



Chlamydia pneumoniae Richtlijn

Samenvatting

Verwekker: *Chlamydiaceae* (gramnegatieve bacteriën)

Besmettingsweg: druppelinfectie en/of via handen.

Incubatietijd: 2-4 weken (meestal 3 weken).

Besmettelijke periode: moeilijk te definiëren; tijdens symptomatische en asymptomatische infectie

Maatregelen: snel behandelen; profylaxe op indicatie; cohortverpleging; hygiënemaatregelen; bij meerdere gevallen in een instelling: meldingsplicht artikel 26.

Symptomen: (lagere) luchtweginfecties, vooral bij adolescenten, jong volwassenen en ouderen.

Versiebeheer

Update richtlijn vastgesteld LOI: 29 januari 2019; publicatie: 27 maart 2019.

Herziening van hoofdstuk Diagnostiek vastgesteld NVMM: 5 april 2019. Publicatie: 12 juni 2019.

Wijzigingen

- 12 juni 2019: Het hoofdstuk Diagnostiek is herzien door dr. A.R. Jansz (PAMM). Vastgesteld NVMM: 5 april 2019.
- 27 maart 2019: De richtlijn is geüpdatet onder leiding van drs. P.S. Brandsema (RIVM). Vastgesteld LOI: 29 januari 2019. Nieuw en anders in deze richtlijn ten opzichte van de oude richtlijn:
 - *Chlamydia pneumoniae* in plaats van *Chlamydophila pneumonia* conform naamgeving sinds 2015;
 - update van literatuur;
 - de paragrafen Verwekker, Pathogenese, Ziekteverschijnselen, Verspreiding in de wereld, Voorkomen in Nederland en Historie zijn geüpdatet op basis van nieuwe literatuur.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Chlamydia (C.) pneumoniae behoort tot de familie van de *Chlamydiaceae*. Het wordt ondergebracht in het geslacht *Chlamydia*, samen met tien andere soorten (tabel 1).

Tabel 1. Soorten van het geslacht *Chlamydia*.

	Pathogeen voor de mens?	Primaire gastheer
<i>C. abortus</i>	ja	schapen en geiten
<i>C. avium</i> (Sachse 2014)	onbekend	vogels
<i>C. caviae</i>	ja (Ramakers 2017)	cavia's

	Pathogeen voor de mens?	Primaire gastheer
<i>C. felis</i>	ja (Browning 2004)	katten
<i>C. gallinacea</i> (Sachse 2014)	onbekend	kippen
<i>C. muridarum</i>	onbekend	muizen, hamsters
<i>C. pecorum</i>	mogelijk (Dean 2013)	herkauwers, schapen (Polkinghorne 2009)
<i>C. pneumoniae</i>	ja	mens
<i>C. psittaci</i>	ja	vogels, eenden
<i>C. suis</i>	mogelijk (Dean 2013)	varkens, schapen (Becker 2007, Polkinghorne2009)
<i>C. trachomatis</i>	ja	mens

Chlamydiaceae zijn obligaat intracellulaire gramnegatieve bacteriën die zich via binaire deling vermenigvuldigen. In tegenstelling tot alle andere bacteriesoorten zijn ze echter niet in staat zelf energie voor hun metabolisme aan te maken. Ook kunnen ze vrijwel geen aminozuren zelf aanmaken. Om deze behoefte te dekken, zijn ze volkomen afhankelijk van de gastheercellen waarbinnen ze aanwezig zijn.

Naast humane *C. pneumoniae* wordt *C. pneumoniae* ook in diverse diersoorten gevonden (paarden, reptielen, amfibieën, koala's, buideldas). Deze animale *C. pneumoniae* zijn genetisch verschillend van de humane *C. pneumoniae*.

In tegenstelling tot de *Chlamydia*-species *C. psittaci* en *C. abortus*, die beide bekend zijn als zoönotisch pathogeen, is voor *C. pneumoniae* geen transmissie tussen mens en dier gedocumenteerd. Historisch gezien lijkt de humane *C. pneumoniae* van oorsprong wel zoönotisch te zijn ontstaan (Myers 2009, Roulis 2013).

Pathogenese

De luchtwegen vormen de porte d'entrée. Na hechting en binnentreden in de cel (epitheelcellen) doorloopt *C. pneumoniae* de voor *Chlamydiaceae* unieke bifasische levenscyclus.

De levenscyclus start met de infectie van een cel met een zogenaamd 'elementary body' (EB). Dit EB is het beste te vergelijken met een metabool inactieve spore zoals die bij meerdere soorten organismen voorkomen.

Nadat het EB de cel is binnengedrongen, activeert het en transformeert met behulp van een groot aantal cellulaire producten tot een delende 'reticulate body' (RB). Dit RB deelt binair zoals een normale bacterie deelt.

Echter, op een zeker moment gaat een groot deel van de metabool actieve RB's over in de metabool inactieve EB's die na lysis massaal uit de geïnfecteerde cellen vrijkomen en weer in staat zijn andere cellen te infecteren. Vanuit een acute infectie kan zich een chronische persisterende infectie ontwikkelen. Tijdens deze fase blijven de bacteriën in de metabool inactieve vorm in cellen aanwezig.

Incubatieperiode

Varieert van 2 tot 4 weken (meestal 3 weken) (Burillo 2010, Nikki 1996).

Ziekteverschijnselen

C. pneumoniae komt vaak voor als verwekker van luchtweginfecties, vooral bij adolescenten, jongvolwassenen en ouderen. Het merendeel van de infecties verloopt asymptomatisch of mild (Ossewaarde 1998).

Na de incubatietijd kunnen zich de volgende niet-specifieke klachten ontwikkelen: algehele malaise, moeheid, hoofdpijn, spierpijn, keelpijn met heesheid, hoestklachten (die 2 tot 6 weken kunnen duren) en weinig sputum (Burillo 2010). Koorts wordt niet vaak gemeld. Soms ontstaat een sinusitis of otitis media, maar een tracheobronchitis en een pneumonie zijn meer gebruikelijke klinische beelden.

Vooraf de pneumonie kan bij ouderen en/of immuungecompromitteerden ernstig tot levensbedreigend zijn (Troy 1997). Deze pneumonie is klinisch niet te onderscheiden van een pneumonie veroorzaakt door andere verwekkers van atypische pneumonieën, zoals *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* of respiratoire virussen. (Lagerstrom 2003).

Ongeveer 0,1-10% van de 'community acquired' pneumonieën wordt veroorzaakt door *C. pneumoniae* (Torres 2014). Bij ernstige klinische beelden moet een co-infectie met andere verwekkers, zoals *Streptococcus pneumoniae*, influenza A, overwogen worden. Dergelijke infecties leiden vaak tot hospitalisatie en worden gekenmerkt door een langdurig ziektebeloop. Ook bij een mild verloop kan het herstel langzaam optreden. De patiënt kan nog lang hoesten en moe zijn. Radiologisch worden verschillende afwijkingen beschreven, waaronder bilaterale infiltratieve afwijkingen of een subsegmentaal infiltraat in een van de onderkwabben. Pleurale effusie kan ook ontstaan.

Als complicaties zijn gemeld:

- respiratoire complicaties: respiratoir falen, astma;
- niet-respiratoire complicaties: cardiovasculaire complicaties, endocarditis, myocarditis, pericarditis (Amann 1997, Grayston 1997, Gupta 1997, Ossewaarde 1997);
- neurologische complicaties: meningitis, meningo-encephalitis, syndroom van Guillain-Barré (Ossewaarde 1998, Balin 1998).

Er is veel onderzoek gedaan naar de rol van *C. pneumoniae* en diverse chronische aandoeningen. In sero-epidemiologische studies en immunohistochemisch onderzoek worden associaties gevonden tussen chronische *C. pneumoniae* en chronische astma (astma exacerbaties, COPD), atherosclerose, multipole sclerose (MS) en Alzheimer. De bacterie wordt onder meer aangetoond in atherosclerotische laesies, in liquor bij MS-patiënten, en in hersenweefsel bij patiënten met Alzheimer. In systematische reviews naar de associaties worden soms echter tegenstrijdige uitkomsten beschreven en tot nu toe waren antibioticastudies die werden gedaan bij cardiovasculaire aandoeningen weinig effectief. Hoewel er redelijk sterke aanwijzingen zijn dat *C. pneumoniae* een rol kan spelen bij deze chronische aandoeningen, tonen de studies vooralsnog geen direct causaal verband aan (Blasi 2009, Joshi 2013, Orrskog 2013).

Natuurlijke immuniteit

Er lijkt geen beschermende immuniteit te ontstaan. Persisterende infecties en herinfecties komen frequent voor, vooral bij ouderen.

Reservoir

De mens vormt het enige bekende reservoir.

Besmettingsweg

De besmetting vindt plaats van mens op mens via aerogene druppels en/of via handen (Theunissen 1993, Falsey 1993).

Besmettelijke periode

Is moeilijk te definiëren. Waarschijnlijk lang, aangezien uitbraken soms maandenlang persisteren. Besmetting kan plaatsvinden tijdens symptomatische infectie, maar ook tijdens asymptomatisch verloop.

Diagnostiek

Met medewerking van de [NVMM](#).

Microbiologische diagnostiek

Directe diagnostiek

De directe detectie berust op moleculaire detectie als onderdeel van een realtime-multiplex PCR voor respiratoire pathogenen of op speciale aanvraag als een zelfstandig target. Respiratoir materiaal verkregen via uitstrijk of spoelsels van de keel, sputum, of broncheo-alveolaire lavage (BAL) zijn geschikt. Hoe dieper uit de luchtwegen het materiaal verkregen is, hoe groter de kans op positiviteit, dus BAL of sputum hebben de voorkeur indien beschikbaar.

Directe kweek uit lichaamsmaterialen is complex en moet in een virologisch laboratorium worden uitgevoerd, omdat het op cellijnen moet gebeuren. Deze kweek is niet routinematig beschikbaar voor diagnostiek.

De interpretatie van een positieve uitslag kan bemoeilijkt worden door asymptomatische dragers en verlengde uitscheiding na ziekte.

Indirecte diagnostiek

De serologie berust op een tweepuntsserologie; eenpuntsserologie is onbetrouwbaar. Een positieve IgM moet altijd bevestigd worden door IgG-titerstijging. Zowel IgG, IgM als IgA kunnen gedetecteerd worden. De meerwaarde van IgA is niet vastgesteld. Bij een primaire infectie komt IgM meestal na 2-4 weken na start symptomen op, maar blijft vaak ondetecteerbaar bij re-infecties. IgA en IgG komen na 6-8 weken op bij een primaire infectie, of tonen na 1-3 weken een titerstijging bij een re-infectie.

Er is veel kruisreactie tussen de verschillende chlamydia-soorten. De gouden standaard is een immunofluorescentietest met de drie verschillende meest relevante chlamydia-soorten, waarbij in één gezichtsveld de 3 antigenen (elementair lichaampjes) zijn samengebracht van de verschillende relevante chlamydia-soorten. De sterkste, en daarmee versterkt door te verdunnen, immunofluorescentie bepaalt welke chlamydia-soort de infectie heeft veroorzaakt.

Typering voor bron- en contactonderzoek

Niet beschikbaar.

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Tot de risicogroepen behoren bewoners van gesloten gemeenschappen zoals instellingen voor mensen met een beperking, verpleeg- en verzorgingshuizen en kazernes. Maar ook langdurig nauw contact zoals in een gezinssituatie kan een risico zijn. Van tijd tot tijd zijn uitbraken te zien die soms maanden aanhouden. Naast verspreiding binnen instellingen en huishoudcontacten is ook verspreiding in scholen beschreven (Niki 1996).

Verhoogde kans op ernstig beloop

- Ouderen en/ of immuungecompromitteerden;
- mensen met chronische longaandoeningen (bijvoorbeeld astma, cystic fibrosis);
- mensen met een ernstig onderliggend lijden (bijvoorbeeld een maligniteit);
- mensen met *C. pneumoniae*-infectie, gecombineerd met andere bacteriële/virale infecties;
- kinderen met sikkelcelanemie, aangeboren of verworven immuundeficiënties (Burillo 2010).

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Infecties met *C. pneumoniae* zijn niet seizoensgebonden en komen endemisch voor op alle continenten.

Een grote studie naar de incidentie van 'community acquired' pneumonie (CAP) in verschillende regio's vond *C. pneumoniae* bij 7% van de CAP-patiënten in Europa en 5-8% in andere werelddelen (Burillo 2010). In overige studies varieert het aandeel CAP dat wordt toegeschreven aan *C. pneumoniae* tussen de 6 en 20%, maar dit is grotendeels gebaseerd op serologische data (Blasi 2009). Bij studies gebaseerd op moleculaire analyse (PCR) ligt het aandeel aanzienlijk lager, namelijk 0,8-3,4% (Dumke 2015, Gaydos 1994, Ieven 2018). Serologisch wordt *C. pneumoniae* bovendien soms als co-infectie bij CAP gevonden (Marrie 2003, Dawood 2011).

In principe komen *C. pneumoniae*-infecties op alle leeftijden voor, maar primaire infecties worden vooral gezien bij kinderen in de leeftijd van 5 tot 14 jaar, terwijl herinfecties vooral bij volwassenen voorkomen. Bij kinderen jonger dan 5 jaar komen antistoffen weinig voor en bij dezelfde verschijnselen onder de leeftijd van 6 maanden zal men eerder aan *C. trachomatis* moeten denken. Seroprevalentie stijgt onder de tieners en jonge volwassenen, bereikt een niveau van meer dan 60% bij de leeftijd van 20 tot 30 jaar, en blijft hoog bij ouderen (75 tot 80%) (Blasi 1998, Niki 1996).

Voorkomen in Nederland

De informatie over het voorkomen in Nederland is beperkt; *C. pneumoniae* is niet meldingsplichtig en bij de meeste infecties zal geen diagnostiek worden verricht.

In de surveillance van bovenste luchtweginfecties werd bij huisartsenpeilstations werd met PCR in de periode 1994-1998 bij 0,9% van de monsters *C. pneumoniae* aangetoond (Heijnen 1998). Bij patiënten die de huisarts bezochten met keelklachten vond men bij 16% serologische aanwijzingen voor een recente *C. pneumoniae*-infectie, en bij 1,1% was de PCR positief (Meijer 2000). Een Nederlandse etiologische studie naar de verwekker van 'community acquired' pneumonie op de spoedeisende hulp toonde met PCR *C. pneumoniae* aan bij 1,5% van de patiënten (Gageldonk-Lafeber 2013).

In de surveillance van de virologische weekstaten worden jaarlijks tussen de 20 en 65 diagnoses van *C. pneumoniae* geregistreerd. Hierbij zijn echter geen achtergrondgegevens van de patiënten beschikbaar.

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van *Chlamydia pneumoniae*:

- [Virologische weekstaten](#)

Preventie

Immunisatie

- Actieve immunisatie: geen.
- Passieve immunisatie: geen.

Algemene preventieve maatregelen

- Alertheid bij lang aanhoudende luchtweginfecties, vooral bij ouderen in gesloten gemeenschappen zoals verpleeg- en verzorgingshuizen en instellingen voor mensen met een beperking (let op: *C. pneumoniae*-infecties zijn lastig aan te tonen vanwege de moeilijke diagnostiek; toch is het belangrijk om deze verwekker op te nemen in de differentiaaldiagnose bij luchtweginfecties in instellingen);
- alertheid bij lang aanhoudende luchtweginfecties bij personen met verhoogd risico op ernstig beloop;
- hoest- en nieshygiëne, wegens de mogelijkheid van transmissie van mens op mens via respiratoire secreta;
- handhygiëne.

Desinfectie

C. pneumoniae sterft snel af buiten het lichaam. Alleen diep bevroren kan het lange tijd bewaard worden. Handen en besmette voorwerpen reinigen met water en zeep of door middel van het gebruik van handalcohol, conform de standaardmethoden in de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Maatregelen

Meldingsplicht

C. pneumoniae-infectie is geen meldingsplichtige ziekte.

Als zich in een instelling meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij de ziekteverwekker uit deze richtlijn voordoen, is er sprake van meldingsplicht in het kader van artikel 26 van de wet Publieke Gezondheid.

Inschakelen van andere instanties

Bij een uitbraak in een verpleeg- of verzorgingshuis kunnen voor een plan van aanpak en adviezen (over benodigde hygiënemaatregelen, diagnostiek, behandeling, eventuele chemoprophylaxe) de plaatselijke GGD, arts-microbioloog en ziekenhuishygiënist ingeschakeld worden. Zie ook het LCI-draaiboek [Uitbraken van luchtweginfecties in instellingen](#).

Bronopsporing

Door de lange incubatietijd en het voorkomen van asymptomatisch dragerschap is bronopsporing en contactonderzoek vaak onmogelijk. Indien in de directe omgeving van een patiënt een persoon met verhoogd risico op ernstig beloop is, kan profylactische behandeling van deze persoon worden overwogen.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Snel starten met behandeling van de bron en verdachte gevallen is zeer wenselijk.

Om verspreiding via druppels en/of via handen naar andere personen met hoog risico op ernstig beloop tegen te gaan, is het aan te raden om patiënten met *C. pneumoniae*-infectie samen met andere *C. pneumoniae*-patiënten te verplegen (cohortverpleging).

Ook van groot belang zijn algemene voorzorgsmaatregelen ten aanzien van de [handhygiëne](#) en ten aanzien van hoesten en niezen.

Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Over profylaxe is weinig bekend. Bij een dreigende of bestaande epidemie in een instelling voor mensen met een verstandelijke beperking of een verpleeg- of verzorgingshuis kan, afhankelijk van ernst en uitgebreidheid, chemoprophylaxe overwogen worden (bijvoorbeeld azitromycine of claritromycine) in overleg met een arts-microbioloog. Literatuur over het nuttig effect van chemoprophylaxe tijdens een epidemie in een instelling ontbreekt.

Bij gebrek aan gegevens over dosering en duur van profylaxe wordt een volledige behandeling gegeven.

Behandeling

Het kiezen van adequate therapie levert problemen op. *C. pneumoniae*-infectie is moeilijk te herkennen en de laboratoriumuitslag is niet altijd eenduidig (Ossewaarde 1998). Dit is geen therapeutisch, maar een diagnostisch probleem. Er moet ook rekening gehouden worden met andere verwekkers van (atypische) pneumonieën zoals *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Coxiella burnetti*.

Goede anamnese kan behulpzaam zijn in het kiezen van een aanvullend onderzoek (en de interpretatie ervan) of de te starten therapie (terwijl men op uitslag wacht).

C. pneumoniae is niet gevoelig voor penicilline, ampicilline en sulfonamiden.

C. pneumoniae is gevoelig voor tetracyclinen (zoals doxycycline) en macroliden (zoals erytromycine, azitromycine en claritromycine) (Ossewaarde 1998). Antibiotica moeten langdurig gegeven worden (7 tot 14 dagen, soms is langer behandelen nodig). Voor azitromycine betekent dit 2 kuren met een week tussenpauze. Herstel treedt langzaam op en de patiënt kan nog lang blijven hoesten en moe zijn.

Zie voor meer informatie de [richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid](#).

Historie

Chlamydia (C.) pneumoniae werd voor het eerst geïsoleerd in 1965 (Roulis 2013). Door beperkingen in de diagnostiek werd de bacterie aanvankelijk geïdentificeerd als *Chlamydia psittaci*, de verwekker van psittacose. Pas in 1989 werd de bacterie geclassificeerd als *C. pneumoniae*.

Eerdere uitbraken die werden toegeschreven aan *Chlamydia psittaci*, zoals een epidemie van milde pneumonie in Finland (Saikku 1985) en een uitbraak van luchtweginfecties bij een kostschool in Engeland (Pether 1989), bleken achteraf gezien veroorzaakt te zijn door *C. pneumoniae*.

In 1999 werd een nieuwe naamgeving voorgesteld en werd de naam van de infectie aangepast tot *Chlamydophila pneumoniae* (Everett 1999). Deze naamgeving werd echter niet universeel geaccepteerd, zodat beide namen in de literatuur werden gebruikt. In 2015 werd *C. pneumoniae* echter weer ingedeeld bij het geslacht *Chlamydiae* (Sachse 2014, 2015).

Literatuur

- Amann R, Springer N, Schönhuber W, Ludwig W, Schmid EN, Müller KD, Michel R. Obligate intracellular bacterial parasites of acanthamoebae related to *Chlamydia* spp. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63(1): 115-21.
- Balin BJ, Gérard HC, Arking EJ, Appelt DM, Branigan PJ, Abrams JT, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Identification and localization of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain. *Med Microbiol Immunol* 1998 Jun; 187(1): 23-42.
- Becker A, Lutz-Wohlgroth L, Brugnara E, Lu ZH, Zimmermann DR, Grimm F, Grosse Beilage E, Kaps S, Spiess B, Pospischil A, Vaughan L. Intensively kept pigs pre-disposed to chlamydial associated conjunctivitis. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2007 Aug; 54(6): 307-13.
- Blasi F, Tarsia P, Arosio C, Fagetti L, Allegra L. Epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 1998 Jan; Suppl 4: S1-S6.
- Blasi F, Tarsia P, Aliberti S. *Chlamydophila pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009 Jan; 15(1): 29-35.
- Browning GF. Is *Chlamydophila felis* a significant zoonotic pathogen? *Aust Vet J* 2004 Nov; 82(11): 695-6.
- Burillo A, Bouza E. *Chlamydophila pneumoniae*. *Infect Dis Clin North Am* 2010 Mar; 24(1): 61-71.
- Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL, Kuo CC, Wang SP, Stewart D, Patton DL, Cummings PK, Grayston JT. Detection of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in human coronary atherectomy tissues. *J Infect Dis* 1995 Aug; 172(2): 585-8.
- Chi BY, Kuo CC, Grayston JT. Unique ultrastructure in the elementary body of *Chlamydia* sp. Strain TWAR. *J Bacteriol* 1987 Aug; 169(8): 3757-63.
- Chin J (ed.). *Control of communicable diseases manual*. 17th ed. Washington, American Public Health Association, 2000; 396-8.

- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infectious and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997 Aug; 350 (9075): 430-6.
- Dawood FS, Ambrose JF, Russell BP, Hawksworth AW, Winchell JM, Glass N, Thurman K, Soltis MA, McDonough E, Warner AK, Weston E, Clemmons NS, Rosen J, Mitchell SL, Faix DJ, Blair PJ, Moore MR, Lowery J. Outbreak of pneumonia in the setting of fatal pneumococcal meningitis among US Army trainees: potential role of Chlamydia pneumoniae infection. *BMC Infect Dis* 2011 Jun 2; 11: 157.
- Dean D, Rothschild J, Ruettinger A, Kandel RP, Sachse K. Zoonotic Chlamydiaceae species associated with trachoma, Nepal. *Emerg Infect Dis* 2013 Dec; 19(12): 1948-55.
- Dumke R, Schnee C, Pletz MW, Rupp J, Jacobs E, Sachse K, Rohde G. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011-2012. *Emerg Infect Dis* 2015 Mar; 21(3): 426-34.
- Everett KDE, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of two new families and species, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae with description of five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol* 1999 Apr; 49 Pt 2: 415-40.
- Falsey AR, Walsh EE. Transmission of Chlamydia pneumoniae. *J Infect Dis* 1993 Aug; 168(2): 493-6.
- van Gageldonk-Lafeber AB, Wever PC, van der Lubben IM, de Jager CP, Meijer A, de Vries MC, Elberse K, van der Sande MA, van der Hoek W. The aetiology of community-acquired pneumonia and implications for patient management. *Neth J Med* 2013 Oct; 71(8): 418-25.
- Gaydos CA, Eiden JJ, Oldach D, Mundy LM, Auwaerter P, Warner ML, Vance E, Burton AA, Quinn TC. Diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection in patients with community-acquired pneumonia by polymerase chain reaction enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 1994 Jul; 19(1): 157-60.
- Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, Wang SP, Jackson LA. Chlamydia pneumoniae and cardiovascular disease. *Cardiologia* 1997 Nov; 42(11): 1145-51.
- Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, Wang SP. Chlamydia pneumoniae sp. Nov. for Chlamydia sp. Strain TWAR. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 88-90.
- Gupta S, Leatham EW, Carnington D, Mendell MA, Kastei JC, Canrm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997 Jul 15; 96(2): 404-7.
- Heijnen MLA, de Boer AS. Beperkte surveillance gegevens van Chlamydia pneumoniae. *Infectieziekten Bulletin* 1998; 9: 251.
- Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, Henriques-Normark B, Crook D, Huygen K, Butler CC, Verheij TJM, Little P, Zlateva K, van Loon A, Claas ECJ, Goossens H; GRACE consortium. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(11): 1158-1163.
- Joshi R, Khandelwal B, Joshi D, Gupta OP. Chlamydia pneumoniae infection and cardiovascular disease. *N Am J Med Sci* 2013 Mar; 5(3): 169-81.
- Kahane S, Gonen R, Sayada C, Elion J, Friedman G. Description and partial characterization of a new Chlamydia-like microorganism. *FEMS Microbiol Lett* 1993 May 15; 109(2-3): 329-34.
- Kuo CC, Chi EY, Grayston JT. Ultrastructural study of entry of Chlamydia strain TWAR into HeLa cells. *Infect Immun* 1988 Jun; 56(6): 1668-72.
- Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin Microbiol Rev* 1995 Oct; 8(4): 451-61.
- Lagerström F, Bader M, Foldevi M, Fredlund H, Nordin-Olsson J, Holmberg H. Microbiological etiology in clinically diagnosed community-acquired pneumonia in primary Care in Orebro, Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2003 Jul; 9(7): 645-52.

- Latorre G, Giralá M, Gómez F, Lucas J. Chlamydia pneumoniae pneumonia. *Rev Med Univ Navarra* 1998 Jan-Mar; 42(1): 14-7.
- Malinverni R, Kuo CC, Campbell LA, Lee A, Grayston JT. Effect of two antibiotic regimens on the course and persistence of experimental Chlamydia pneumoniae TWAR pneumonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Jan; 39(1): 45-9.
- Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds.). *Principles and practice of infectious diseases* . 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995: 2007-11.
- Marrie TJ, Peeling RW, Reid T, De Carolis E. Chlamydia species as a cause of community-acquired pneumonia in Canada. *Eur Respir J* 2003 May; 21(5): 779-84.
- Meijer A, Ossewaarde JM. Broad range Chlamydia pcr detects previously unrecognized Chlamydia sequences: a new genus in the family Chlamydiaceae? In: Stephens RS, Byrne GI, Christiansen G, Clarke IN, Grayston JT, Rank RG, Ridgway GL, Saikku P, Schachter J, Stamm WE (eds.). *Proceedings of the Ninth International Symposium on Human Chlamydial Infection*. International Chlamydia Symposium San Francisco, USA, 1998: 523-6.
- Meijer A, Dagnelie CF, De Jong JC, De Vries A, Bestebroer TM, Van Loon AM, Bartelds AI, Ossewaarde JM. Low prevalence of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae among patients with symptoms of respiratory tract infections in Dutch general practices. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(12): 1099-106.
- Myers GS, Mathews SA, Eppinger M, Mitchell C, O'Brien KK, White OR, Benahmed F, Brunham RC, Read TD, Ravel J, Bavoil PM, Timms P. Evidence that human Chlamydia pneumoniae was zoonotically acquired. *J Bacteriol* 2009 Dec; 191(23): 7225-33.
- Niki Y, Kishimoto T. Epidemiology of intracellular pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1996 Mar; 1 Suppl 1: S11-S13.
- Orrskog S, Medin E, Tsolova S, Semenza JC. Causal inference regarding infectious aetiology of chronic conditions: a systematic review. *PLoS One* 2013 Jul 25; 8(7): e68861.
- Ossewaarde JM. Chlamydia pneumoniae infecties: van een hoestje naar een hartaanval en vergeetachtigheid. *Infectieziekten bulletin*, 09-10-1998.
- Ossewaarde JM, Peeters MF. Behandeling van coronaire hartziekten met antibiotica: fictie of werkelijkheid? *Ned Tijdschr Med Microbiol* 1997; 5: 106-7.
- Ossewaarde JM, Peeters MF. Chlamydia pneumoniae en atherosclerose; associatie of causaliteit. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 1998; 6: 43-7.
- Pether JV, Wang SP, Grayston JT. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, as the cause of an outbreak in a boys' school previously called psittacosis. *Epidemiol Infect* 1989 Oct; 103(2): 395-400.
- Pilloux L, Aeby S, Gümman R, Burri C, Beuret C, Greub G. The high prevalence and diversity of Chlamydiales DNA within Ixodes ricinus ticks suggest a role for ticks as reservoirs and vectors of Chlamydia-related bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2015 Dec 1; 81(23): 8177-82.
- Polkinghorne A, Borel N, Becker A, Lu ZH, Zimmermann DR, Brugnera E, Pospischil A, Vaughan L. Molecular evidence for chlamydial infections in the eyes of sheep. *Vet Microbiol* 2009 Mar 16; 135(1-2): 142-6.
- Ramakers BP, Heijne M, Lie N, Le TN, van Vliet M, Claessen VPJ, Tolsma PJP, De Rosa M, Roest HIJ, Vanrompay D, Heddema ER, Schneeberger P, Hermans MHA. Zoonotic Chlamydia caviae presenting as community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2017 Sep 7; 377(10): 992-4.
- Roulis E, Polkinghorne A, Timms P. Chlamydia pneumoniae: modern insights into an ancient pathogen. *Trends Microbiol* 2013 Mar; 21(3): 120-8.
- Sachse K, Bavoil PM, Kaltenboeck B, Stephens RS, Kuo CC, Rosselló-Móra R, Horn M. Emendation of the family Chlamydiaceae: proposal of a single genus, Chlamydia, to include all currently recognized species. *Syst Appl Microbiol* 2015 Mar; 38(2): 99-103.

- Sachse K, Laroucau K, Riege K, Wehner S, Dilcher M, Myers G, Weidmann M, Vorimore F, Vicari N, Magnino S, Liebler-Tenorio E, Ruetzger A, Hufert FT, Bavoil PM, Rossello-Mora R, Marz M. Evidence for the existence of two new members of the family Chlamydiaceae and proposal of *Chlamydia avium* sp. nov. and *Chlamydia gallinacea* sp. nov. *Syst Appl Microbiol* 2014; 37(2): 79–88.
- Saikku P, Wang SP, Kleemola M, Brander E, Rusanen E, Grayston JT. An epidemic of mild pneumonia due to an unusual strain of *Chlamydia psittaci*. *J Infect Dis* 1985 May; 151(5): 832-9.
- Schachter J. Infection and disease epidemiology. In: Stephens RS (ed.). *Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis and immunity*. Washington: American Society for Microbiology Press, 1999: 39-69.
- Stolk-Engelaar MM, Peeters MF. Heeft *Chlamydia TWAR* betekenis? *Ned Tijdschr voor Geneeskunde* 1990; 134: 1094-7.
- Theunissen HJ, Lemmens-den Toom NA, Burggraaf A, Stolz E. Influence of temperature and relative humidity on the survival of *Chlamydia pneumoniae* in aerosols. *Appl Environ Microbiol* 1993 Aug; 59(8): 2589-93.
- Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014 Jul; 33(7): 1065-79.
- Troy CJ, Peeling RW, Ellis AG, Hockin JC, Bennett DA, Murphy M, Spika JS. *Chlamydia pneumoniae* as a new source of infectious outbreaks in nursing homes. *JAMA* 1997 Apr 16; 277(15): 1214-8.