

腸病毒 D68 型疫情風險評估報告

簡淑婉*、李佳琳、劉定萍

摘要

美國於2014年8月起發生大規模腸病毒D68型(EV-D68)感染疫情，甚至出現急性無力脊髓炎(acute flaccid myelitis, AFM)關連性病例，之後在加拿大及歐洲等國家陸續報告出類似病例，我國與歐美國家互動頻繁，加上國內原具有腸病毒週期性流行疫情，因此，亟需評估EV-D68對我國影響範圍及可能衝擊。本文參考國際間風險評估架構及EV-D68風險評估報告，蒐集對國人感染風險、國內流行可能性、疾病嚴重性、治療與控制、防治政策等資訊，評估結果顯示，我國於腸病毒流行期具有發生EV-D68零星病例甚至群聚事件可能性，但感染後出現嚴重呼吸道感染及AFM病例之風險低。另我國在EV-D68監測機制上，對於重症病患監測，需對不明原因嚴重呼吸道感染及具肢體麻痺等神經症狀病患及群聚事件加強監測，並於腸病毒流行季間，提升醫師警覺性，落實加強宣導手部衛生及環境清潔等衛教工作。

關鍵字：不明原因嚴重呼吸道感染；腸病毒；風險評估；急性無力脊髓炎；急性無力肢體麻痺

前言

腸病毒D68型(EV-D68)非屬常見腸病毒型別，全球於1962年首度於加州出現4名孩童感染病例，症狀為支氣管炎及肺炎；1970–2005年間美國只零星通報26例病例[1]；2005–2008年間北美地區發生累計79例病例；2008–2010年間曾在美國、歐洲及亞洲開始出現數起群聚事件及散發病例[2–3]，全球因而開始正視該型別腸病毒造成之疫情；直到2014年8月於美國、加拿大爆發流行疫情，甚至有大規模嚴重呼吸道感染病例，同時間，美國急性無力脊髓炎(acute flaccid myelitis，以下

衛生福利部疾病管制署疫情中心

投稿日期：2015年07月21日

通訊作者：簡淑婉*

接受日期：2015年08月06日

E-mail：ellejian@cdc.gov.tw

DOI：10.6524/EB.20151110.31(21).001

簡稱 AFM) 孩童病例顯著增加, 接連於加拿大及歐洲也出現散發 AFM 病例。由於 AFM 發生率與 EV-D68 疫情時序幾乎相同, 目前調查及研究方向多為探究 AFM 及 EV-D68 之因果關係及 EV-D68 致病機轉。

為因應 2014 年起美國等數國陸續傳出 EV-D68 疫情, 甚至出現嚴重個案, 本文蒐集及分析 EV-D68 疫情概況與相關調查等文獻, 評估國人感染機率及健康衝擊, 以提供國內腸病毒防治政策及整備工作之參考。

材料與方法

本文參考世界衛生組織(World Health Organization)及歐洲疾病預防及控制中心(European Centre for Disease Prevention and Control, 以下簡稱 ECDC)之風險評估操作指引等工具, 依據操作指引步驟蒐集事件資訊、歸納相關文獻、彙整相關實證, 並就我國疫情發生可能性及衝擊進行風險評析, 最終研判風險等級[4-5]; 近期全球疫情與相關研究資訊來源係蒐集歐美亞等國公共衛生或傳染病機構官方網站資料, 及利用搜尋引擎以關鍵字「"enterovirus D68" AND "國別名"」、「"EV-D68" AND "國別名"」、「"Enterovirus D68" AND "acute flaccid myelitis"」、「"Enterovirus D68" AND "acute flaccid paralysis"」等相關字串蒐集; 並參考摘要 ECDC 及英格蘭衛生部(Public Health England, 以下簡稱 PHE)等風險評估報告, 以及我國腸病毒與呼吸道病毒感染等傳染病監視資料及檢驗結果等資訊, 以國人感染風險、國內流行可能性等感染機率評估項目資訊, 及疾病嚴重性、治療與控制、防治政策等衝擊評估項目資訊, 依據上述評估項目之實證資料綜合評估。

結果

一、全球 EV-D68 疫情發展概況

(一) 美洲地區

美國 2014 年 8 月至 2015 年 1 月於 49 州(94%)出現 1,153 名 EV-D68 病例, 同期間全美 34 州(65%)累計 118 名 AFM 病例, 14 例死亡, 確切死因仍調查中, AFM 病例年齡中位數為 7 歲, 近全數住院(少數使用呼吸器), 其中僅 1 名痊癒, 約 2/3 病情改善。加拿大 1991-2013 年共檢出 85 株 EV-D68, 2014 年 7-10 月劇增為 282 名 EV-D68 病例及 3 名 AFM 病例, 卑詩省則出現 3 例死亡病例[6-14]。

(二) 歐洲地區

2014 年歐洲地區逾 15 國具 EV-D68 檢出紀錄, 但 ECDC 監測該地區不明原因急性呼吸道感染、神經系統病變及住院率等均無異常上升情形, 推測 EV-D68 檢出率低, 可能與多數國家無常規檢驗, 或及 EV-D68 非通報疾病項目有關。2014 年於法國、英國、挪威各出現 1-2 名 EV-D68 感染且具急性無力肢體麻痺(acute flaccid paralysis, 以下簡稱 AFP)症狀病例, 無死亡病例[15]。

(三) 亞洲地區

日本、中國大陸、泰國、菲律賓分別在 2005、2006、2006、2008 年即曾有 EV-D68 檢出紀錄。日本曾於 2010 年 7–10 月份出現 EV-D68 疫情，累計逾 120 例病例，已知 11 例病例中，年齡介於 0–4 歲，10 例出現上呼吸道感染，1 例出現熱痙攣，1 例 4 歲男童死亡[3]。菲律賓則累積 2 例死亡個案[16–17]。

二、各國 EV-D68 疫情與 AFM 病例發生情形

(一) 美洲地區

美國曾分別於 2005 及 2008 年各有 1 例自腦脊髓液或腦組織檢體中檢出 EV-D68 病例[6–7]，2014 年美國疾病預防及控制中心（Centers for Disease Control and Prevention, 以下簡稱 CDC）進行 2,600 件臨床檢體腸病毒檢測，EV-D68 檢出率為 36%，其中具 AFM 症狀之孩童病例中，約二成者呼吸道檢體中檢出 EV-D68；加拿大曾於 2009 及 2010 年發生小規模疫情，2014 年 9 月該國初步調查 7 省 268 名住院之 EV-D68 確診病例中，1.1% 呈現 AFM 症狀[10]。另智利於 2014 年 6–10 月間，6 件住院孩童腸病毒陽性鼻咽檢體中，2 件檢出 EV-D68，序列分析顯示屬美國 2014 年流行株。病例皆有氣喘病史及呼吸困難症狀，皆無 AFM 症狀，其中一名病例父親多次往返美國。另該國再次檢驗 2013 及 2014 年之 227 及 218 件呼吸道檢體發現，腸病毒檢出率由 2.6% 提升至 14.6%，且 2014 年腸病毒陽性孩童多呈現氣喘發作等重症症狀，推測 2014 年春季腸病毒病例數顯著增加，與 EV-D68 感染有關，並推斷可能已於社區間流行[18]。

(二) 歐洲地區

歐洲國家發表 EV-D68 相關文獻，包括法國、英國、挪威、丹麥、德國、荷蘭、義大利及瑞典等國家，兒童醫院急性呼吸道感染門診 EV-D68 檢出率約 2–11% 不等，住院病例以孩童為主，各國檢出情形摘要如下：

1. 法國於 2014 年 9 月發現 1 名 4 歲男童感染 EV-D68 並併發 AFM 病例，個案無慢性病史，呼吸道及糞便檢體皆檢出 EV-D68，但血清及腦脊髓液檢體則無檢出[19]。
2. 英國 2012 及 2013 年 EV-D68 感染病例分別為 7 及 3 例，該國 2014 年 9–12 月執行加強監測，累計發現 33 例 EV-D68 散發病例，2 名孩童出現 AFP 症狀[20]。
3. 挪威 2014 年 9–10 月於首都奧斯陸，出現孩童嚴重呼吸道感染就醫人數顯著增加情形，檢驗門診及住院孩童之呼吸道檢體，發現 EV-D68 檢出率分別為 2%(1/51)及 11%(33/303)，並於 2014 年 9 月及 11 月，發現 2 名孩童感染 EV-D68 併發 AFP 症狀[21]。
4. 丹麥分析 2014 年 6 月至 2015 年 2 月 130 名急性呼吸道感染門診病例檢體，EV-D68 檢出率為 11%；近 9 成檢出者均具呼吸道症狀、6 成檢出者具潛在疾病病史，年齡中位數為 3 歲，皆無 AFP 症狀[22]。

5. 德國分析 2014 年 8–10 月間 325 名急性呼吸道感染門診病患檢體，EV-D68 檢出率為 7.7%（10 名孩童及 15 名成人）；3 名 2–10 歲孩童因肺炎及阻塞性支氣管炎住院，皆無 AFP 症狀[23]。
6. 荷蘭於 2010 年發生 1 起累計 24 例確定病例疫情後，於 2010–2013 年秋冬期間持續流行，2014 年疫情則提前至第 28 週起陸續檢出，2011–2014 年累計 27 例，多數為 20 歲以下孩童，輕重症皆有，但無 AFP 症狀[24]。
7. 義大利米蘭分析 2014 年 6–12 月 176 名因社區型肺炎住院孩童檢體，EV-D68 檢出率為 2.3%，皆於 10 月檢出，其中 1 名 12 歲具粒線體腦肌症候群病史女童，於住院後 12 天併發細菌感染及腦部病變後死亡[25]
8. 瑞典分析 2014 年 7–10 月 30 名腸病毒或鼻病毒陽性孩童（0–9 歲）檢體，EV-D68 檢出率為 23%，病例以呼吸道症狀為主，皆已痊癒[26]。

(三) 亞洲地區

中國大陸、菲律賓及泰國等三國之急性呼吸道感染孩童 EV-D68 檢出率約 0.4–2.6% 不等。中國大陸分析 2009–2012 年 1,565 名急性呼吸道感染孩童（1 個月–14 歲）檢體，EV-D68 檢出率為 0.4%，且為腸病毒主要檢出型別，占有型別 17.1%；在成人（17–96 歲）檢出率則為 0.3%（2/585）[27]。另 2014 年 8–11 月北京市透過呼吸道病毒監測體系，檢驗 1,478 件呼吸道檢體，僅 1 名 5 歲女童檢出 EV-D68[28]。菲律賓於 2008 年 10 月至 2009 年 3 月曾出現 EV-D68 疫情，經分析 816 名住院孩童呼吸道檢體，EV-D68 檢出率為 2.6%，另於 2012 年 9 月至 2014 年 2 月分析 1,840 名嚴重呼吸道感染住院孩童，EV-D68 檢出率為 1.1%，皆無 AFP 症狀[17]。泰國曾自 2010 年起疫情上升至 2011 年達到高峰，主要發生於該國雨季期間（6–9 月），經回溯分析 2006–2011 年 1,810 名呼吸道感染孩童檢體，EV-D68 檢出率為 1.4%，5 歲以上孩童占 6 成，合併其他病毒感染占近 3 成並以 H1N1 為主，住院率為 36%，皆無神經症狀[29]。

三、EV-D68 病毒特性描述

(一) 美洲地區

美國分析 2012–2014 年間加州及科羅拉多州 25 名（2/3 病例發生於 2014 年疫情流行期間）AFM 病例呼吸道檢體，EV-D68 檢出率為 48%，另發現感染 EV-D68 與 AFM 症狀之因果關係及病毒致病特性包括[8]：

1. 兩起 AFM 群聚事件個案皆檢出 EV-D68，表示 EV-D68 與 AFM 可能具有因果關係。
2. 一名孩童 AFM 病例在出現呼吸道症狀逾一週後，仍可於其血液及糞便檢體中檢出 EV-D68 病毒，推測病毒血症期較長及全身性感染之情形，類似小兒麻痺病毒感染，加速出現神經症狀。

3. AFM 病例之腦脊髓液檢體，皆無 EV-D68 外之其他致神經性病原體，表示無合併感染或發現其他致病原。
4. 一起家庭群聚感染事件中，一名孩童出現上呼吸道感染症及 AFM 症狀，而另一名僅上呼吸道感染，兩名孩童感染病毒基因相同，表示 EV-D68 致病機轉及罹病嚴重度，受易感宿主自體免疫力及環境因子等影響。
5. 美國自 1962 年首次檢出 EV-D68 後，該病毒演化為三大品系(Clade A、B、C)，該國 2014 年主要流行株為 B1 品系，經演化樹分析推測該流行株早在 4.5 年前已出現，此與美國分別於 2011 年 12 月及 2012 年 11 月檢出 EV-D68 感染者，併發 AFM 症狀之發病時序相近[7]。另該流行株之聚合蛋白(polyprotein)基因多型性(polymorphisms)與 poliovirus 及 EV-D70 具同源性，推測可能與中樞神經組織毒性相關，但仍需進行組織病理學相關研究確認。
6. AFM 病例中，未檢出 EV-D68 病毒者，其發病至採檢間隔日期顯著較檢出者晚 7 日($P = 0.012$)，推測延遲採檢可能與 EV-D68 未檢出相關。

(二) 歐洲地區

法國 EV-D68 併發 AFM 病例之病毒序列分析顯示與美國 2014 年流行株相似[19]。其他歐洲國家如德國、丹麥、英國、義大利檢出 EV-D68 序列分析結果均與美國、法國、荷蘭 2014 年流行株相似性高，甚至曾造成德國當地低度流行[20,22,23,25]。另荷蘭於 2012–2014 年部分分離株與美國株同屬 3 種次分支(sublineages)[24]。挪威具有 3 種分離株，皆與 2014 年法國及 2009–2014 年荷蘭、西班牙、義大利分離株相似[21]；瑞典具有 2 種分離株，主要與美國株相似屬 B 品系，另一分離株則屬 A 品系[26]。

(三) 亞洲地區

2014 年中國大陸北京市 EV-D68 序列分析顯示與美國 2014 年流行株相似[27]。菲律賓於 2013 年 5 月以前分離株與美國株近似，但非美國 2014 年流行株演化來源，2013 年 10 月以後形成新型次分支，推測 EV-D68 已於該國社區間流行[17]。另美國密蘇里州 2014 年重症孩童之 EV-D68 序列分析顯示，與 2011 年泰國分離株高度相似，經泰方調查分離株來源為 3 名 7–24 個月大孩童，皆因嚴重呼吸道症狀住院治療，無 AFP 症狀[29–30]，泰國流行株已於 1970 年代演化為多種次分支[31]。

四、其他國家或地區風險評估結果

(一) 歐盟(ECDC)

歐美地區 EV-D68 皆非屬法定傳染病，亦非實驗室常規檢驗之呼吸道病毒，推測美國於 2014 年 EV-D68 病例數據增部分原因與加強通報及檢驗有關。歐盟國家現行通報及實驗室診斷機制，尚無發現異常增加趨勢，且因無常規檢測 EV-D68，故評估歐盟國家檢出 EV-D68 可能性屬低度風險。另歐洲地區多國曾有 EV-D68 檢出紀錄，推測 EV-D68 已廣泛流行，

且於法國、英國、挪威已發現 AFM 病例，故評估歐盟國家出現 EV-D68 感染重症病例屬於中度風險[15]。

(二) 英國(PHE)

英國評估因 EV-D68 感染出現不明原因嚴重呼吸道感染或神經症狀之病例及群聚事件可能性，分別屬於極低度風險及低度風險。EV-D68 已於該國社區間流行，但無法以現行監測體系評估之可能性屬中度風險；公衛體系無法有效檢出 EV-D68 之可能性，屬極低度風險。經由呼吸道感染症狀監測結果，推測社區 EV-D68 感染率低，與無常規進行 EV-D68 分型檢驗有關，然而該國 2014 年病例數上升可能與加強監測或發生率升高有關[20]。

五、我國現況與風險評估

(一) 我國現況

我國對於 EV-D68 感染監視，係透過腸病毒感染併發重症、急性無力肢體麻痺病例通報、社區流感病毒及腸病毒實驗室監測、類流感及上呼吸道感染與腸病毒群聚通報、不明原因肺炎等監視體系，迄今尚無發現 EV-D68 群聚事件或併發 AFM 症狀個案。

疾病管制署研檢中心就社區腸病毒陽性檢體進行分型檢驗，2007–2015 年 6 月共檢出 65 株 EV-D68，病例年齡以 5 歲以下孩童最高，症狀則以發燒、咳嗽、流鼻水、喉嚨痛等呼吸道感染輕症為主；另於 2010 年起針對不明原因肺炎病例進行腸病毒檢驗，於該年檢出 2 名 EV-D68 感染個案，年齡為 66 及 73 歲，症狀較嚴重呈肺炎情形，但皆無肢體麻痺等神經症狀。

我國將 2007–2015 年分離之 29 株病毒株定序結果，與美國已公布 7 株分離株比較，其中 14 株（2014 年 8 例）雖與美國 2014 年流行株皆屬 Cluster1 分群，但次分型具有差異，另外 15 株則屬 Cluster3 分群。我國 EV-D68 Cluster1 檢出月份以 7–9 月為主，Cluster3 則分布全年，無月份集中趨勢。囿於美國可供分析之序列數有限，我國與美國病毒株差異程度，需持續追蹤及分析。

(二) 我國風險評估結果

依據現有資訊顯示，我國 2007 年起之社區監測已檢出 EV-D68，顯示 EV-D68 已於我國社區間流行，推測可能有一定程度感染人口。但國內實驗室未常規進行 EV-D68 免疫螢光分析(immunofluorescence assay, IFA) 檢驗，無法確切估計國人 EV-D68 群體免疫力及檢出率，加上現行 AFP 通報個案並無採檢呼吸道檢體，無法得知神經症狀個案感染 EV-D68 情形，評估國人感染及於國內流行 EV-D68 可能性屬中度風險（表一）。

國內經社區監測系統檢出之 EV-D68 個案以呼吸道輕症為主，推測 EV-D68 個案多以呼吸道症狀表現，出現手足口症及疱疹性咽峽炎症狀情

形較少，目前尚無有效預防 EV-D68 之疫苗或用以治療之抗病毒藥劑，但其防治與治療方式與其他腸病毒相似，防治政策亦無明顯不同，在我國已具備腸病毒重症防治經驗下，整體而言，現階段 EV-D68 疫情對我國造成之衝擊屬低至中度風險。綜合評估 EV-D68 疫情對我國感染機率及衝擊屬低至中度風險（表二）。

表一、EV-D68 對我國感染機率風險評估

感染機率評估項目	證據	結果：中度風險
國人感染風險	1. 我國 2007–2015 年 6 月檢出 67 株 EV-D68，多自社區採檢，推測社區已出現感染病例 2. 我國與歐美往來頻繁程度，預期國人具感染風險	中度風險
國內流行的可能性	1. 國內檢出 EV-D68 約 7 成自呼吸道感染，推論社區已有流行紀錄，惟未見大規模流行 2. 國人 EV-D68 群體免疫力及檢出率雖未明，推測可能有一定程度感染人口 3. 具 EV-D68 檢驗能力機構有限，監測敏感性恐不足	中度風險

表二、EV-D68 對我國衝擊風險評估

衝擊評估項目	證據	結果：低 – 中度風險
疾病嚴重性	1. 美國流行株之病毒毒性及致重症機轉尚未明 2. 我國流行株次分型與美國不同，國人對美國株是否具交叉保護力不明 3. 孩童等高風險族群具疾病嚴重度衝擊	中度風險
治療與控制	1. 目前尚無 EV-D68 疫苗或抗病毒藥劑，如出現重症個案，則具一定程度衝擊，惟出現重症個案機率低 2. 對多數感染者可採支持治療，衝擊性低	低度風險
防治政策	1. 傳播途徑應與其他腸病毒相似，防治政策無不同 2. 國內具有腸病毒重症防治經驗，著重加強宣導與手足口病等症狀不同之處	低度風險

結論

我國曾檢出 EV-D68 病例，顯示 EV-D68 已於社區中流行，加以國人赴歐美地區往來頻繁，推測於腸病毒流行期，我國具出現 EV-D68 零星病例甚至群聚事件可能性，惟出現嚴重呼吸道感染及 AFM 之風險低，但仍需注意孩童、免疫力不良、氣喘病史等重症高風險族群感染。為加強國內對於 EV-D68 感染監測，自本(2015)年 6 月中旬起，針對神經症狀重症個案之監測機制，實施 AFP 通報個案增加採集呼吸道檢體，並進行 EV-D68 病毒檢測。如發生大規模疫情，建議備製 EV-D68 抗血清，以供各病毒性感染症合約實驗室進行免疫螢光分析(IFA)使用，及建立 EV-D68 之 RT-PCR 檢驗技術，以提升檢驗時效；另將持續加強收集美國今年 EV-D68 流行季趨勢，以更新 EV-D68 對我國影響衝擊。

建議加強臨床醫師及公衛人員警覺性，當醫師診治不明原因嚴重急性呼吸道感染或具肢體麻痺等神經症狀病患，應盡速進行呼吸道檢體採檢送驗，如其檢體檢出腸病毒時，須考量 EV-D68 感染可能性，另衛生單位若發現疑似不明原因嚴重急性呼吸道感染或神經症狀群聚事件，須考量 EV-D68 群聚感染，並落實加強宣導手部衛生、避免接觸發病病人及環境清潔等衛教工作。

誌謝

感謝疾病管制署研究檢驗中心吳和生主任、黃元品技士及急性傳染病組蕭惠心副研究員提供國內 EV-D68 檢驗資訊，及疫情中心葉芝廷技士及葉倪君科員提供疫情相關資訊，一併致謝。

參考文獻

1. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, et al. Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash.* 2006;DC 2002(55):1-20.
2. Owens, B. Rare enterovirus continues to circulate in North America. *Lancet.*2014; 384(1250).
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68--Asia, Europe, and United States, 2008-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(38):1301-4.
4. Operational guidance on rapid risk assessment methodology - Publications -European Centre for Disease Prevention and Control.2011. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?ID=463&List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90
5. Rapid risk assessment of acute public health events. *Global Alert and Response, World health Organization.* 2012. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/HSE_GAR_ARO_2012_1/en/
6. Summary of Findings: Investigation of acute flaccid myelitis in U.S. children, 2014-15. NCIRD, CDC, USA. Available at: <http://www.cdc.gov/ncird/investigation/viral/2014-15/investigation.html>
7. Kreuter, JD et al. A fatal central nervous system enterovirus 68 infection. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135:793-6.
8. Greninger AL, Greninger AL, Naccache SN, et al. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012-14): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015. doi:10.1016/S1473-3099 (15)70093-9

9. Norder H, Magnius L. Can sequence data predict enterovirus D68 infection outcome? *Lancet Infect Dis*. 2015. doi:10.1016/S1473-3099(15)70107-6
10. Booth TF, Grudeski E, McDermid A. National surveillance for non-polio enteroviruses in Canada: Why is it important? *Canada Communicable Disease*. 2015;41:S-1. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/dr-rm41s-1/review-revue-eng.php>
11. National Collaborating Centre for Infectious Diseases (NCCID). Enterovirus D-68, Canada. Available at: <http://www.nccid.ca/disease-debrief-ev-d68>
12. Canada Communicable Disease Report (CCDR): Enterovirus D-68, Canada. Public Health Agency of Canada. 2015; 41: S-1. Available at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/dr-rm41s-1/assets/pdf/15vol41s-1-eng.pdf>
13. Alberta Health Services, Canada. Enterovirus D-68. Available at: <http://www.albertahealthservices.ca/10418.asp>
14. British Columbia Centre for Disease Control (BCCDC). Emerging Respiratory Virus bulletin: MERS-CoV, Influenza A(H7N9) and A(H3N2)v, and Enterovirus D68. Available at: http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/277C249A-F522-4A61-83EA-5C3BAC430B6F/0/Full_ERVUpdate20141105.pdf
15. Rapid risk assessment-Enterovirus 68 detected in the USA, Canada and Europe, Second update, 25 Nov 2014, ECDC: Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Enterovirus-68-detected-in-the-USA-Canada-Europe-second-update-25-November-2014.pdf>
16. Xiang Z, Gonzalez R, Wang Z, et al. Coxsackievirus A21, Enterovirus 68, and Acute Respiratory Tract Infection, China. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18:821-4.
17. Furuse Y, Chaimongkol N, Okamoto M, et al. Molecular epidemiology of enterovirus d68 from 2013 to 2014 in Philippines. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 1015-8 .
18. Torres JP, Farfan MJ, Izquierdo G, et al. Enterovirus D68 infection, Chile, Spring 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21:728-9.
19. Lang M, Mirand A, Savy N, et al. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Eurosurveillance*. 2014;19(20952).
20. Enterovirus D-68: risk assessment - Publications - GOV.UK. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/enterovirus-d-68-risk-assessment>
21. Pfeiffer HC, Bragstad K, Skram MK, et al. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, autumn 2014. *Eurosurveillance*. 2015; 20(21062).
22. Midgley SE, Christiansen CB, Poulsen MW, et al. Emergence of enterovirus D68 in Denmark, June 2014 to February 2015. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2015; 20.

23. Reiche J, Böttcher S, Diedrich S, et al. Low-level Circulation of Enterovirus D68–Associated Acute Respiratory Infections, Germany, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21: 837–41.
24. Meijer A, Benschop K, Donker G, et al. Continued seasonal circulation of enterovirus D68 in the Netherlands, 2011–2014. *Eurosurveillance*. 2014;19 (20935).
25. Esposito S, Zampiero A, Ruggiero L, et al. Enterovirus D68-associated community-acquired pneumonia in children living in Milan, Italy. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2015;68:94–6.
26. Dyrdak R, Rotzén-Östlund M, Samuelson A, et al. Coexistence of two clades of enterovirus D68 in pediatric Swedish patients in the summer and fall of 2014. *Infect Dis Lond Engl*. 2015;1–5. doi:10.3109/23744235.2015.1047402
27. Lu QB, Wo Y, Wang HY, et al. Detection of enterovirus 68 as one of the commonest types of enterovirus found in patients with acute respiratory tract infection in China. *J Med Microbiol*. 2014;63:408–14.
28. Zhang T, Ren L, Luo M, et al. Enterovirus D68–Associated Severe Pneumonia, China, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:916–8.
29. Linsuwanon P, Puenpa J, Suwannakarn K, et al. Molecular epidemiology and evolution of human enterovirus serotype 68 in Thailand, 2006–2011. *PloS One*; 2012;7 (e35190).
30. Wylie KM, Wylie TN, Orvedahl A, et al. Genome sequence of enterovirus D68 from St. Louis, Missouri, USA. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21:184–6.
31. Vongpunsawad S, Prachayangprecha S, Chansaenroj J, et al. Genome sequence of enterovirus D68 and clinical disease, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2015;21: 384.