beademing werd voortgezet met een tracheostoma.

In de eerste 3 maanden na presentatie was sprake van slechts minimaal krachtsherstel en continue invasieve beademingsondersteuning. Vanwege deze intensieve behandeling vond gedurende deze maanden revalidatie plaats op de kinder-intensivereafdeling. Op het moment van schrijven was de patiënte thuis en vond verdere revalidatie poliklinisch plaats.

NON-POLIO-GEASSOCIEERDE ACUTE SLAPPE VERLAMMING

Acute slappe verlamming ('acute flaccid paralysis': AFP) is een neurologische aandoening, waarbij een infectie optreedt van de grijze stof en in zeer korte tijd verlamming van ledematen en/of de respiratoire en/of bulbair spieren ontstaat. Onder de verzamelnaam AFP vallen onder andere poliomyelitis, AFM, myelitis transversa en syndroom van Guillain-Barré. AFP kan worden veroorzaakt door verscheidene (virale) infecties, waaronder adenovirus, chikungunyavirus, virussen uit de familie van Flaviviridae (onder andere west-nijlvirus, Japanse encefalitisvirus, Saint-Louis-encefalitisvirus, 'tick borne encefalitis'-virus), toxische stoffen, genetische factoren of trauma.

De bekendste vorm van AFP is poliomyelitis. Poliomyelitis wordt veroorzaakt door het poliovirus (PV), een enterovirus (EV). In de context van polio wordt meestal de term AFP gebruikt, maar tegenwoordig worden de begrippen AFP en AFM inwisselbaar gebruikt. In de afgelopen jaren zijn in toenemende mate uitbraken beschreven van AFP/AFM, waarbij voor een deel van de gevallen een associatie gevonden is met infectie door een ander non-polio-enterovirus (NPEV): EV-D68.¹ Ook andere NPEV's, waaronder EV-A71, zijn bij sommige uitbraken geassocieerd met AFP/AFM.^{1,2} Het klinische beeld bij AFP/AFM veroorzaakt door NPEV's zoals EV-D68 verschilt niet van poliomyelitis. Het onderscheid is alleen te maken aan de hand van typering van het enterovirus.

Eerder is in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde kort aandacht besteed aan het optreden van acute slappe verlammingen na EV-D68-infecties bij kinderen. Dit werd gedaan op basis van de eerste patiënt met AFP/AFM die was geassocieerd met EV-D68 in Nederland in 2016.^{3,4} Helfferich et al. beschreven aan de hand van deze patiënt de ken-

merken van deze progressieve ziekte.⁴ Deze kenmerken zijn ook in 2014 beschreven door het Centers for Disease Prevention and Control, waarna een meldplicht van AFM is ingevoerd.⁵

De casusdefinitie voor AFM omvat:

1. acute zwakte van de armen en benen;
MET
2. ruggenmerglaesies, met name in de grijze stof, in 1 of meer spinale segmenten, te zien op een MRI-scan;
OF
3. pleiocytose.

Een casus wordt beschouwd als bevestigd indien wordt voldaan aan de eerste 2 criteria. Wanneer alleen wordt voldaan aan criteria 1 en 3 is het een waarschijnlijk geval.

EV-D68: HEDENDAAGS NPEV-PROTOTYPE VOOR AFP/AFM

EV-D68 is een NPEV dat behoort tot de species D binnen het genus *Enterovirus*. In tegenstelling tot een meerderheid van andere NPEV's, die vooral een fecaal-orale transmissieroute hebben, heeft EV-D68 een respiratoire transmissieroute. Het kan daarom respiratoire klachten veroorzaken, waaronder een infectie van de bovenste luchtwegen, astma-exacerbaties en pneumonie. Met name jonge kinderen kunnen zich presenteren met ernstige respiratoire klachten. Voor 2010 werd dit type nauwelijks gedetecteerd in de EV-surveillance, omdat EV-D68 vooral in respiratoir materiaal van patiënten met respiratoire klachten wordt gedetecteerd en moeilijk is te isoleren in celkweek onder standaardcondities van 37°C. De EV-surveillance is gebaseerd op het uitsluiten van PV in EV-positieve feces van patiënten die een verdenking op een EV-infectie hebben. Dit werd gedaan door middel van een kweek op voor PV specifieke L20B-cellen en een PCR-typering van de NPEV's in de feces.⁶ In de respiratoire surveillance was verder geen belang om EV te typeren. In 2010 werd echter op basis van onderzoek de eerste verheffing van het aantal gevallen met EV-D68 bij Nederlandse patiënten (kinderen en volwassenen) met respiratoire klachten geobserveerd en beschreven.^{7,8} Daarna zijn vanaf 2014 wereldwijd elke 2 jaar verheffingen van het aantal gevallen met EV-D68 geobserveerd. Ook zijn in verschillende Europese landen en Amerika patiënten beschreven die positief waren voor EV-D68 en verschijnselen hadden van neurologische uitval, passend bij een AFP/AFM (communicatie via het European non-polio enterovirus network: ENPEN).^{1,2,4,9-14,16,17} Data van het voorkomen van AFP/AFM bij patiënten die bewezen positief waren op EV-D68, werden geanalyseerd in observationele studies. Dit resulteerde in een risico op aan EV-D68 gerelateerde AFP/AFM van 0,7-4,1%.^{13,15-17}

DIAGNOSTIEK EV-D68

Om de diagnose met EV-D68 geassocieerde AFP/AFM vast te kunnen stellen is afname van het juiste materiaal essentieel. Voor de reguliere EV-surveillance voor de detectie van PV wordt geadviseerd om bij voorkeur feces te verzamelen. Voor de detectie van EV-D68 is een respiratoir monster het geschiktste materiaal, in het bijzonder nasofaryngeaal spoelsel of uitstrijk en keeluitstrijk. EV-D68 is slechts in een sporadisch aantal gevallen gedetecteerd in feces, serum of liquor.^{18,19} In de hier besproken casus kon alleen in het respiratoire materiaal (neus-/keelspoelsel) een EV-D68 worden aangetoond; EV-PCR op feces en liquor waren negatief, evenals de EV-D68-specifieke PCR. Hierbij was het respiratoire materiaal positief op rhinovirus, dat ook behoort tot het genus *Enterovirus*, terwijl bij verdere typering bleek dat het om EV-D68 ging. Het is bekend dat EV-D68 een positieve uitslag kan opleveren in een rhinovirus-PCR, soms zonder een signaal in de EV-PCR.²⁰ Deze casus toont dus aan dat een positieve uitslag voor rhinovirus bij een patiënt met AFP/AFM reden is om verdere diagnostiek te verrichten naar NPEV's, waaronder EV-D68. Voor de detectie van EV-D68 zijn naast genotypering ook voor EV-D68 specifieke PCR's ontwikkeld.²¹ Bij monsters die positief zijn voor EV en/of rhinovirus en afkomstig zijn van AFP/AFM-patiënten wordt sterk aangeraden het materiaal verder te karakteriseren door het materiaal door te sturen naar het RIVM (ook voor het uitsluiten van PV) of een TypeNed-laboratorium.²²

BEHANDELING EN VACCINATIE

Tot op heden is er geen geregistreerde behandeling voor infectie met EV-D68 en andere NPEV's. Verschillende middelen zijn onderzocht, maar in-vitrotesten toonden de acquisitie van mutaties aan, waardoor het virus resistent werd tegen de geteste middelen.²³ Verscheidene studies hebben aangetoond dat een gebrek aan neutraliserende antilichamen tegen NPEV's correleert met het ontwikkelen van ernstige infecties bij kinderen.^{24,25} Helaas zijn voor Nederland geen data bekend omtrent de mate van bescherming tegen NPEV's door neutraliserende antistoffen onder de bevolking. Uit studies elders blijkt dat neonaten en kinderen relatief geen tot weinig neutraliserende antistoffen hebben tegen EV-D68.²⁶ Deze studies tonen aan dat het poliovaccin, dat tijdens deze leeftijdsperiode gegeven wordt, geen kruisbescherming geeft tegen EV-D68 en andere NPEV's. Potentiële behandelopties zijn immuunmodulerende behandelingen, waaronder intraveneuze immuunglobulinen, corticosteroiden en plasmaferese.¹⁹ Een vaccin voor EV-D68 is nog in ontwikkeling.

AFP/AFM-SURVEILLANCE IN NEDERLAND

Het prototypevirus dat geassocieerd is met AFP is PV. Bij minder dan 1% van de met PV geïnfecteerde personen treedt AFP echter daadwerkelijk op. Met PV geassocieerde AFP (beter bekend als poliomyelitis) is bevestigd als, naast klinische symptomen, PV in feces is gedetecteerd. Het initiatief van de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization: WHO) om polio uit te roeien, richt zich op het uitroeien van poliomyelitis door middel van AFP/EV-surveillance en vaccinatie tegen PV. Dit wordt gedaan met een levend verzwakt vaccin (oraal poliovirusvaccin) en een geïnactiveerd vaccin. Mede hierdoor is nu 99% van de wereld poliovrij verklaard en zijn het aantal PV-infecties en door PV veroorzaakte AFP-gevallen drastisch gedaald. Daarnaast rapporteert de WHO dat het aantal gevallen met non-polio-AFP is gestegen.

Om de effectiviteit van AFP-surveillance te monitoren heeft de WHO surveillance-indicatoren opgesteld.²⁷ Het aantal AFP-gevallen is een belangrijke indicator om de gevoeligheid van de AFP-surveillance in een land te toetsen. Per jaar zou minimaal 1 AFP-geval moeten worden gemeld per 100.000 personen onder de 15 jaar. In Nederland komt dit neer op 26-32 gevallen per jaar. Daarbij wordt van de laboratoria verwacht dat zij in meer dan 10% van de AFP-gevallen een EV detecteren (PV of NPEV).

De AFP-surveillance werd in Nederland gestart vanaf 1992 via het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK).²⁸ Hierbij deden kinderartsen en neurologen actief melding, maar werd per jaar minder dan 1 AFP-geval per 100.000 inwoners onder de 15 jaar gemeld.²⁹ Daarom is in 2003 besloten AFP uit de NSCK-surveillance te halen. In een aantal andere Europese landen wordt AFP-surveillance ook niet (meer) uitgevoerd. Dit zijn Denemarken, Finland, Frankrijk, Duitsland, IJsland, Ierland, Luxemburg, Monaco, San Marino, Zweden en het Verenigd Koninkrijk. In landen die AFP-surveillance nog steeds hanteren, varieert het aantal AFP-gevallen tussen 0-4 per jaar, met in totaal meer dan 1.000 AFP-gevallen in de Europese regio van de WHO per jaar bij kinderen onder de 15 jaar.³⁰

De AFP-surveillance werd in Nederland en een aantal Europese landen vervangen door EV-surveillance. Deze EV-surveillance bestaat in Nederland uit het typeren van monsters die EV-positief zijn (met name feces en keeluitstrijken) aangevuld met een EV-analyse van rioolwater uit de Bijbelgordel, inclusief typering.³¹ Aangezien Nederland in 2002 poliovrij is verklaard, is PV uitsluiten in de Nederlandse populatie het primaire doel van deze surveillance. Een bijkomend voordeel van deze surveillance is dat de typering van EV-positieve materialen leidt tot meer kennis over het circuleren van NPEV's.²²

RICHTLIJN VOOR AFP/AFM-DIAGNOSE EN SURVEILLANCE

De laatste casus met polio/poliomyelitis in Nederland werd in 1993 gemeld bij een uitbraak in de Bijbelgordel.³² Veel artsen in Nederland die na deze uitbraak geregistreerd zijn, hebben daarom waarschijnlijk nog nooit een geval van poliomyelitis gezien. Daarnaast wordt een virale oorzaak voor AFP/AFM niet altijd overwogen en wordt vaak geen adequate diagnostiek ingezet om EV aan te tonen, dan wel PV uit te sluiten. Indien geen feces wordt ingestuurd, kan een PV worden gemist en zonder respiratoir materiaal zal EV-D68 waarschijnlijk niet worden aangetoond.

Ondanks het ontbreken van actieve AFP/AFM-surveillance zijn in totaal in Nederland tot nu toe 4 AFM-casus gerapporteerd via de respiratoire diagnostiek/EV-surveillance; 2 in 2016 (Signaleringsoverleg RIVM 2016; signaalnummer 2867) en 2 in 2018 (Signaleringsoverleg RIVM 2018; signaalnummer 3285 en 3294). Een casus uit 2016 is in 2017 gepubliceerd door Helfferich et al. en 1 van de casus uit 2018 is hier beschreven.^{4,10} Omdat een actieve meldplicht in het kader van AFP/AFM-surveillance ontbreekt, is het vermoeden dat niet alle gevallen bekend zijn. Wellicht zijn in Nederland meer met EV-D68 of andere NPEV's geassocieerde gevallen van AFP/AFM geweest. Hierdoor is onvoldoende zicht op het aantal met een NPEV geassocieerde AFP/AFM-gevallen in Nederland. Omdat een tweejaarlijkse verheffing van infecties met EV-D68 in de even jaren wordt waargenomen, is de verwachting dat dit in 2020 weer het geval zal zijn. Ook buiten deze periode zijn echter enkele gevallen van AFP/AFM met en zonder EV-D68 beschreven en blijft alertheid geboden.⁹ Zo is eind 2019 in Europa onverwacht een verheffing van EV-D68 waargenomen, waarbij nieuwe varianten van het virus zijn waargenomen.³³

Door alleen al actief onderzoek te doen naar het aantal met EV-D68 geassocieerde AFP/AFM-gevallen in Europa rapporteerden Knoester et al. in totaal 29 bevestigde casus, waarvan 3 volwassenen.¹⁰ Actieve surveillance naar met NPEV geassocieerde AFM, naast EV-surveillance, is al opgezet in Wales en Schotland.^{9,14}

CONCLUSIE

Om met NPEV geassocieerde AFP/AFM in Nederland in kaart te brengen, moet gekeken worden naar de noodzaak en mogelijkheid om een actief AFP/AFM-surveillancestelsel op te zetten voor het vastleggen van casus met EV, in combinatie met EV-surveillance. Daarnaast is het essentieel om huisartsen, kinderartsen, neurologen, infectiologen, artsen-microbiologen en andere zorgprofessionals te trainen

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 EV-D68, poliovirus en rhinovirus behoren alle tot het genus *Enterovirus*.**
- 2 Bij acute slappe verlamming ('acute flaccid paralysis': AFP, ook wel 'acute flaccid myelitis': AFM) moet worden gedacht aan een enterovirus en moet zowel feces als respiratoir materiaal worden afgenomen voor testen.**
- 3 Monsters die positief zijn voor enterovirus kunnen soms ook fout-positief worden bevonden voor een rhinovirus.**
- 4 Bij AFP/AFM moet direct melding worden gedaan bij het RIVM om poliovirus uit te sluiten en het enterovirus te typeren.**
- 5 EV-D68 heeft een tweejaarlijks endemische cyclus. Verwacht wordt dat de volgende verheffing van het aantal AFP/AFM-gevallen in 2020 zal zijn.**

in en alert te maken op het herkennen van dit ziektebeeld en het verrichten van adequate diagnostiek. Deze surveillance zou in heel Europa wenselijk zijn, aangezien een relatief groot aantal landen geen actieve AFP-surveillance meer heeft. De surveillance kan worden opgezet onder de auspiciën van ENPEN, dat zich richt op adequate surveillance van NPEV-infecties en een tijdige signalering binnen Europa van NPEV-gerelateerde uitbraken met een ernstig beloop, zoals AFP/AFM.

REFERENTIES

1. Messacar K, et al. *Ann Neurol* 2016;80:326-38.
2. McKay SL, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1273-5.
3. Van Dissel JT, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017;161:D1825.
4. Helfferich JK, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017;161:D1566.
5. Council of State and Territorial Epidemiologists. Revision to the Standardized Surveillance and Case Definition for Acute Flaccid Myelitis. Beschikbaar via: <https://cymcdn.com/sites/www.cste.org/resource/resmgr/2017PS/2017PSFinal/17-ID-01.pdf>.
6. Benschop KS, et al. *Appl Environ Microbiol* 2017;83:doi: 10.1128/AEM.00558-17.
7. Rahamat-Langendoen J, et al. *J Clin Virol* 2011;52:103-6.
8. Meijer A, et al. *Virol* 2012;423:49-57.
9. Cottrell S, et al. *Eurosurv* 2018;23:doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800578.
10. Knoester M, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:16-21.
11. *Promed Mail Acute flaccid myelitis - Europe: United Kingdom*, Published Date: 2018-12-19 17:25:16, Subject: Acute flaccid myelitis - Europe: UK, Archive Number: 20181219.6215766.
12. Messacar K, et al. *Lancet* 2015;385:1662-71.
13. Skowronski DM, et al. *Eurosurv* 2015;20:doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.43.30047.
14. Kirolos A, et al. *Dev Med Child Neurol* 2019;61:376-80.
15. Poelman R, et al. *J Clin Virol* 2015;71:1-9.
16. Dyrdak R, et al. *Eurosurv* 2016;21:doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.46.30403.
17. Knoester M, et al. *Emerg Infect Dis* 2017;23(1):140-143.
18. Williams CJ, et al. *Eurosurv* 2016;21:doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.4.30119.
19. Sejvar JJ, et al. *Clin Infect Dis* 2016;63:737-45.
20. Jaramillo-Gutierrez G, et al. *J Virological Methods* 2013;190:53-62.
21. Poelman R, et al. *J Clin Virol* 2015;62:1-5.
22. Benschop KS, et al. *Eurosurv* 2016;21:doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.39.30352.
23. Sun L, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7782-5.
24. Lapinleimu K, et al. *Ann Clin Res* 1972;4:183-7.
25. Nagington J, et al. *Lancet* 1983;2:443-6.
26. Sun S, et al. *Emerg Microbes Infect* 2018;7:99.
27. Polio global eradication initiative. Surveillance indicators. Beschikbaar via: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/surveillance-indicators/>.
28. Oostvogel PM, et al. *Bull World Health Organ* 1998;76:55-62.
29. Abbink F, et al. *Infect Bull* 2000;11:138-9.
30. World Health Organization. WHO EpiData, January-December 2016. Beschikbaar via: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/surveillance-and-data/who-epidata/2017/who-epidata,-no.-12017>.
31. Benschop KS, et al. *Infect Bull* 2017;28.
32. Van Wijngaarden JK, et al. *Public Health Rev* 1993;21:107-16.
33. Midgley SE, et al. *Euro Surveill* 2020;25:doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.2.1900749.