



# Mycoplasma pneumoniae-infectie Richtlijn

Eaton-agent

walking pneumonia

primaire atypische pneumonie

## Samenvatting

**Verwekker:** bacterie *Mycoplasma pneumoniae*

**Besmettingsweg:** aerogeen, direct contact

**Incubatieperiode:** 2 tot 3 weken

**Besmettelijke periode:** onbekend, waarschijnlijk minder dan 20 dagen

**Maatregelen:** meldingsplicht artikel 26 bij meerdere gevallen in een instelling

**Symptomen:** Een deel verloopt asymptomatisch. Geleidelijk ontstaan van mild, griepachtig ziektebeeld, (niet-productief) hoesten en malaise; minder vaak een pharyngitis, tracheobronchitis of longontsteking

## Versiebeheer

De richtlijn is geactualiseerd onder leiding van dhr. Edwin Slok, arts (RIVM-LCI). Een conceptversie van deze richtlijn is commentariseerd door dr. Wim van der Hoek (RIVM-EPI) en prof. dr. Joost Wiersinga (AMC/UvA).

Vastgesteld LOI: april 2019.

## Wat is er gewijzigd?

Nieuw en anders in deze richtlijn ten opzichte van de oude richtlijn:

- De gehele tekst is gecontroleerd op actualiteit.
- De literatuur is geactualiseerd.
- De incubatieperiode is aangepast van '6-32 dagen, meestal 2 tot 3 weken' naar 'meestal 2 tot 3 weken' (Foy 1966, Bennett 2014).
- Bij de paragraaf ziekteverschijnselen zijn de ziekteduur en de extrapulmonale manifestaties toegevoegd o.b.v. huidige literatuur (Canavan 2015, Narita 2016).
- Bij de paragraaf profylaxe en behandeling is de behandeling en verwijzing naar de SWAB-richtlijn toegevoegd.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

*Mycoplasma pneumoniae* behoort tot de *Mycoplasma*-soorten van de orde *Mycoplasmatales* (klasse Mollicutes = zachte huid) waarvan er dertien bij mensen zijn geïsoleerd en vier het meest voorkomen: *M. genitalum*, *M. homininis*, *Ureaplasma urealyticum* en *M. pneumoniae*. *Mycoplasmata* behoren tot de kleinste vrij levende bacteriën ( $\pm 0,1-0,2 \mu\text{m}$  bij  $1,0-2,0 \mu\text{m}$ ). Ze hebben geen celwand, maar alleen een vervormbaar plasmamembraan waardoor gramkleuring en behandeling met  $\beta$ -lactam-antibiotica niet mogelijk is (Razin 2010, Holzman 2014). Op moleculaire gronden kunnen twee subtypen *M. pneumoniae* worden onderscheiden, subtype 1 en 2, maar hiertussen bestaan geen klinische verschillen (Spuesens 2016).

## Pathogenese

*Mycoplasmata* koloniseren slijmvliezen van de luchtwegen en de tractus urogenitalis. De flesvormige cellen van *M. pneumoniae* hebben een 'terminal tip structure' die verantwoordelijk is voor hechting aan celmembranen. De bacterie kan leukocyten en macrofagen binnendringen. Het is niet duidelijk of er intracellulaire vermenigvuldiging plaatsvindt.

Bij infectie van de trachea, bronchiolen en peribronchiale weefsels treft men purulent exsudaat in de luchtwegen aan, bestaande uit vooral polymorfnucleaire leukocyten. Er is infiltratie van de wand van bronchiën en bronchiolen met monocyten, vooral plasmacellen. Als gevolg van de infectie is er verlies van ciliën en complete desquamatie van ciliair luchtwegepitheel (Meyer Sauter 2014, He 2016). Weefschade ontstaat door direct cytopathisch effect van *M. pneumoniae* door bijvoorbeeld toxineproductie, maar mogelijk ook door een overmatige, gedysreguleerde immuunrespons.

## Incubatieperiode

2-3 weken (Foy 1966, Bennett 2014)

## Ziekteverschijnselen

Naar schatting 20% van de infecties verloopt asymptomatisch, bij kinderen jonger dan 5 jaar is dit percentage hoger (Clyde 1993, Spuesens 2013). Longontsteking door *M. pneumoniae* kan klinisch bij kinderen en adolescenten niet onderscheiden worden van andere 'community-acquired pneumonia' (CAP) (Wang 2012). De belangrijkste presentaties van *M. pneumoniae* zijn (bovenste, maar ook onderste) luchtweginfecties waaronder symptomen als tonsillitis, rinitis, bronchiolitis en atypische pneumonie. De infectie veroorzaakt meestal een mild, griepachtig ziektebeeld, waarbij (niet-productief) hoesten en malaise op de voorgrond staan en in mindere mate koorts, hoofdpijn en spierpijn. De symptomen ontstaan meestal geleidelijk, in meerdere dagen tot een week, in tegenstelling tot het acute beeld bij andere respiratoire infecties zoals influenza (Clyde 1993). De ziekte gaat over het algemeen vanzelf over. Afhankelijk van de leeftijd ontstaat bij 5-10% van de patiënten een tracheobronchitis of pneumonie. Kinderen jonger dan 5 jaar presenteren zich veelal met een piepende ademhaling en neusverkoudheid, zelden resulterend in een pneumonie, terwijl bij oudere kinderen vaker een bronchopneumonie ontwikkelt. Bij ouderen staat juist een persisterende hoest vaak op de voorgrond (Kawakami 2018).

De ziekte duurt uit teen van een paar dagen tot meer dan een maand. De pneumonie verloopt meestal mild ('walking pneumonia'). Slechts bij 2% van de patiënten vindt ziekenhuisopname plaats (Verenigde Staten), maar een ernstig en ook fataal beloop (zeer zeldzaam) is mogelijk (Foy 1979, Wang 2012).

Extrapulmonaire manifestaties naar alle organen zijn beschreven, waarbij de neurologische en dermatologische verschijnselen het meest frequent voorkomen en meestal van voorbijgaande aard zijn (onder andere maculopapulaire erupties, erythema nodosum, urticaria, myositis, stevens-johnsonsyndroom en erythema multiforme) (Canavan 2015). Neurologische manifestaties kunnen bestaan uit aseptische meningo-encefalitis, myelitis transversa, guillain-barrésyndroom. De neurologische manifestaties zijn te onderscheiden in vroege (d.w.z. ontstaan tijdens een luchtweginfectie in de eerste 5-7 dagen) en in late (ontstaan ongeveer 14 dagen na de primaire luchtweginfectie) manifestaties. Bij de vroege manifestaties is er sprake van een bacteriëmie met daarna een direct effect op de hersenen. De late manifestaties zijn antistofgemedieerd.

Ook renale, ophthalmologische, musculoskeletale (polyarthritis), haematologische (haemolytische anemie), cardiovasculaire (myocarditis, pericarditis) of gastro-enterale (hepatitis, pancreatitis) manifestaties zijn beschreven (Narita 2016).

## Natuurlijke immuniteit

Primaire infectie met *M. pneumoniae* beschermt niet tegen een volgende infectie (Foy 1977, Holzman 2014). Een tweede infectie kan ernstiger verlopen (Fernald 1975, Parrott 2016). De duur van de eventuele beschermende immuniteit is onduidelijk en is wel in verband gebracht met humorale antistoffen die tot langer dan een jaar aanwezig blijven.

## Reservoir

De mens.

## Besmettingsweg

### Direct

Door direct contact met een gezonde drager of persoon die zich in de convalescentiefase bevindt van een acute infectie (Razin 2010).

### Indirect

Het is niet duidelijk in hoeverre indirecte overdracht door besmette voorwerpen een rol speelt.

### Aerogeen

Via druppelkernen vanuit de neus-keelholte (hoesten).

## Besmettelijke periode

Onbekend. Waarschijnlijk minder dan 20 dagen. Behandeling leidt niet tot eradicatie uit de luchtwegen, waar *M. pneumoniae* tot 13 weken aanwezig kan blijven. Er is een aantal keren beschreven dat de bacterie een week vóór de eerste symptomen werd geïsoleerd uit de keel. Ook asymptomatische dragerschap komt voor, in hoeverre dit bijdraagt aan overdracht is onbekend (Spuesens 2013). De huidige tests voor *M. pneumoniae* kunnen nog geen onderscheid maken tussen asymptomatische dragerschap en een symptomatische infectie (Spuesens 2013, De Groot 2017).

## Besmettelijkheid

Relatief intensief contact lijkt noodzakelijk voor overdracht. Kinderen vormen waarschijnlijk een belangrijk reservoir voor *M. pneumoniae* (Dorigo-Zetsma 2001, Parrott 2016, De Groot 2017). De ziekte wordt meestal in gezinnen geïntroduceerd door een jong kind. De infectieuze dosis bedraagt minder dan 100 KVE (Kolonie Vormende Eenheden of kiemgetal, betreft het aantal bacteriekiemen dat in of op een product zit) (Waites 2017).

## Diagnostiek

*Het hoofdstuk Diagnostiek wordt momenteel herzien door de NVMM. Later dit jaar wordt onderstaande tekst aangepast naar de meest recente versie.*

### Microbiologische diagnostiek

#### Directe diagnostiek

De PCR op keeluitstrijk of sputum is een goede bepaling voor het vroegtijdig vaststellen van een *M. pneumoniae*-infectie. Het is een goed gevalideerde test (Dorigo-Zetsma 1999). Bij een uitbraak is de PCR op een keelwat een goed diagnostisch middel met een zeer lage belasting voor patiënten. Wel moet hierbij rekening worden gehouden met de mogelijkheid van asymptomatisch dragerschap (De Jonge 2014).

#### Indirecte diagnostiek

De meest gebruikte serologische test is de complementbindingsreactie (CBR). De waarde van de uitslag van de test is afhankelijk van het verkrijgen van een eerste bloedmonster kort na de 1e ziektedag en een tweede bloedmonster na ten minste 10 dagen. Kruisreactiviteit met onder andere plantenlipiden en menselijk hersenweefsel is aangetoond. Daarnaast wordt vaak gebruikgemaakt van een commerciële microparticle agglutinatie test (MAG), die voornamelijk IgM-antistoffen aantoonst met een redelijke specificiteit. IgM-antistoffen kunnen ook met commerciële immunofluorescentietesten worden aangetoond. Inmiddels zijn er ook diverse commerciële ELISA's op de markt voor het aantonen van antistoffen tegen *M. pneumoniae*. Acutefaseserologie van IgG en IgM bij gezonde kinderen is weinig specifiek en sensitief, door de hoge prevalentie van *M.pneumoniae*-specifieke IgM en IgG bij gezonde kinderen (20-50%) (Spuesens 2013).

Kweken is arbeidsintensief en stelt specifieke eisen aan kweekmedium en personeel. De trage groei en relatieve ongevoeligheid maakt deze methode ongeschikt voor routinediagnostiek. Als alternatief voor de kweek is een directe antigeentest ontwikkeld, een enzyme immuno assay (EIA) die gebruikmaakt van monoclonale antilichamen tegen *M. pneumoniae*-eiwitten.

### Typering voor bron- en contactonderzoek

Niet van toepassing.

### Niet-microbiologische diagnostiek

Radiologische diagnostiek om *Mycoplasma pneumoniae* te onderscheiden van andere infecties is moeilijk, scoringsmethoden zijn in ontwikkeling (Saraya 2017).

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Epidemieën komen regelmatig voor bij jongvolwassenen en in gesloten gemeenschappen zoals bij rekruten, op internaten, zomerkampen en bij instellingen voor (verstandelijk) gehandicapten (Dorigo-Zetsma 1999). Epidemieën in gesloten gemeenschappen hebben een hoge attack rate variërend van 5 tot meer dan 50 per 1000 personen per jaar bij militairen tot 1-3 per 1000 personen per jaar bij burgers.

De hoogste attack rates zijn beschreven bij 5- tot 20-jarigen. De infectie verloopt overwegend asymptomatisch of mild bij kinderen jonger dan 5 jaar, maar kan in epidemische perioden juist bij deze leeftijdsgroep tot een ernstiger pneumonie leiden (Inchley 2017).

## Verhoogde kans op ernstig beloop

- Ouderen (? 65 jaar);
- Immungecompromitteerden, zoals mensen met een (functionele) asplenie, immuun-suppressie of -deficiëntie, vooral bij verminderde humorale immuniteit (hypogammaglobulinaemie), chronisch steroïdengebruik, chemotherapie;
- Mensen met chronische longaandoeningen (bijvoorbeeld astma, COPD, cystische fibrose) en rokers;
- Mensen met het syndroom van Down;
- Mensen met sikkelcelanemie (Waites 2017).

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

Wereldwijd. In een gematigd klimaat komen *M. pneumoniae*-infecties het hele jaar voor, in absolute aantallen het meest in de winter. In de zomer heeft *Mycoplasma* relatief een groter aandeel in het totaal aan luchtweginfecties. Epidemische verheffingen komen elke 4 à 7 jaar voor en reflecteren mogelijk verschuivingen in groepsimmuniteit aangezien de algemene populatie over de tijd heen aan verschillende subtypen *M. pneumoniae* wordt blootgesteld (Lind 1997). De meest recente epidemie in Europa was rond 2011 (Chalker 2012, Lenglet 2012). Met een gerapporteerde piekincidentie in Schotland in de algemene bevolking van 14,2 per 100.000 (Gadsby 2012). Naast *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* behoort *Mycoplasma* tot de meest voorkomende bacteriële verwekkers van milde community-acquired pneumonia (CAP).

### Voorkomen in Nederland

Er zijn maar weinig gegevens over *M. pneumoniae* in de eerstelijns populatie voorhanden. In huisartspraktijken in de regio Leiden waren *M. pneumoniae* en *H. influenzae* de meest voorkomende bacteriële verwekkers van lageluchtweginfecties (Graffelman 2004). In een recente studie in de eerste lijn, in 11 Europese landen waaronder Nederland, werden *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae* in ongeveer gelijke mate aangetoond bij patiënten met lageluchtweginfecties (Ieven 2018). Ook in Nederlandse studies in de tweede lijn is *M. pneumoniae* een van de belangrijkste bacteriële verwekkers van CAP (Van Gageldonk-Lafeber 2013, Vestjens 2017). Het absolute aantal gerapporteerde positieve *Mycoplasma pneumoniae*-testen in Nederland bedroeg over de jaren 2013-2017 gemiddeld 459 per jaar (spreiding 325-608) (Reukers 2018).

## Preventie

### Immunisatie

#### Actieve immunisatie

Een vaccin is (nog) niet beschikbaar, onderzoek hiernaar vindt nog plaats (Linchevski 2009,

Dumke 2016).

## **Algemene preventieve maatregelen**

In de thuissituatie zijn geen maatregelen nodig.

Een goede hoesthygiëne beperkt de kans op overdracht. Strikte naleving van hygiënemaatregelen is waarschijnlijk de belangrijkste vorm van preventie. In instellingen en in gesloten gemeenschappen is de kans op een epidemie verhoogd.

## **Reiniging, desinfectie en sterilisatie**

Door het ontbreken van een celwand is de bacterie vrij kwetsbaar. Standaard reiniging en desinfectie zijn voldoende. Zie de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

*Mycoplasma pneumoniae*-infectie is geen meldingsplichtige ziekte.

Als zich in een instelling één of meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij de ziekteverwekker uit dit protocol voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van artikel 26 van de Wet publieke gezondheid.

### **Inschakelen van andere instanties**

Geen.

### **Bronopsporing**

Geen.

### **Contactonderzoek**

Geen.

## **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Bij meerdere gevallen van *M. pneumoniae* in een gesloten gemeenschap is het beleid gericht op het voorkomen van verdere uitbreiding. Onderstaande maatregelen dragen significant bij aan het voorkomen van secundaire gevallen (De Jonge 2014).

- Actieve surveillance (bezoek aan arts en nadere diagnostiek ? X-thorax, PCR en serologie ? bij hoesten en koorts of spierpijn, nieuwe zieken laten bijhouden door één verantwoordelijke, informeren familie en personeel, bij ziekte contact laten opnemen);
- het voorkomen van druppeloverdracht en directe overdracht (verscherpte hygiëne, handenwassen, ventilatie);
- cohortverpleging (verpleegkundige op vaste groep);
- isolatie.

## **Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau**

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

# Profylaxe & Behandeling

## Profylaxe

Medicamenteuze profylaxe met azitromycine (gedurende 5 dagen, 500 mg op dag 1 en 250 mg op dag 2-5) is te overwegen bij personen:

- met een verhoogd risico op een ernstig beloop;
- woonachtig in instellingen (De Jonge 2014).

## Behandeling

Zie voor uitgebreide informatie over de behandeling, inclusief kinderdosering, de richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (Wiersinga 2018).

[Doxycycline](#) iv oplaaddosis 200mg, 100mg 1dd 14 dagen, of

[doxycycline](#) po oplaaddosis 200mg, 100mg 1dd 14 dagen, of

[claritromycine](#) po 500mg 2dd 14 dagen, of

[azitromycine](#) po 500mg 1dd 3 dagen.

## Historie

In 1938 beschreef Reimann zeven patiënten met een ongewone vorm van tracheobronchopneumonie en ernstige constitutionele symptomen waarbij het klinische beeld verschilde van andere pulmonale ziektes (Reimann 1984). In 1944 beschreven Eaton en zijn collega's een agens dat in staat was een bacteriefilter te passeren en dat een pneumonie kon veroorzaken bij knaagdieren, waarbij werd gedacht aan een virus (Eaton 1944). Het micro-organisme kon onschadelijk worden gemaakt met serum van patiënten die een 'primaire atypische pneumonie' (PAP) hadden doorgemaakt (Eaton 1942, Eaton 1944). Kort na 1960 ontdekten onderzoekers dat het veel overeenkomsten vertoonde met het organisme dat pneumonie veroorzaakt bij vee en kweekten *Mycoplasma pneumoniae* op een celvrij medium (Chanock 1962, Saraya 2016).

## Literatuur

- Mycoplasma pneumoniae, pp. 469-471. In: Heymann, DL. Control of communicable diseases manual. 20th ed., APHA press, 2015.
- Bennett, J. E., R. Dolin and M. J. Blaser (2014). Ch. 184 Baum SG. Mycoplasma pneumoniae and atypical pneumoniae. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, Elsevier Health Sciences.
- Bradley, J. S., C. L. Byington, S. S. Shah, B. Alverson, E. R. Carter, C. Harrison, S. L. Kaplan, S. E. Mace, G. H. McCracken, Jr., M. R. Moore, S. D. St Peter, J. A. Stockwell and J. T. Swanson (2011). "The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America." Clin Infect Dis 53(7): e25-76.
- Canavan, T. N., E. F. Mathes, I. Frieden and K. Shinkai (2015). "Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review." J Am Acad Dermatol 72(2): 239-245.
- Chalker, V., T. Stocki, D. Litt, A. Bermingham, J. Watson, D. Fleming and T. Harrison (2012). "Increased detection of Mycoplasma pneumoniae infection in children in England and Wales, October 2011 to January 2012." Euro Surveill 17(6).

- Chanock, R. M., L. Hayflick and M. F. Barile (1962). "Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO." *Proc Natl Acad Sci U S A* 48: 41-49.
- Clyde, W. A., Jr. (1993). "Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections." *Clin Infect Dis* 17 Suppl 1: S32-36.
- de Groot, R. C. A., P. M. Meyer Sauter, W. W. J. Unger and A. M. C. van Rossum (2017). "Things that could be *Mycoplasma pneumoniae*." *J Infect* 74 Suppl 1: S95-s100.
- de Jonge, H. C., I. van der Meer, A. T. A. Tjon, E. I. van der Zon-van Welzenis, C. F. van der Donk and O. Pontesilli (2014). "[An outbreak of respiratory tract infections in an institution: combating *Mycoplasma pneumoniae* in mentally disabled persons]." *Ned Tijdschr Geneesk* 158: A7888.
- Dorigo-Zetsma, J. W., M. de Wit, J. S. Szabo and P. M. Schneeberger (1999). "[Epidemic of respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in an institute for mentally disabled, investigated with polymerase chain reaction of a throat swab specimen]." *Ned Tijdschr Geneesk* 143(24): 1261-1265.
- Dorigo-Zetsma, J. W., B. Wilbrink, H. van der Nat, A. I. Bartelds, M. L. Heijnen and J. Dankert (2001). "Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs." *J Infect Dis* 183(4): 675-678.
- Dorigo-Zetsma, J. W., S. A. Zaat, P. M. Wertheim-van Dillen, L. Spanjaard, J. Rijntjes, G. van Waveren, J. S. Jensen, A. F. Angulo and J. Dankert (1999). "Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection in children." *J Clin Microbiol* 37(1): 14-17.
- Dumke, R. and E. Jacobs (2016). "Antibody Response to *Mycoplasma pneumoniae*: Protection of Host and Influence on Outbreaks?" *Front Microbiol* 7: 39.
- Eaton, M. D., G. Meiklejohn, W. Vanherick and J. C. Talbot (1942). "An infectious agent from cases of atypical pneumonia apparently transmissible to cotton rats." *Science* 96(2501): 518-519.
- Eaton, M. D., G. Meiklejohn and W. van Herick (1944). "Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters, and chick embryos." *J Exp Med* 79(6): 649-668.
- Fernald, G. W., A. M. Collier and W. A. Clyde, Jr. (1975). "Respiratory infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children." *Pediatrics* 55(3): 327-335.
- Foy, H. M., J. T. Grayston, G. E. Kenny, E. R. Alexander and R. McMahan (1966). "Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families." *Jama* 197(11): 859-866.
- Foy, H. M., G. E. Kenny, M. K. Cooney and I. D. Allan (1979). "Long-term epidemiology of infections with *Mycoplasma pneumoniae*." *J Infect Dis* 139(6): 681-687.
- Foy, H. M., G. E. Kenny, R. Sefi, H. D. Ochs and I. D. Allan (1977). "Second attacks of pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*." *J Infect Dis* 135(4): 673-677.
- Gadsby, N. J., A. J. Reynolds, J. McMenamin, R. N. Gunson, S. McDonagh, P. J. Molyneaux, D. L. Yirrell and K. E. Templeton (2012). "Increased reports of *Mycoplasma pneumoniae* from laboratories in Scotland in 2010 and 2011 - impact of the epidemic in infants." *Euro Surveill* 17(10).
- Gageldonk-Lafeber van, A. B., P. C. Wever, I. M. van der Lubben, C. P. de Jager, A. Meijer, M. C. de Vries, K. Elberse, M. A. van der Sande and W. van der Hoek (2013). "The aetiology of community-acquired pneumonia and implications for patient management." *Neth J Med* 71(8): 418-425.
- Gageldonk-Lafeber van, R. Ch. 6 Other respiratory infections reported in the weekly virological surveillance. In: Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: Winter 2016/2017, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM.



- Graffelman, A. W., A. Knuistingh Neven, S. le Cessie, A. C. Kroes, M. P. Springer and P. J. van den Broek (2004). "Pathogens involved in lower respiratory tract infections in general practice." *Br J Gen Pract* 54(498): 15-19.
- He, J., M. Liu, Z. Ye, T. Tan, X. Liu, X. You, Y. Zeng and Y. Wu (2016). "Insights into the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* (Review)." *Mol Med Rep* 14(5): 4030-4036.
- Holzman, R. S. and M. S. Simberkoff (2014). Ch. 185 *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th revised edition. Elsevier Health Sciences.
- Ieven, M., S. Coenen, K. Loens, C. Lammens, F. Coenjaerts, A. Vanderstraeten, B. Henriques-Normark, D. Crook, K. Huygen, C. C. Butler, T. J. M. Verheij, P. Little, K. Zlateva, A. van Loon, E. C. J. Claas and H. Goossens (2018). "Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries." *Clin Microbiol Infect*.
- Inchley, C. S., A. S. Berg, A. Vahdani Benam, A. K. Kvissel, T. M. Leegaard and B. Nakstad (2017). "Mycoplasma Pneumoniae: A Cross-sectional Population-based Comparison of Disease Severity in Preschool and School-age Children." *Pediatr Infect Dis J* 36(10): 930-936.
- Kawakami, N., H. Namkoong, T. Ohata, S. Sakaguchi, F. Saito and H. Yuki (2018). "Clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in older adults." *Geriatr Gerontol Int* 18(5): 814-816.
- Lenglet, A., Z. Herrador, A. P. Magiorakos, K. Leitmeyer and D. Coulombier (2012). "Surveillance status and recent data for *Mycoplasma pneumoniae* infections in the European Union and European Economic Area, January 2012." *Euro Surveill* 17(5).
- Linchevski, I., E. Klement and R. Nir-Paz (2009). "Mycoplasma pneumoniae vaccine protective efficacy and adverse reactions--Systematic review and meta-analysis." *Vaccine* 27(18): 2437-2446.
- Lind, K., M. W. Benzon, J. S. Jensen and W. A. Clyde, Jr. (1997). "A seroepidemiological study of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Denmark over the 50-year period 1946-1995." *Eur J Epidemiol* 13(5): 581-586.
- Meyer Sauter, P. M., A. M. van Rossum and C. Vink (2014). "Mycoplasma pneumoniae in children: carriage, pathogenesis, and antibiotic resistance." *Curr Opin Infect Dis* 27(3): 220-227.
- Narita, M. (2016). "Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis." *Front Microbiol* 7: 23.
- Parrott, G. L., T. Kinjo and J. Fujita (2016). "A Compendium for *Mycoplasma pneumoniae*." *Front Microbiol* 7: 513.
- Razin, S. (2010). *Mycoplasma*. In: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, p. 1-49. Online ISBN: 9780470688618. Copyright © 2010 John Wiley & Sons, Ltd. All rights reserved. .
- Reimann, H. A. (1984). "Landmark article Dec 24,1938: An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. A disease entity probably caused by a filtrable virus. By Hobart A. Reimann." *Jama* 251(7): 936-944.
- Reukers, D. M. F., L. van Asten, P. S. Brandsema, F. Dijkstra, G. A. Donker, A. B. van Gageldonk-Lafeber, M. Hooiveld, M. M. A. de Lange, S. Marbus, A. C. Teirlinck, A. Meijer and W. van der Hoek (2018). [Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections: Winter 2017/2018](#). Surveillance van griep en andere luchtweginfecties: winter 2017/2018, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).
- Saraya, T. (2016). "The History of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia." *Front Microbiol* 7: 364.
- Saraya, T., T. Watanabe, Y. Tsukahara, K. Ohkuma, H. Ishii, H. Kimura, K. Yan, H. Goto and H. Takizawa (2017). "The Correlation between Chest X-ray Scores and the Clinical Findings in Children and Adults with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia." *Intern Med* 56(21): 2845-2849.

- Spuesens, E. (2016). *Mycoplasma pneumoniae* : Bacterial genetic variation and colonization of the respiratory tract of children Ph.D. thesis, Erasmus University Rotterdam.
- Spuesens, E. B., P. L. Fraaij, E. G. Visser, T. Hoogenboezem, W. C. Hop, L. N. van Adrichem, F. Weber, H. A. Moll, B. Broekman, M. Y. Berger, T. van Rijsoort-Vos, A. van Belkum, M. Schutten, S. D. Pas, A. D. Osterhaus, N. G. Hartwig, C. Vink and A. M. van Rossum (2013). "Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study." *PLoS Med* 10(5): e1001444.
- Vestjens, S. M. T., G. H. J. Wagenvoort, J. C. Grutters, B. Meek, A. F. Aldenkamp, B. J. M. Vlamincx, W. J. W. Bos, G. T. Rijkers and E. M. W. van de Garde (2017). "Changes in pathogens and pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia in The Netherlands." *Vaccine* 35(33): 4112-4118.
- Waites, K. B., L. Xiao, Y. Liu, M. F. Balish and T. P. Atkinson (2017). "*Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond." *Clin Microbiol Rev* 30(3): 747-809.
- Wang, K., P. Gill, R. Perera, A. Thomson, D. Mant and A. Harnden (2012). "Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia." *Cochrane Database Syst Rev* 10: Cd009175.
- Wiersinga, W. J., M. J. Bonten, W. G. Boersma, R. E. Jonkers, R. M. Aleva, B. J. Kullberg, J. A. Schouten, J. E. Degener, E. M. W. van de Garde, T. J. Verheij, A. P. E. Sachs and J. M. Prins (2018). "Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT)." *Neth J Med* 76(1): 4-13.