



# Hand-voet-mondziekte Richtlijn



## Samenvatting

**Verwekker:** De belangrijkste verwekkers zijn coxsackievirus A16 en enterovirus type 71

**Besmettingsweg:** Via aanhoesten of (in)direct contact.

**Incubatietijd:** Meestal 3-6 dagen.

**Besmettelijke periode:** Begin 3-7 dagen vóór acute ziekte tot maanden erna.

**Maatregelen:** Meldingsplicht art. 26 bij 2 of meer gevallen in een instelling.

Hygiënemaatregelen, vooral op scholen en kindercentra.

**Symptomen:** Slechts bij 10-20% klinische verschijnselen. Kleine blaasjes in en rond de mond, op handpalmen en voetzolen.

**Let op: de geldigheidstermijn van deze richtlijn is verlopen. De informatie is mogelijk verouderd. De richtlijn zal worden herzien.**

## Versiebeheer

Maart 2012: goedgekeurd door de Gezondheidsraad.

Wijzigingen:

- 12 februari 2018: Duidelijker onderscheid beschreven dat de verwekkers van hand-voet-mondziekte nagenoeg nooit complicaties tijdens de zwangerschap geven en het andere enterovirusinfecties zijn die in de zwangerschap en/of bij neonaten ernstig kunnen verlopen. [66,67]
- Oktober 2017: uitgebreid literatuuronderzoek vond geen wetenschappelijke onderbouwing dat pasgeborenen een verhoogd risico op een ernstig beloop hebben, daarom geen speciale vermelding van deze groep meer. Wel blijft aandacht voor dehydratatie bij baby's bij pijnlijke blaasjes in en rond de mond belangrijk.
- Maart 2016: n.a.v. correcties van enkele virologen van het RIVM zijn de tabel 'Verwekker HVM' en de tekst van paragraaf Verwekker aangepast.
- Oktober 2014: onder Ziekteverschijnselen is aanvullende informatie opgenomen over onychomadesis (loslating van de nagels) ten gevolge van hand-, voet- en mondziekte.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

De belangrijkste verwekkers van hand-voet-mondziekte zijn coxsackievirus A16 (CA16) en enterovirus type 71 (EV71).

De relatie tussen hand-voet-mondziekten CA16 kon voor het eerst in 1957 tijdens een epidemie in Toronto worden aangetoond. [13]

In 1974 bleek dat het nieuw ontdekte EV71 ook HVM kon veroorzaken. Dit virus kon worden geïsoleerd uit feces van patiënten met hand-voet-mondziekte met ook neurologische verschijnselen. [8] Incidenteel worden ook enkele andere enterovirussen beschreven als veroorzaker van hand-voet-mondziekte: CA4, CA5, CA9, CA10, CB2 en CB5. [14-19]

EV71 en CA16 zijn kleine RNA-virussen zonder een enveloppe, en behoren tot de familie der *Picornaviridae* (genus *Enterovirussen*). [20] Het genus *Enterovirussen* is verdeeld in vier genetisch bepaalde species (EV-A- tot D), die weer onderverdeeld zijn in vele enterovirusserotypen. EV71- en CA16-virus behoren samen met nog tien andere coxsackie-A-virussen tot de EV-A. [20-22, 53]

Van EV71 zijn zes genotypen (A t/m F) en verschillende subgenotypen beschreven. [56] De genotypen B en C komen wereldwijd endemisch voor en veroorzaken regelmatig grote epidemieën.

Sinds de jaren 80 worden in de Aziatisch-Pacifische regio grote epidemieën van hand-voet-mondziekte gerapporteerd met soms ernstige complicaties. Uit een continu surveillanceprogramma in Taiwan is gebleken dat deze worden veroorzaakt door verschillende (sub-)genotypen van EV71 (subgenotype B4, B5 en C4) met een wisselende virulentie en intensiteit. [7, 23, 24-28, 32] De infecties met dodelijke afloop worden soms in plaats en tijd geclusterd gezien, wat een rol voor superinfectie met een ander virus suggereert. Buiten de Aziatisch-Pacifische regio worden deze epidemieën met ernstige complicaties niet gezien, mogelijk vanwege de aanwezigheid van andere circulerende subgenotypes (C1 en C2) in Europa. [28, 57]

## Pathogenese

Voor alle enterovirussen vormen de epitheliale cellen van de mond, neus en keel, waar het virus zich in eerste instantie vermenigvuldigt, de porte d'entrée. Later vindt ook vermeerdering plaats in de plaques van Peyer. In deze fase kan een viremie ontstaan. Via het bloed bereikt het virus de cellen in de huid, de slijmvliezen van de mond en soms ook de hersenvliezen.

## Incubatieperiode

De incubatieperiode duurt meestal 3 tot 6 dagen. [29, 30]

## Ziekteverschijnselen

De meeste infecties verlopen subklinisch. Slechts bij 10-20% van de infecties treden klinische verschijnselen als hand-voet-mondziekte op, die meestal mild en van voorbijgaande aard zijn. Het klinisch beeld kan zich ook beperken tot enkele speldenknopgrote laesies in en rond de mond of op de billen, of tot alleen enantheem of alleen exantheem.

Hand-voet-mondziekte begint kenmerkend: na een korte prodromale fase (12-36 uur) met lichte koorts, misselijkheid en klachten van algehele malaise (keelpijn, anorexie, hoesten, neusverkoudheid, braken, hoofdpijn, spierpijn, buikpijn, diarree) ontstaat eerst een enantheem. Dit bestaat uit rode maculae op de tong en/of op het mondslijmvlies, farynxboog, palatum molle die overgaan in blaasjes gevuld met helder vocht (2-5 mm). De blaasjes confluëren en leiden tot een blaar (4-8 mm). Wanneer de blaren barsten, geven ze aanleiding tot pijnlijke zweertjes van het mondslijmvlies. Ook zwelling en gevoeligheid van halslymfeklieren kunnen voorkomen. [30]

Kort hierna ontstaat bij ongeveer twee derde van de patiënten een exantheem in de splijtlijnen op de handpalmen en voetzolen, met karakteristieke, niet-jeukende, erythemateuze, ellipsvormige papels met gele vesikels (3-7 mm) omringd door een rode hof (halo). [15, 31] De handen zijn vaker aangedaan dan de voeten. Het meest opvallend is de lokalisatie van de uitslag op de laterale rand van de vingers en de ulnaire zijde van de handpalm, identiek gelokaliseerd op de voeten. Ook de nagels kunnen hierbij meedoen, gepaard gaand met vorming van karakteristieke dwarse lijnen (lijnen van Beau) in en loslating van de nagel (onychomadesis). De exacte oorzaak hiervan is nog onbekend (type virus, tijdelijke stopzetting groei nagel) en een volledig herstel van de nagel treedt in het algemeen binnen een aantal maanden op. Bij een derde van de patiënten komt bovendien een huiduitslag op de billen voor, vrijwel altijd papuleus van aard. Ook komt huiduitslag voor op de genitalia externa en soms in het gezicht. De huidafwijkingen genezen meestal spontaan in 8 tot 10 dagen, maar er kunnen kleine littekentjes blijven bestaan. [17-19]

In minder ontwikkelde landen vindt blootstelling op een jongere leeftijd (kinderleeftijd) plaats dan in meer ontwikkelde landen. Bij neonaten komt vooral diarree vaak voor, met kans op dehydratie en sepsis.

Meestal vindt een spontane genezing plaats binnen 1 tot 2 weken. In zeldzame gevallen kunnen neurologische complicaties voorkomen, vooral tijdens de grote epidemieën geassocieerd met EV71 in Zuidoost-Azië en China. [57]. Bij infectie met de in de Aziatisch-Pacifische regio circulerende subgenotypen van EV71 kunnen soms ernstige complicaties optreden als aseptische meningitis, hersenstamencefalitis en/of slappe paralyse. Ook myocarditis, longbloedingen, longoedeem door hersenstamontregeling en hepatitis komen voor. Vooral bij kinderen jonger dan 3 jaar, maar ook bij oudere overlevenden kunnen ernstige polio-achtige complicaties optreden. [26, 34-40]

In Europa komen ernstige complicaties van hand-voet-mondziekte vrijwel niet voor. [41, 42, 45, 48, 58]

### **Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid**

Gezien het subklinische tot milde verloop van de ziekte in West-Europa zijn er geen specifieke beperkingen in de belastbaarheid van werknemers.

Wering van het werk vanuit arbeidsgezondheidskundig oogpunt is niet zinvol. In het bijzonder bij werkzaamheden met jonge kinderen zijn goede hygiënemaatregelen altijd noodzakelijk, omdat besmetting van anderen al in de incubatieperiode kan plaatsvinden. Adviezen aan werknemers met een infectie moeten zich richten op de maatregelen om verspreiding te voorkomen (zie ['Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten'](#)).

### **Natuurlijke immuniteit**

Direct na besmetting vormt de immuuncompetente gastheer neutraliserende antistoffen. Deze zijn na ongeveer 4 dagen in het bloed aantoonbaar. Tegen het specifieke virus kan een immuniteit van onbekende duur optreden. Tegen de overige typen coxsackievirus A en voor de enterovirussen bestaat geen kruisimmuniteit.

Indien de moeder antistoffen heeft, is de neonat direct na de geboorte passief beschermd. [45] Infecties bij ouderen (> 65 jaar) komen zelden voor. [46]

## Reservoir

De mens.

## Besmettingsweg

Via aanhoesten of direct contact met neus en/of keelslijm, vocht uit blaren en ontlasting van besmette personen (die zelf asymptomatisch kunnen zijn).

Indirect via besmette handen of voorwerpen als speelgoed. Omdat huidlaesies kwetsbaar zijn, kan verspreiding waarschijnlijk ook plaatsvinden door het delen van handdoeken, handschoenen, kleding of beddengoed.

## Zwangerschap / perinatale overdracht

Verticale transmissie (pre- of perinatale infectie) van enterovirussen is mogelijk. Er zijn weinig ziektegevallen beschreven bij neonaten (< 1 maand). [46, 59]

## Besmettelijke periode

De besmettelijke periode begint 3 tot 7 dagen vóór het acute stadium van de ziekte en duurt mogelijk lang, in ieder geval maanden. Enterovirussen worden tot 2 weken na infectie nog uitgescheiden via de keelholte en 3 tot 11 weken (gewoonlijk 4 tot 8 weken) na de infectie via de ontlasting. [47, 52] Uit een Schotse PCR-studie bij bloeddonoren bleek dat 1 op de 4000 donoren op het moment van de donatie een enterovirusviraemie had. [53]

## Besmettelijkheid

De hoeveelheid virus die uitgescheiden wordt, is het grootst aan het eind van de incubatietijd en het begin van de ziekte. Enterovirussen zijn stabiel bij een pH van 3-9. Ze blijven bij lage temperatuur (0C) weken tot maanden en bij kamertemperatuur dagen infectieus.

## Diagnostiek

Zie ook het [Diagnostisch Vademecum](#).

## Microbiologische diagnostiek

De virussen kunnen gekweekt worden uit de blaasjes. Indien er geen blaasjes (meer) aanwezig zijn, kan er gekweekt worden uit de keel en feces. [47] In Nederland wordt dit onderzoek gedaan door alle laboratoria die enterovirusdiagnostiek verrichten.

Aanwezigheid van virus uitsluitend in keel en feces is veelal niet bewijzend voor een recente infectie. [27] Detectie in huidlaesies is dat uiteraard wel. Zowel klassieke en real-time PCR direct op feces, serum en/of liquor is voor enterovirusdiagnostiek sterk in opkomst: de sensitiviteit hiervan is meestal superieur aan die van virale kweek en wordt nog verder ontwikkeld. [48, 49]. Ook zijn (en worden) typespecifieke testen voor CA16 en EV71 ontwikkeld die in epidemische tijden directe typering mogelijk maken vanuit patiëntmateriaal. [49]

In Nederland voldoet de normale EV-diagnostiek via celkweek of EV-PCR, gevolgd door typering van isolaten of RNA-preparaten via serumneutralisatie en/of sequentie-analyse. Blaasjesvocht of feces zijn het meest geschikt voor diagnostiek. Bij patiënten met neurologische afwijkingen ten gevolge van HVM bleek in minder dan 20% van de gevallen zich daadwerkelijk virus in het liquor te bevinden. Ook dan is feces en/of blaasjesvocht meer geschikt voor het stellen van de diagnose EV71-infectie. [50]

## Overige diagnostiek

Het bepalen van typespecifieke antistoffen is wel mogelijk, maar wordt niet routinematig gedaan, aangezien het een geringe specificiteit heeft door de vele kruisreacties die optreden. Diagnose wordt voornamelijk op het klinische beeld gesteld, hoewel het klinische beeld geen zekerheid geeft en de diagnose gemakkelijk gemist kan worden.

Differentiaaldiagnostisch moet gedacht worden aan waterpokken, mazelen, herpetiforme gingivostomatitis, herpangina, mononucleosis infectiosa, recidiverende afteuze stomatitis, erythema multiforme major (Stevens-Johnson-syndroom), ziekte van Behçet (vooral bij migranten uit het Middellandse Zeegebied), lichen planus, scabiës, insectenbeten of vesiculaire tinea pedis. [30, 51]

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Hand-voet-mondziekte wordt vaker gezien bij jongere kinderen (0-10 jaar) dan bij oudere kinderen of volwassenen. Binnen de groep jonge kinderen komthand-voet-mondziektevooral voor bij kinderen in de leeftijd van 1-5 jaar.

### Verhoogde kans op ernstig beloop

- Immuungecompromitteerde patiënten.
- Bij jonge kinderen bestaat een verhoogde kans op dehydratie, aangezien de blaasjes in en rond de mond pijnlijk zijn bij eten en drinken [30].

### Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Omdat de meeste vrouwen al immuun zijn lijkt het niet aannemelijk dat werken met jonge kinderen een risicofactor voor infectie vormt. Voorlichting, ook over het belang van een goede en consequente hand-, hoest-, en toilethygiëne is ook hier van belang.

### Risico bij zwangerschap

Het risico dat een verwekker vanhand-voet-mondziektecomplicaties tijdens de zwangerschap of bij de neonaat veroorzaakt wordt verwaarloosbaar klein geacht. De meeste vrouwen zijn al immuun, en in de literatuur zijn slechts sporadisch gevallen beschreven van pre- of perinatale infecties met verwekkers vanhand-voet-mondziekte [43, 60-65]

Andere enterovirusinfecties kunnen in de zwangerschap en/of bij neonaten wel ernstig verlopen. [66,67]

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

hand-voet-mondziektekomt wereldwijd voor en wordt in de verschillende werelddelen veroorzaakt door verschillende typen. Zie [Verwekker](#).

### Voorkomen in Nederland

In Nederland komthand-voet-mondziektekomt vooral bij kinderen (0-10 jaar) met een piek tussen 1 en 5 jaar, in het bijzonder in de zomer en het vroege najaar. [54]

### Meldingen van beroepsgerelateerde infecties

De incidentie van hand-voet-mondziekte veroorzaakt door beroepsmatige blootstelling is

onbekend.

## Preventie Immunisatie

Geen.

### Algemene preventieve maatregelen

Vooraf op scholen, peuterspeelzalen en kinderdagverblijven is standaard een strikte hoest- en toilethygiëne (zoals handenwassen en gebruik van papieren hand- en zakdoekjes) en een goede ventilatie nodig wanneer HVM wordt gesignaleerd. Door nasale of orale secreties bevuild speelgoed moet goed worden schoongemaakt.

### Preventieve maatregelen op het werk

Medewerkers die werken met kinderen dienen de algemene hygiënemaatregelen goed in acht te nemen (zie LCHV-[richtlijn voor kindercentra](#)). Algemene informatie over preventieve maatregelen in een tandartspraktijk is te vinden in de KNMT-richtlijn '[Infectiepreventie in de mondzorgpraktijken](#)'. Informatie over hygiënerichtlijnen in ziekenhuizen is te vinden in de WIP-[richtlijnen voor ziekenhuizen](#).

De besmettelijke periode vanuit de keel is 2 weken. Omdat besmetting ook kan plaatsvinden zonder dat een patiënt klinische symptomen vertoont, dienen altijd goede hygiënemaatregelen in acht te worden genomen.

### Desinfectie

Naar [standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#)

## Maatregelen

### Meldingsplicht

Als zich in een instelling (excl. verpleeg- en verzorgingshuizen en ziekenhuizen) twee of meer gevallen binnen 2 weken met klachten en symptomen passend bij de ziekteverwekker uit deze richtlijn voordoen, is er sprake van meldingsplicht op basis van de Wet publieke gezondheid (artikel 26).

### Melden als beroepsziekte

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het [Nederlands Centrum voor Beroepsziekten](#).

### Inschakelen van andere instanties

Niet nodig.

### Bronopsporing

Niet nodig.

### Contactonderzoek

Niet nodig.

## Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten

Goede hoest- en toilethygiëne dient gehandhaafd te worden, vooral na het verwisselen van luiers en toiletbezoek en voor het bereiden van een maaltijd. Handhygiëne kan worden uitgevoerd met water en zeep. Isopropylalcohol heeft geen effect op enterovirussen.

## Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

Geen.

### Behandeling

Er bestaat (nog) geen specifieke behandeling voor hand-voet-mondziekte. De algemene behandeling is dan ook symptomatisch en bestaat uit dehydratiebestrijding en pijnstilling. Hiervoor wordt paracetamol of ibuprofen geadviseerd en zo nodig lidocaïnemixtura 2% viskeus (orale lidocaïnegeel) bij zeer pijnlijke laesies in de mond.

### Historie

Hand-voet-mondziekte is een meestal onschuldige, virale aandoening bij kinderen, die gekenmerkt wordt door kleine, pijnlijke, roodomrande blaasjes op de handen, voeten en in en rond de mond.

Tot 1963 zijn er incidenteel enkele meldingen van kleine explosies gedaan. [1-3] Sindsdien is het buiten West-Europa beschreven als een regelmatig terugkerende infectieziekte met omvangrijke morbiditeit en vaak mortaliteit. In de jaren zeventig en tachtig veroorzaakte enterovirus type 71 (EV71) uitgebreide epidemieën in Oost-Europa, Oost- en Zuidoost-Azië en de Pacific. Deze gingen in die landen gepaard met hoge sterftcijfers onder kinderen. [4-8] Sinds 1997 worden er jaarlijks grote epidemieën van HVM beschreven, vooral in China en omliggende landen. In 2008 werd de ziekte in China meldingsplichtig en werd de ware omvang en impact duidelijk: tussen 1 januari en 9 mei werden 61.459 HVM-gevallen gemeld, bij 323 patiënten werden ook neurologische klachten gezien en bovendien waren er 36 doden.

Hand-voet-mondziekte moet niet verward worden met de veeziekte 'mond- en klauwzeer' die veroorzaakt wordt door het aphtovirus. Als zoönose geeft deze ziekte bij de mens een nog onvoldoende omschreven, beperkt klachtenpatroon van blaarvorming die gepaard gaat met een viremie. [9-12]

### Literatuur

1. Hjorth N, Kopp H. Hand-foot-mouth disease. A new childhood disease. Ugeskr Laeger, 1966;128(10):293-7.
2. Magoffin RL, Jackson EW, Lennette EH, Vesicular stomatitis and exanthem. A syndrome associated with Coxsackie virus, type A16. Jama, 1961;175:441-5.
3. Richardson HB Jr. and Leibovitz A. "Hand, Foot, and Mouth Disease" in Children; an Epidemic Associated with Coxsackie Virus a-16. J Pediatr, 1965;67:6-12.

4. Cardoso MJ et al. Molecular epidemiology of human enterovirus 71 strains and recent outbreaks in the Asia-Pacific region: comparative analysis of the VP1 and VP4 genes. *Emerg Infect Dis*, 2003;9(4):461-8.
5. Chumakov M et al. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria. *Arch Virol*, 1979;60(3-4):329-40.
6. Nagy G et al. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arch Virol*, 1982;71(3):217-27.
7. Chen KT et al., Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005. *Pediatrics*, 2007;120(2):e244-52.
8. Schmidt NJ, Lennette EH and Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis*, 1974;129(3):304-9.
9. Armstrong R, Davie J and Hedger RS, Foot-and-mouth disease in man. *Br Med J*, 1967;4(5578):529-30.
10. Bauer K. Foot- and-mouth disease as zoonosis. *Arch Virol Suppl*, 1997;13:95-7.
11. Belsham GJ. Distinctive features of foot-and-mouth disease virus, a member of the picornavirus family; aspects of virus protein synthesis, protein processing and structure. *Prog Biophys Mol Biol*, 1993; 60(3):241-60.
12. Grubman MJ and Baxt B. Foot-and-mouth disease. *Clin Microbiol Rev*, 2004;17(2):465-93.
13. Robinson CR, Doane FW and Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus. *Can Med Assoc J*, 1958;79(8):615-21.
14. Evans AD and Waddington E., Hand, foot and mouth disease in south Wales, 1964. *Br J Dermatol*, 1967;79(6):309-17.
15. Mandell GL, Bennett JE and Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. sixth ed. Vol. 2. 2006: 2150; 2157: Elsevier Churchill Livingstone. 2150;2157.
16. Dolin R. Enterovirus 71--emerging infections and emerging questions. *N Engl J Med*, 1999;341(13):984-5.
17. Evans A. and Kaslow R. Viral infections of humans. Epidemiology and control. fourth ed. 1999: 626, New York: Plenum Publishing Corporation. 626.
18. Fields B. Virology. 2nd ed. Vol. 1. 1990: 565, New York: Raven Press.
19. Dolin GMJBR. Principles and practice of infectious diseases. sixth ed. Vol. 2. 2006: 2150; 2157: Elsevier Churchill Livingstone. 2150;2157.
20. Miller MJ. Viral taxonomy. *Clin Infect Dis*, 1999;29(4):731-3.
21. Duizer E, Benschop K, Uslu G, Jusic E, Schalk M, Koen G, et al. Verleden, heden en toekomst van de enterovirus- en parechovirusdiagnostiek en -surveillance in Nederland. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2013;21(2):48-5
22. Knowles NJ, Hovi T, Hyypiä T, King AMQ, Lindberg AM, Pallansch MA, et al. Picornaviridae. In: *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. In: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, editors. San Diego: Elsevier; 2012. p. 855-80.
23. Lin KH et al. Evolution of EV71 genogroup in Taiwan from 1998 to 2005: an emerging of subgenogroup C4 of EV71. *J Med Virol*, 2006;78(2):254-62.
24. Wang JR et al. Change of major genotype of enterovirus 71 in outbreaks of hand-foot-and-mouth disease in Taiwan between 1998 and 2000. *J Clin Microbiol*, 2002;40(1):10-5.
25. Wu TN et al. Sentinel surveillance for enterovirus 71, Taiwan, 1998. *Emerg Infect Dis*, 1999;5(3):458-60.
26. Ho M et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med*, 1999;341(13):929-35.
27. Sasidharan CK et al. Hand-foot-and-mouth disease in Calicut. *Indian J Pediatr*, 2005; 72(1):17-21.
28. McMin PC. Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection. *Curr Opin Virol*. 2012 Apr;2(2):199-205.



29. Bendig JW and Fleming DM. Epidemiological, virological, and clinical features of an epidemic of hand, foot, and mouth disease in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev*, 1996;6(6):R81-6.
30. Oudshoorn AM and Ramaker C. Stomatitis op de kinderleeftijd, niet altijd onschuldig. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2000;144(42):1985-90.
31. Graham B. Hand, foot, and mouth disease. *EMedicine Journal*, 2002;3(2):1-10.
32. Chang PC, Chen SC, Chen KT. The Current Status of the Disease Caused by Enterovirus 71 Infections: Epidemiology, Pathogenesis, Molecular Epidemiology, and Vaccine Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Sep 9;13(9). pii: E890. doi: 10.3390/ijerph13090890. Review. PubMed PMID: 27618078; PubMed Central PMCID: PMC5036723.
33. van der Sanden, S., Koopmans, M., Uslu, G., van der Avoort, H., & Dutch Working Group for Clinical Virology. (2009). Epidemiology of enterovirus 71 in the Netherlands, 1963 to 2008. *Journal of Clinical Microbiology* sept 2009 2826-2833
34. Komatsu H et al. Outbreak of severe neurologic involvement associated with Enterovirus 71 infection. *Pediatr Neurol*, 1999;20(1):17-23.
35. Lu CY et al. Incidence and case-fatality rates resulting from the 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan. *J Med Virol*, 2002;67(2):217-23.
36. McMinn P et al. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia. *Clin Infect Dis*, 2001; 32(2):236-42.
37. Tseng FC et al. Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005: Analysis of sentinel physician surveillance data. *Journal of Medical Virology*, 2007;79(12):1850-1860.
38. Chang LY et al. Outcome of enterovirus 71 infections with or without stage-based management: 1998 to 2002. *Pediatr Infect Dis J*, 2004;23(4):327-32.
39. Chang LY, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*, 2007;356(12):1226-34.
40. Chang LY et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *Jama*, 2004;291(2):222-7.
41. Legay F. et al. Fatal coxsackievirus A-16 pneumonitis in adult. *Emerg Infect Dis*, 2007;13(7):1084-6.
42. Wang CY et al. Fatal coxsackievirus A16 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2004;23(3):275-6.
43. Ogilvie MM and Tearne CF. Spontaneous abortion after hand-foot-and-mouth disease caused by Coxsackie virus A16. *Br Med J*, 1980;281(6254):1527-8.
44. Frydenberg A. and Starr M. Hand, foot and mouth disease. *Aust Fam Physician*, 2003; 32(8):594-5.
45. H. Peigue-Lafeuille, A. Mirand, C. Archimbaud, et al. Emergence et réémergence chez les entérovirus: de la poliomyélite à la maladie pieds-mains-bouche *Virologie*, 18 (2014), pp. 87-104
46. Chang LY et al. Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan. *Pediatrics*, 2002;109(6):e88.
47. Ooi MH et al. Evaluation of different clinical sample types in diagnosis of human enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease. *J Clin Microbiol*, 2007;45(6):1858-66.
48. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1097-105. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70209-X. Review. PubMed PMID: 20965438.
49. Tan EL et al. Rapid detection of Enterovirus 71 by real-time TaqMan RT-PCR. *J Clin Virol*, 2008;42:203–206.
50. Perez-Velez CM et al. Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: a diagnostic challenge. *Clin Infect Dis*, 2007;45(8):950-7.

51. Nervi SJ, Kapila R, Johnson DH. Hand-Foot-and-Mouth Disease. *eMedicine* 2006, June 29. Available at: [www.emedicine.com/med/topic944.htm](http://www.emedicine.com/med/topic944.htm).
52. Chung PW et al. Duration of enterovirus shedding in stool. *J Microbiol Immunol Infect*, 2001;34(3):167-70.
53. Welch J et al. Frequency, viral loads, and serotype identification of enterovirus infections in Scottish blood donors. *Transfusion*, 2003;43(8):1060-6.
54. Volman MNM et al. Uitbraak van coxsackievirusinfectie bij kinderen. *NTvG*, 2008;152(8): 413-417
55. The Pirbright Institute. The picornavirus pages [Internet]. 2016 [updated 2016 June 7; cited 2016 June 8]. Available from: <http://www.picornaviridae.com/>.
56. Bessaud M, Razafindratsimandresy R, Nougairede A, Joffret ML, Deshpande JM, Dubot-Peres A, et al. Molecular comparison and evolutionary analyses of VP1 nucleotide sequences of new African human enterovirus 71 isolates reveal a wide genetic diversity. *PLoS One*. 2014;9(3):e90624.
57. Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis*. 2010 Nov;10(11):778-90. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70194-8. Epub 2010 Oct 18. Review. PubMed PMID: 20961813.
58. Pallansch, MA and Ross, RP. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. in: DM Knipe, PM Howley, DE Griffin, (Eds.) *Fields Virology*. vol 1. Lippincott, Williams & Wilkins, Hagerstown, MD, USA; 2001: 723–775
59. Tebruegge, M., & Curtis, N. (2009). Enterovirus infections in neonates. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 14, No. 4, pp. 222-227). WB Saunders.
60. Amstey MS, Miller RK, Menegus MA, di Sant 'Agnese PA. Enterovirus in pregnant women and the perfused placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Apr;158(4):775-82.
61. Nishikii Y, Nakatomi A, Doi T, Oka S, Moriuchi H. Favorable outcome in a case of perinatal enterovirus 71 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Sep;21(9):886-7. PubMed PMID: 12380593.
62. Portolani M, Bartoletti AM, Pietrosevoli P, Beretti F, Della Casa Muttini E, Roversi MF, Livio L, Ferrari F. Non-specific febrile illness by Coxsackievirus A16 in a 6-day-old newborn. *Minerva Pediatr*. 2004 Jun;56(3):341-7. English, Italian. PubMed PMID: 15252383.
63. Tan, M. G., & Yeo, C. L. (2012). Enterovirus Outbreak Among Preterm Infants In Sgh-Level li Nursery. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48, 133-134.
64. Yen, H. R., Lien, R., Fu, R. H., & Chang, L. Y. (2003). Hepatic failure in a newborn with maternal peripartum exposure to echovirus 6 and enterovirus 71. *European journal of pediatrics*, 162(9), 648-649.
65. Yu, W., Tellier, R., & Wright Jr, J. R. (2015). Coxsackie virus A16 infection of placenta with massive perivillous fibrin deposition leading to intrauterine fetal demise at 36 weeks gestation. *Pediatric and Developmental Pathology*, 18(4), 331-334.
66. Magnusius L, Sterner G, Enocksson E. Infections with echoviruses and coxsackieviruses in late pregnancy. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990;71:53-7.
67. de Graaf H, Pelosi E, Cooper A, Pappachan J, Sykes K, MacIntosh I, Gbesemete D, Clark TW, Patel SV, Faust SN, Tebruegge M. Severe Enterovirus Infections in Hospitalized Children in the South of England: Clinical Phenotypes and Causative Genotypes. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jul;35(7):723-7. doi:10.1097/INF.0000000000001093.