Adenovirusinfecties Richtlijn

Samenvatting

Verwekker: Adenovirussen (vele genummerde genotypes)
Besmettingsweg: druppelinfectie, feco-oraal of via traanvocht of indirect door contact met besmette oppervlakten. Heel soms via water.
Incubatietijd: 1-14 dagen
Besmettelijke periode: Daags na infectie en voor het ontstaan van symptomen.
Maatregelen: Bronopsporing bij clusters.
Symptomen: Kinderen vaak koorts en luchtweginfectie en diarreeklachten.

Doel en doelgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld voor zorgprofessionals werkzaam binnen de infectieziektebestrijding. De primaire doelgroepen zijn GGD- en LCI-professionals. De richtlijn beschrijft duidelijke adviezen, taken en verantwoordelijkheden en vormt een basis voor het nemen van geïnformeerde beslissingen en het maken van beleid in de praktijk. De zorgprofessional kan de richtlijn ook gebruiken voor het bijhouden en vergaren van kennis. De uitvoering van de richtlijn overstijgt institutionele en professionele domeingrenzen en is bedoeld voor het gebruik binnen diverse sectoren van de gezondheidszorg. Voor meer informatie zie Totstandkoming LCI-richtlijnen.

Versiebeheer

Deze herziene richtlijn is tot stand gekomen onder leiding van S.B. Ostendorf, GGD Gelderland Midden. Goedkeuring LOI: juni 2015

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Adenovirussen zijn virussen zonder envelop, met dubbelstrengs DNA. De familie van de adenoviridae bestaat tegenwoordig uit 5 genera: mastadenovirus, aviadenovirus, atadenovirus, siadenovirus en ichtadenovirus. De adenovirussen die bij mensen voorkomen behoren tot het genus mastadenovirus. Naast humane adenovirussen zijn er adenovirussen die bij dieren voorkomen (apen, knaagdieren, runderen, vogels).

De humane virussen worden verder onderverdeeld in de species A t/m G en de daaronder vallende types die genummerd zijn. Tot 2007 werd hiervoor serotypering gebruikt, daarna genotypering. [5,6]

Pathogenese

In de acute fase van de infectie dringen adenovirussen epitheelcellen binnen, waarna zij zich intracellulair repliceren. De epitheelcel gaat daarbij kapot (lysis), waarna de vrijgekomen nieuwe adenovirusdeeltjes andere cellen kunnen binnendringen en de infectie zich verder kan

verspreiden. Het reservoir voor adenovirus is waarschijnlijk de T-lymfocyten in het adenoïd en de tonsillen. Aangetoond is dat het adenovirus-DNA daar gedurende meerdere jaren aanwezig kan zijn, zonder aanwezigheid van infectieuze deeltjes. Hoewel latente infectie goed beschreven is, zijn de achterliggende mechanismen nog niet duidelijk. Het is ook nog niet duidelijk waarom specifieke types vaak geassocieerd worden met bepaalde syndromen.

Incubatieperiode

Over het algemeen worden incubatietijden benoemd tussen de 1 en 14 dagen.[7,8,9]

Specifiek voor de verschillende syndromen wordt gesproken over:

- respiratoire infecties: mediane incubatietijd 5, 6 dagen. Een minimale en maximale incubatietijd kunnen niet worden gegeven. [10]
- enterale infecties: 7-8 dagen.[11]
- conjunctivitis: 4-12 dagen met een gemiddelde van 8 tot 10 dagen.[1,12]

Voor de bovenstaande incubatieperiodes is geen of zeer weinig bewijs gevonden.

Ziekteverschijnselen

Adenovirusinfecties komen regelmatig voor, vooral bij kinderen. Afhankelijk van leeftijd, immuunstatus en type veroorzaakt het adenovirus verschillende ziektebeelden (Tabel 1). Bij gezonde individuen verloopt een infectie vaak (+/- 50%) subklinisch. Zijn er wel ziekteverschijnselen dan zijn deze vaak mild van aard. [13]

Adenovirus is een veel voorkomende verwekker van koorts en luchtweginfecties bij kinderen en verantwoordelijk voor 5-10% van alle koortsende ziekten bij kinderen. Ook is 5-10% van de diarreeklachten bij jonge kinderen te wijten aan adenovirus.
Naast de in tabel 1 genoemde ziektes is adenovirus geassocieerd met acute myocarditis bij kinderen en zeer zelden met arthritis. Ook invaginatie van de darm kan voorkomen. [3]
De duur van de klachten verschilt per aangedane tractus, respiratoire klachten 2-5 dagen, gastro-enteritis klachten 8-12 dagen en conjunctivitis 7-15 dagen.

Tabel 1: Syndromen en types humaan adenovirus per groep [1,3]

	ziektebeeld	meest geassocieerde type(s)
baby's en kinderen	bovenste luchtweginfecties of Pharyngitis, conjunctivitis en koorts	1-7,21
volwassenen	pneumonie	1-3,21
	diarree	2,3,5,31,40,41
	(epidemische) keratoconjunctivitis	8,11,19,37
	acute luchtweginfectie pneumonie	3,4,7,14,21 4,7,14
immuungecompromitteerden	pneumonie	1-5,7,14,21
	hepatitis	1-3,5,7

	ziektebeeld	meest geassocieerde type(s)
	hemorragische cystitis, interstitiële nefritis	11,34,35
	meningoencefalitis	2,6,7,12,32

Immuniteit

Adenovirussen zijn erg immunogeen en induceren een specifieke immuunrespons die resulteert in langdurige typespecifieke bescherming. Daarnaast vindt er een cellulaire immuunrespons plaats waarbij er wel kruisreactiviteit voor andere typen adenovirussen is. Het patroon van kruisreactiviteit is per type wisselend. Dit biedt dus geen zekerheid over bescherming bij een nieuwe infectie.

Het is onduidelijk welke van deze mechanismen de belangrijkste rol speelt in de afweer. Wel is duidelijk dat afwezigheid of dysfunctie van T-cellen leidt tot ernstiger infecties en dat klaring van het virus afhankelijk is van de T-cel respons. [11,13,15]

Reservoir

De mens. Het adenovirus is frequent aangetoond in lymfoïd weefsel in de mond- en keelholte, met name het adenoïd en de tonsillen. Daarnaast is adenoviraal DNA in grote hoeveelheid aangetoond in de lymfocyten van het darmslijmvlies. Adenovirus kan worden aangetoond in de feaces van 2-3% van de asymptomatische mensen. [21]

Dierlijke reservoirs

Er is één casus beschreven waarbij een mens zeer waarschijnlijk ziek is geworden door besmetting via springaapjes (callicebus spp.). Daarnaast zijn er bij donoren antistoffen gevonden tegen adenovirussen die bij apen voorkomen. Het lijkt zo te zijn dat in ieder geval enkele virussen zoönotisch potentieel hebben. [4,6]

Daarnaast is het zo dat apen in ieder geval geïnfecteerd kunnen worden door humane mastadenovirussen.

Besmettingsweg

Transmissie vindt plaats door druppelinfectie, feco-oraal of via traanvocht. Tevens indirect door contact met besmette oppervlakten. [22]

Onvoldoende gechloreerd zwemwater kan als bron fungeren voor conjunctivitis (zwembadconjunctivitis). Gecontamineerd zwemwater is tevens als bron voor een uitbraak van pharyngoconjunctivale koorts beschreven. [9] Ook in natuurwater komt adenovirus voor, outbreaks zijn zelden beschreven. [23]

Besmettelijke periode

Deze begint waarschijnlijk vaak binnen enkele dagen na infectie en al voor het ontstaan van symptomen. Na acute infectie kan besmetting plaats vinden doordat adenovirus intermitterend kan worden uitgescheiden in de ontlasting (ook de luchtwegtypes), of (minder vaak voorkomend) via de keel. Dit kan maanden duren bij sommige patiënten. [2,7]

Bij een conjunctivitis is de besmettelijke periode van het begin van de klachten tot 14 dagen daarna. [7,24]

Besmettelijkheid

Hierover zijn weinig gegevens bekend waarschijnlijk omdat veel infecties subklinisch verlopen. Adenovirussen worden vaak betiteld als makkelijk overdraagbaar, maar een gemeenschappelijke bron ligt eerder voor de hand.

Diagnostiek

Microbiologische diagnostiek

Met medewerking van de NVMM. Zie ook het diagnostisch vademecum.

Voor diagnostiek komen, afhankelijk van het klinisch ziektebeeld (respiratoire infectie, conjunctivitis, diarree, cystitis, encefalitis) en de duur van de symptomen de volgende materialen in aanmerking: feces, keel-neuswat, BAL, oogwat, plasma, serum, liquor, urine, weefsel en sputum.

Directe diagnostiek

Tegenwoordig heeft PCR de voorkeur voor diagnostiek en follow-up omdat deze techniek een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft in vergelijking met andere technieken. Bij immuun-gecompromitteerde patiënten met een invasieve infectie kan met behulp van de PCR het klinisch beeld goed vervolgd worden. Diagnostiek door middel van antigeendetectie (zoals latex agglutinatie en immunogromatografie) kan in de klinische setting bruikbaar zijn, echter zijn deze testen vaak net iets minder betrouwbaar dan de PCR.

Isolatie van het adenovirus door middel van de conventionele kweek is een tijdrovende methode (14 tot 21 dagen). Een sneller alternatief is door de conventionele kweekmethode te combineren met de immunofluorescentie methode, echter wordt deze methode niet veel gebruikt in de klinische setting omdat de PCR veel sneller is en deze techniek alleen in gespecialiseerde centra wordt uitgevoerd.

Indirecte diagnostiek

Indien het virus niet meer aan te tonen is door middel van directe diagnostiek kan er gebruik gemaakt worden van serologie door IgM- of IgG-antistoffen aan te tonen. Een beperking van deze vorm van diagnostiek is dat in 20-50% van de infecties geen specifiek IgM aantoonbaar is. De diagnose kan worden gesteld door het aantonen van een seroconversie of viervoudige titerstijging in een serumpaar (afgenomen met minimaal 2 weken tussenliggende periode). Indirecte serologische methoden zoals de enzyme immunoassay en complementbindingreacties zijn minder sensitief, en daarbij kan de heterotypische antistofproductie tijdens en na een infectie leiden tot een lage specificiteit van deze methoden [16-20]

Typering

Sequentieanalyse kan worden gebruikt om adenovirusisolaten te typeren voor epidemiologische doeleinden of voor een specifieke klinische vraagstelling (transmissie).

Risicogroepen

Risicogroepen

- Kinderen en jongvolwassenen die dicht op elkaar leven, zeker als dit gepaard gaat met verminderde hygiënische omstandigheden (bijv. kampen, militairen).
- Jongvolwassenen die dicht bij elkaar leven lijken een hogere kans te hebben op het krijgen van acute lagere luchtweginfecties.
- Militairen lopen waarschijnlijk een verhoogd risico op acute luchtweginfectie met een hogere ziektelast (m.n. type 4 en 7) dan andere immuuncompetente volwassenen. Crowding, fysieke uitdagingen en verminderde hygiëne dragen hier aan bij.[13]

Nosocomiale verspreiding van het adenovirus kan leiden tot een uitbraak van keratoconjunctivitis, diarree en/of bovenste luchtweginfecties (zie ook paragraaf 4.2). [22, 26]

Verhoogde kans op ernstig beloop

Pasgeborenen, ouderen en immuungecompromitteerden (met name transplantatiepatiënten) hebben een verhoogd risico op een ernstig beloop.

Factoren die bijdragen aan het hogere risico voor transplantatie patiënten zijn onder andere de duur en het type immuunsuppressieve medicatie en de mogelijkheid van reactivering van adenovirus in het donororgaan. [2,13,14]

Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Personen werkzaam in ziekenhuizen (met name op oogheelkundige afdelingen), in kindercentra, kinderkampen of op basisscholen, militairen en opticiens lopen een werkgebonden risico, met name wanneer de standaard hygiënemaatregelen niet consequent (kunnen) worden toegepast.

Medisch kwetsbare werknemers

De kwetsbare groep werknemers wordt gevormd door immuungecompromitteerden.

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Het virus komt wereldwijd voor. Er wordt geschat dat koortsende ziekten bij kinderen in 5-10% van de gevallen worden veroorzaakt door adenovirussen.[3,4,13]

In de jaren negentig van de vorige eeuw zijn, met name in Zuidoost-Azië, verschillende epidemieën beschreven, die worden toegeschreven aan adenovirus of waarbij het adenovirus mogelijk een rol speelt.[27,28,29]

Ook in de VS komen uitbraken voor maar niet veelvuldig. Ze komen meer voor in de late winter, lente en vroege zomer. Meestal betreft het luchtwegklachten en conjunctivitis.[2,30]
Een Chinese studie laat zien dat bij volwassenen die medische hulp zoeken voor een virale acute luchtweginfectie bij minder dan 1% adenovirus wordt aangetoond.[31] Een Amerikaans artikel heeft het over 1-7%.[32]

Epidemische keratoconjunctivitis komt over de hele wereld voor in alle leeftijdsgroepen en in alle jaargetijden.[7]

Voorkomen in Nederland

Adenovirusinfecties komen endemisch voor in Nederland. De laatste jaren zijn er rond de 1100 meldingen per jaar uit virologische laboratoria. Echter, er is geen verplichte rapportage en vaak wordt er geen diagnostiek gedaan. Clusters worden zelden vastgesteld.[33]

Bij slechts < 1% van de uitbraken van acute gastro-enteritis in verpleeghuizen wordt adenovirus groep F (type 40 en 41) gezien.[34]

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van Adenovirusinfecties in Nederland:

- Adenovirusinfecties (RIVM.nl)
- Virologische weekstaten

Preventie

Algemene preventieve maatregelen

Algemene hygiënemaatregelen (zie ook LCI draaiboeken gezondheidsrisico's in een basisschool en gezondheidsrisico's in een kindercentrum of peuterspeelzaal). Met name handen met zeep wassen na toiletgebruik en vóór het eten (bereiden). In kindercentra handen wassen met zeep na elke luierverwisseling. In scholen, openbare gebouwen en dergelijke wegwerphanddoeken en zeeppompjes gebruiken. Tevens dient bij diarree het schoonmaken van het sanitair te worden geïntensiveerd. Bij hoesten moet een papieren zakdoekje worden gebruikt, na gebruik weggooien.

Preventieve maatregelen op het werk

Preventieve maatregelen betreffen het consequent toepassen van de standaard hygiënische maatregelen met name consequente handhygiëne, zie 8.2.

Desinfectie

Desinfectie zal in de dagelijkse praktijk alleen bij een grote uitbraak in bijvoorbeeld een kinderdagverblijf geadviseerd worden. Bij opticiens, oogklinieken en in ziekenhuizen is desinfectie wel noodzakelijk. Instrumentarium van oogartsen staat bekend om overdracht van adenovirussen. Desinfectie met 70% ethanol voor 5 min. is hierbij voldoende (zie WIP-richtlijn veilig werken in de oogheelkunde). [25]

Naar Richtlijn reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg.

Maatregelen

Meldingsplicht

Geen. Instellingen hebben de plicht een ongewoon aantal gevallen van een infectieziekte te melden aan de GGD. Als zich in een instelling één of meerdere gevallen met klachten en symptomen uit deze richtlijn voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van artikel 26 Wet publieke gezondheid.

Inschakelen van andere instanties

Geen.

Als zich in een instelling één of meerdere gevallen met klachten en symptomen uit deze richtlijn voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van artikel 26 wet Publieke Gezondheid.

Bronopsporing
Bij clusters van patienten is het zinvol een gemeenschappelijke bron op te sporen, bijvoorbeeld onvoldoende gechloreerd zwemwater of (medische) instrumenten in een oogkliniek of bij een opticien.

Contactonderzoek
Niet noodzakelijk.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten
In de thuissituatie is voorlichting over algemene preventieve maatregelen voldoende. Binnen gezinnen is virusoverdracht echter moeilijk te voorkomen.

In zorginstellingen:

- Contact- en druppelisolatie bij kinderen tot 6 jaar en bij alle leeftijden in geval van een adenovirus pneumonie.
- Contactisolatie bij alle leeftijden als er sprake is van conjunctivitis (zie WIP richtlijn indicaties voor isolatie).

Profylaxe
Er is geen profylaxe mogelijk.

Wering van werk, school of kinderdagverblijf
Bij het goed toepassen van de algemene hygiëneadviezen is wering niet zinvol. Personen die werken met immuungecompromitteerde personen/patiënten kunnen in overleg met hun bedrijfsarts bepalen of werkaanpassing nodig is door een paar dagen buiten de immuungecompromitteeerde groep te werken.

Melden als beroepsziekte
Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet dit worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB); www.beroepsziekten.nl. Het adenovirus valt onder risicoklasse 2 van de biologische agentia.

Profylaxe & Behandeling
Profylaxe
Er is geen profylaxe mogelijk.

Behandeling
Meestal gaat de ziekte vanzelf met een paar dagen weer over. In ernstige gevallen wordt ondersteunende therapie gegeven. Bij immuungecompromitteerden en ernstige gevallen wordt er

wel antivirale medicatie (zoals ribavirine of cidofovir) gegeven. Deze zijn niet bewezen effectief. Voor alsnog lijkt cidofovir beter werkzaam dan ribavirine. Er lopen onderzoeken naar andere behandelingen waaronder ook immuuntherapie. [2,13,35]

Ook voor keratoconjunctivitis veroorzaakt door adenovirus is alleen symptoombestrijding mogelijk.[7]

Historie

In 1953 is het adenovirus voor het eerst geïsoleerd uit het adenoïd van kinderen, waar het zijn naam aan te danken heeft. Inmiddels zijn er meer dan 60 types beschreven, die voorkomen bij de mens. Tot 2007 zijn 51 humane adenovirussen gekarakteriseerd door middel van serotypering, de later ontdekte types worden via genotypering gekarakteriseerd. Het adenovirus kan verschillende ziektebeelden veroorzaken. Welk ziektebeeld ontstaat, hangt af van de leeftijd van de patiënt, de immuunstatus en het type. [1,2,3]

Tegenwoordig staan genetisch gemodificeerde adenovirussen in de belangstelling in het kader van mogelijke toepassing als vector voor vaccins en gentherapie.[1,4]

Literatuur

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7e druk. Churchill Livingstone, 2009.
2. http://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/index.html. 1 Nov 2013.
3. UpToDate. Epidemiology and clinical manifestations of adenovirus infection. Laatste update: 16 aug 2013.
4. Chen EC, Yagi S, Kelly KR, Mendoza SP, Maninger N, Rosenthal A et al. Cross-species transmission of a novel adenovirus associated with a fulminant pneumonia outbreak in a new world monkey colony. PLoS Pathog 2011; 7(7): e1002155
5. http://www.vmri.hu/~harrach/AdVtaxlong.htm. 1 Nov 2013.
6. Chiu CY, Yagi S, Lu X, Yu G, Chen EC, Liu M et al. A novel adenovirus species associated with an acute respiratory outbreak in a baboon colony and evidence of coincident human infection. mBio 2013; 4(2): e00084-13.
7. Meyer-Rüsenberg B, Loderstädt U, Richard G, Kaulfers PM, Gesser C. Epidemic keratoconjunctivitis. The current situation and recommendations for prevention and treatment. Deutsches Ärzteblatt International 2011; 108(27): 475-80.
8. Richmond SJ, Caul EO, Dunn SM, Ashley CR, Clarke SK. An outbreak of gastroenteritis inyoung children caused by adenoviruses. Lancet. 1979;1:1178-1180.
9. Artieda J, Piñeiro L, González MC, Muñoz MJ, Basterrechea M, Iturzaeta A et al. A swimming pool-related outbreak of pharyngoconjunctival fever in children due to adenovirus type 4, Gipuzkoa, Spain, 2008. Eurosurveillance 2009; 14(8): 6-8.
10. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DAT. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 2009; 9: 291-300.
11. Jong de JC. Adenovirussen als verwekkers van gastro-enteritis. Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140: 536-540.
12. Heymann DL. Control of communicable diseases manual. American public health association,2007.
13. Lenaerts L, de Clercq E, Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. Reviews in Medical Virology 2008; 18: 357-374
14. Schilham MW, Claas EC, Zaane W van, Heemskerk B, Vossen JM, Lankester AC, Toes, RE,Echavarria M, Kroes AC, Tol MJ van. High levels of adenovirus dna in serum correlate

with fatal outcome of adenovirus infection in children after allogeneic stem-cell transplantation. CID. 2002;35:526-532.
15. UpToDate. Adenovirus pathogenesis and vector applications. Laatste update: 14 aug 2012.
16. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, et al.; Fourth European Conference on Infections in Leukemia. .European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). Transpl Infect Dis. 2012 Dec;14(6):555-63.
17. Echavarria M, Forman M, van Tol MJ, Vossen JM, Charache P, Kroes AC. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. Lancet 2001; 358 (9279): 384–385.
18. Terletskaia-Ladwig E, Leinmuller M, Schneider F, Meier S, Enders M. Laboratory approaches to the diagnosis of adenovirus infection depending on clinical manifestations. Infection 2007; 35 (6): 438–443.
19. van Doornum GJJ, De Jong JC. Rapid Shell vial culture technique for detection of enteroviruses and adenoviruses in fecal speciments: comparison with conventional virus isolation method. J. Clin. Microbiol. 1998; 36: 2865-2868
20. Jeulin H, Salmon A, Bordigoni P, Venard V. Diagnostic value of quantitative PCR for adenovirus detection in stool samples as compared with antigen detection ande cell culture in haematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Microbiol Infect 2011; 17 (11): 1674-1680
21. Roy S. Diversity of adenovirus in humans and in non-human primates. Chapter 1: General introduction. Dissertation, faculty of medicine UvA, 2012. http://dare.uva.nl/document/355669
22. CDC. Epidemiologic notes and reports epidemic keratoconjunctivitis in an ophthalmology clinic - California. MMWR. 1990;39(35):598-601.
23. Sinclair RG, Jones EL, Gerba CP. Viruses in recreational water-borne disease outbreaks: a review. Journal of applied microbiology; 107 (2009):1769-1780.
24. CDC. Guideline for infection control healthcare personell.1998, p.305.
25. Rutala WA, Peacock JE, Gergen MF, Sobsey MD, Weber DJ. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities.
26. CDC. Adenovirus type 7 outbreak in a pediatric chronic-care facility – Pennsylvania,1982. MMWR. 1983;32(19):258260.
27. Koopmans M, Avoort H van der. Enterovirus 71 (?) geassocieerde epidemieën in Taiwan en Maleisië. Inf Bull. 1999;10:235-237.
28. Noda M, Yoshida T, Sakaguchi T, Ikeda Y, Yamaoka K, Ogino T. Molecular and epidemiological analyses of human adenovirus type 7 strains isolated from the 1995 nationwide outbreak in Japan. J Clin Microbiol. 2002;40:140-145.
29. Takeuchi S, Itoh N, Uchio E, Tanaka K, Kitamura N, Kanai H, Isobe K, Aoki K, Ohno S.Adenovirus strains of subgenus D associated with nosocomial infection as new etiological agents of epidemic keratoconjunctivitis in Japan. J Clin Microbiol. 1999;37:3392-3394.
30. CDC. Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14. Four states, 2006-2007. MMWR 2007; 56(45): 1181-1184
31. Ren L, Gonzalex R, Wang Z, Xiang Z, Zhou H, Li J et al. Prevalence of human respiratoy viruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, 2005-2007. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1146-1153.
32. Cesario TC. Viruses associated with pneumonia in adults. Clinical infectious diseases 2012; 55(1): 107-13
33. RIVM. Meldingen uit de virologische laboratoria. Infectieziekten Bulletin 2013; 24(1): 24.
34. Svraka S, Duizer E, Vennema H, Bruin E de, Veer B van der, Dorresteijn B, Koopmans M. Etiological role of viruses in outbreaks of acute gastroenteritis in the netherlands from 1994

through 2005. Journal of clinical microbiology 2007 May; 1389-1394.
35. UpToDate. Diagnosis and treatment of adenovirus infection. Laatste update:11 sept 2012.
36. Hoke Jr. CH, Snyder Jr. CE. History of the restoration of adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live oral (Adenovirus vaccine) in the context of the department of defense acquisition system. Vaccine 2013; 31: 1623-1632.