



Vlektyfus Richtlijn

Samenvatting

Verwekker: *Rickettsiae*

Besmettingsweg: via wondjes die met geïnfecteerde feces van de vector in aanraking komen, vlooienbeet bij *R. typhi* en *R. felis*

Incubatietijd: epidemische vlektyfus meestal 1 week; endemische vlektyfus 1 tot 2 weken

Besmettelijke periode: epidemische vlektyfus: tijdens koorts en waarschijnlijk tot 3 dagen nadat de koorts is verdwenen. Endemische vlektyfus: n.v.t.

Maatregelen: epidemische vlektyfus: bron- en contactonderzoek, behandeling kleding, contacten 15 dagen controleren

Symptomen: epidemische vlektyfus begint acuut met ernstige hoofdpijn, rillingen, koorts en spierpijn, huiduitslag, neurologische verschijnselen. Endemische vlektyfus begint met minder specifieke en minder ernstige symptomen: koorts, ernstige hoofdpijn, rillingen, spierpijn en misselijkheid, huiduitslag in ongeveer 50% van de gevallen

Let op: de geldigheidstermijn van deze richtlijn is verlopen. De richtlijn zal worden herzien.

Dit betekent niet dat de inhoud van deze richtlijn incorrect is. Wel bestaat er een kleine kans dat een deel van de informatie verouderd is. Belangrijke wijzigingen worden altijd zo spoedig mogelijk verwerkt en naar het veld gecommuniceerd. Mocht u onjuistheden tegenkomen in een richtlijn dan stellen we het zeer op prijs als u daarover contact opneemt met de LCI.

Versiebeheer

- 08-06-2021: Nieuwe paragraaf Diagnostiek toegevoegd (vastgesteld in april 2021 door de Subcommissie diagnostiek, met medewerking van de NVMM).
- November 2008: Laatste wijziging.
- November 2006: Vastgesteld LOI en goedgekeurd Gezondheidsraad.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Rickettsiae zijn obligaat intracellulaire bacteriën met een variabele coccoïdestavenmorfologie. Het genus *Rickettsia* van de familie *Rickettsiaceae* wordt verdeeld in drie groepen op basis van genetische verwantschap: de 'voorouder'-groep (*R. bellii* en *R. canadensis*, gebonden aan teken); de 'spotted fever'-groep, omvattend meer dan twintig species gebonden aan teken (waaronder *R. rickettsii*, *R. conorii* en *R. africae*) en *R. akari*, gebonden aan mijten; de tyfusgroep

(Horta 2004).

R. prowazekii, verwekker van epidemische vlektyfus, en *R. typhi*, verwekker van endemische vlektyfus, behoren tot de tyfusgroep.

Vector van *R. prowazekii* is de klederluis (*Pediculus humanus var. corporis*). *R. prowazekii* vermenigvuldigt zich in de feces van de luis en als de feces in contact komen met open wondjes, veroorzaakt door het krabben of door de luis zelf, worden de *Rickettsiae* geïnoculeerd. De luis zelf wordt ook ziek door de infectie en sterft binnen drie weken.

R. typhi wordt door de rattenvlo (*Xenopsylla cheopis*) overgebracht. Enkele gevallen van endemische vlektyfus worden veroorzaakt door *R. felis*, een verwant van *R. typhi* nauw gerelateerd aan de 'spotted fever'-groep. De kattenvlo (*Ctenocephalides felis*) is dan de vector. *R. typhi* veroorzaakt geen ziekte bij de vector en blijft actief tijdens het hele leven van de vlo die de micro-organismen verspreidt, via de feces maar ook door de beet zelf.

Pathogenese

Het 'gezamenlijk' pathogenetisch mechanisme van infecties met *Rickettsiae* houdt in: penetratie en replicatie van het micro-organisme in de dermis, verspreiding via de bloedbaan en infectie van endotheelcellen (de cellaag die aan de binnenkant van alle bloedvaten zit). Een vasculitis volgt met perivasculair cellulair infiltratie en verhoogde kans van occlusie van de bloedvaten door intravasculaire stolling. Alle organen kunnen aangetast worden, maar de grootste schade wordt aan huid, hart, centraal zenuwstelsel, spieren en nieren toegebracht. Als de lokale trombose uitgebreid is, kan gangreen van de huid of de extremiteiten volgen (epidemische vlektyfus). Infectie van de sinusoiden van de lever komt vaak bij endemische vlektyfus voor. Gegeneraliseerde schade aan bloedvaten kan hypovolemie en (multi-)orgaanfalen veroorzaken.

Incubatieperiode

De incubatietijd van epidemische vlektyfus is meestal 1 week.

Voor endemische vlektyfus is dit tussen 1 en 2 weken. Systematische studies over een nauwkeurige bepaling van de incubatietijd ontbreken.

Ziekteverschijnselen

Epidemische vlektyfus begint acuut met ernstige hoofdpijn, rillingen, koorts en spierpijn. De lichaamstemperatuur loopt snel op tot 40°C en ongeveer 5 dagen na het begin van de symptomen verschijnt een huiduitslag. Deze begint typisch als roze vlekken bij de oksels en het bovenste deel van de romp en verspreidt zich over het hele lichaam behalve gezicht, handpalmen en voetzolen. Neurologische verschijnselen kunnen optreden zoals meningisme, delier en coma. Soms kunnen ook hoesten, doofheid en oorsuizen voorkomen. Zonder behandeling verdwijnt de koorts na twee weken en herstelt het bewustzijn zich snel en volledig. De case fatality rate kan oplopen tot 40%. In patiënten die vlektyfus doorgemaakt hebben, kan de verwekker latent blijven en, ook na jaren, gereactiveerd worden bij stresssituaties en/of verminderde afweer. Deze reactivatie leidt tot een vergelijkbaar maar milder klinisch beeld, bekend als ziekte van Brill-Zinsser. Als reactivatie van een eerdere infectie en infestatie door klederluis tegelijkertijd plaatsvinden (beide omstandigheden kunnen door slechte hygiëne en 'crowding' veroorzaakt worden) ontstaan de voorwaarden voor een nieuwe epidemie.

Endemische vlektyfus begint met minder specifieke en minder ernstige symptomen. Naast koorts kunnen ernstige hoofdpijn, rillingen, spierpijn en misselijkheid voorkomen. Huiduitslag verschijnt

in ongeveer 50% van de gevallen. Deze uitslag wordt vaker op de romp gezien, maar kan ook op de extremiteiten (inclusief handpalmen en voetzolen) voorkomen. Hepatomegalie, leverfunctiestoornissen en splenomegalie kunnen ook voorkomen. Van de patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen is de case fatality rate ongeveer 4%. Mildere vormen worden vaak niet herkend ('fever of unknown origin') en een schatting van het aantal infecties is dus moeilijk.

Natuurlijke immuniteit

Cellulaire immuniteit, met name de CD8 (cytotoxische) T-cel populatie, speelt de belangrijkste rol in de klaring van *Rickettsia* uit de geïnfecteerde gastheer (Fen9 1997). Cytokines zoals interferon-gamma en tumor necrosis factor-alpha, die door de cellen in het perivasculaire infiltraat geproduceerd worden, kunnen de door *Rickettsia*-geïnfecteerde endotheelcellen activeren tot het doden van de intracellulaire micro-organismen (Walker 2001).

Reservoir

Het belangrijkste reservoir van *R. prowazekii* is de mens zelf. Reactivatie van latente bacteriën in mensen die tyfus doorgemaakt hebben (ziekte van Brill-Zinsser) in aanwezigheid van infestatie door klerluis is de voorwaarde om een nieuwe epidemie te laten beginnen. Hygiënische en sociale omstandigheden (kleding en lichaamscontact) zorgen voor verspreiding van geïnfecteerde luizen naar onbesmette mensen. De klerluis heeft bovendien een neiging om febriele mensen te verlaten. Patiënten met vlektyfus en hoge koorts zijn dus bijzonder besmettelijk vanwege de grote kans van overdracht van de klerluis bij direct contact met hun kleren. Beschermende kleding wordt aangeraden als een patiënt wordt onderzocht.

Sporadische gevallen van infectie met *R. prowazekii* zijn beschreven in de Verenigde Staten waarbij de vliegende eekhoorn (*Glaucomyz volans*) het reservoir was (Duma 1981). De vector en het mechanisme van transmissie in die sporadische gevallen zijn niet bekend.

Het reservoir voor *R. typhi* is de rat. Geïnfecteerde rattenvlooiën, die levenslang besmettelijk blijven zonder door de infectie te sterven, zorgen voor verspreiding naar onbesmette ratten en af en toe naar mensen. Het gaat dus om een zoönose. In enkele gevallen van infectie met *R. felis* was de opossum (buidelrat) het reservoir en de kattenvlo de vector. De relevantie van de door *R. felis* veroorzaakte ziekte is nog niet volledig begrepen. Tot nog toe zijn weinig gevallen beschreven en het onderscheiden van endemische typhus op klinische en laboratoriumgronden is lastig (Arellano 2005).

Besmettingsweg

Epidemische vlektyfus is zonder tussenkomst van de levende vector niet besmettelijk voor de mens. Een ontluisde patiënt lijdend aan epidemische vlektyfus is voor zijn omgeving niet besmettelijk (wel het bloed, hoewel geen gevallen van transmissie door bloed-bloedcontact zijn beschreven). *Rickettsia* dringen de huid binnen via wondjes (krabben of de bijtwond van de vector zelf) die met de geïnfecteerde feces van de vector in aanraking komen. De grote hoeveelheid bacteriën die in de feces van de vector zitten kan infectie veroorzaken via slijmvliezen of huidlaesies als contact met besmet materiaal plaatsvindt of hieruit aerosolen worden gegenereerd. De laatste situatie is waarschijnlijk het grootste risico voor mensen die in het laboratorium de kweek van *Rickettsia* uitvoeren. Veel onderzoekers, onder wie de ontdekkers Howard Ricketts en Stanislaus Prowazek, zijn om het leven gekomen na besmetting met *Rickettsia* in laboratoria zonder duidelijk contact met de vector (Gross 1996). Inhalatie is dus een mogelijke besmettingsroute in deze omstandigheden (Oster 1977).

R. typhi en *R. felis* kunnen ook direct via de vlooienbeet geïnoculeerd worden.

R. prowazekii en *R. typhi* vallen in risicoklasse 3. De kweek van deze organismen is uitsluitend toegestaan in C-II laboratoria, beheersingsniveau 3.

Besmettelijke periode

Patiënten met epidemische vlektyfus of de ziekte van Brill-Zinsser kunnen onbesmette luizen infecteren, en dus verdere verspreiding veroorzaken, tijdens koorts en waarschijnlijk tot 3 dagen nadat de koorts is verdwenen.

Patiënten met endemische vlektyfus zijn niet besmettelijk voor mensen.

Besmettelijkheid

Rickettsiae, met uitzondering van *Coxiella burnetii* (verwekker van Q-koorts) sterven snel buiten de gastheer of de vector. *R. prowazekii* kan echter enkele weken overleven in de feces van klerluizen en in dode luizen.

Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM. Vastgesteld in april 2021.

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Rickettsia](#).

Microbiologische diagnostiek

Diagnostiek naar vlektyfus bestaat voornamelijk uit serologisch onderzoek.

Directe diagnostiek

Directe diagnostiek naar vlektyfus, namelijk moleculaire diagnostiek en kweek, wordt alleen verricht in enkele referentielaboratoria in Europa. Contact kan worden gelegd via de Nederlandse laboratoria die Rickettsia-diagnostiek aanbieden.

Moleculaire diagnostiek, zoals PCR, is mogelijk op EDTA of volbloed in het acute stadium als de patiënt koorts heeft (dag 1-5 vanaf de eerste ziektedag). De gerapporteerde sensitiviteit voor PCR binnen de tyfusgroep is laag (Paris 2016). Het klinisch materiaal moet verzameld worden vóór of uiterlijk binnen 24 uur na start antibiotica (Abdad 2018).

Rickettsia spp kan gekweekt worden met behulp van celkweken, dit wordt niet voor routinediagnostiek gebruikt.

Indirecte diagnostiek

De meest gebruikte methode voor de diagnostiek van vlektyfus is indirecte immunofluorescentie assay (IFA) waarbij *Rickettsia*-specifieke IgM- en IgG-antistoffen kunnen worden aangetoond in serum. Deze antistoffen zijn detecteerbaar vanaf 10-14 dagen na het ontstaan van klachten (Paris 2016).

Met de test voor *Rickettsia typhi* kunnen antistoffen worden aangetoond bij een infectie met *R. typhi* (=endemische vlektyfus) en *R. prowazekii* (=epidemische vlektyfus) welke beiden behoren tot de Rickettsia tyfusgroep. Kruisreactiviteit van de IFA kan ook optreden met andere Rickettsia-species van de spotted fever-groep (Abdad 2018).

Het beste serologische bewijs voor een recent doorgemaakte vlektyfus is een viervoudige of hogere titerstijging van IgG-antistoffen tussen twee monsters die twee weken na elkaar zijn afgenomen. Aantonen van IgM-antistoffen is niet bewijzend voor een acute ziekte, omdat er sprake kan zijn van kruisreactiviteit en IgM langdurig aanwezig kan blijven na infectie (Abdad 2018). Vroege antibiotische behandeling kan resulteren in een minder sterke antistofrespons (Halle 1980).

Typering voor bron- en contactonderzoek

N.v.t.

Niet-microbiologische diagnostiek

Het besluit om een patiënt te behandelen voor vlektyfus wordt gesteld op basis van de klinische verdenking in combinatie met een reisanamnese waarbij de patiënt mogelijk in contact is geweest met de vector.

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

'Crowding', slechte hygiëne en weinig wisseling van kleding zijn de voorwaarden voor infestaties met kleepluizen. Wanneer kleepluizen een bloedmaaltijd nemen op een patiënt met epidemische vlektyfus (meestal ziekte van Brill-Zinsser), kan een nieuwe epidemie beginnen. Risicogroepen voor infestatie met kleepluizen (en dus voor epidemische vlektyfus) zijn mensen die dicht op elkaar leven met een slechte hygiëne of onder slechte hygiënische omstandigheden of die anders omgaan met lichaamshygiëne. Vluchtelingen in overvolle kampen met gebrek aan goede voorzieningen, gevangenen en, in het verleden, soldaten in de loopgraven zijn typische voorbeelden van epidemische vlektyfuspatiënten. Dak- en thuislozen zijn de grootste risicogroep voor infestatie met kleepluizen in Nederland.

Reizigers naar warme gebieden waar ratten voorkomen (kuststeden van de tropische en gematigde luchtstreek), dan wel de inwoners van die gebieden, lopen risico op endemische vlektyfus.

Verhoogde kans op ernstig beloop

De case fatality rate van epidemische vlektyfus neemt toe met de leeftijd. Het klinisch beloop is milder bij kinderen. Er is geen verslechtering van vlektyfus bekend in relatie met immuundeficiëntie (inclusief aids) of andere omstandigheden.

Endemische vlektyfus bij patiënten met hemolytische ziekten (G6PD-deficiëntie, hemoglobinopathieën) is geassocieerd met ernstige leverfunctiestoornissen. Ernstiger beloop wordt ook gezien bij patiënten behandeld met Co-trimoxazol.

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Epidemieën van vlektyfus zijn historisch verbonden met de meeste oorlogen in Europa. Sinds de jaren negentig werd transmissie beschreven in Nigeria, Ethiopië, Peru en Burundi (Bise 1997, Raoult 1998). Sporadische infecties met *R. prowazekii*, gerelateerd aan vliegende eekhoorns, werden in het oosten van de Verenigde Staten beschreven. Endemische vlektyfus komt wereldwijd voor, namelijk in de tropische kustgebieden van Amerika en Afrika, rond de

Middellandse Zee, in India en het Verre Oosten, inclusief de noordelijke kust van Australië. Gevallen werden recent beschreven in Griekenland, Spanje en de Canarische Eilanden, Portugal, Israël en Thailand en bij reizigers uit Indonesië (Parola 1998).

In Mexico en in de VS (vooral Texas, California en Hawaii) speelt de combinatie opossum en kattenvlo als reservoir-vector ook een rol in de transmissie naar mensen.

Voorkomen in Nederland

Sinds 1932 waren er meldingen van één geval per jaar van epidemische vlektyfus in 1933, 1934, 1937 en 1943, zes gevallen in 1944, 39 in 1945 en twee in 1947. Na een lange periode zonder gemelde gevallen zijn er voor het laatst in 1985 twee gevallen van epidemische vlektyfus gemeld bij de IGZ. Beide waren importgevallen gediagnosticeerd in reizigers uit Ethiopië (Bijkerk 1986).

Endemische vlektyfus valt niet onder de meldingscriteria.

Een importgeval van endemische tyfus werd in 1999 beschreven bij een Nederlander na een reis naar China en Vietnam (Groen 1999).

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van *Rickettsiae* in Nederland:

- [Virologische weekstaten](#)

Preventie

Immunisatie

Partieel effectieve vaccins tegen *R. prowazekii* kunnen gemaakt worden van geïnactiveerde of levende *Rickettsiae* gekweekt op eieren (WHO 1983). Een commercieel vaccin is niet beschikbaar. Er bestaat geen effectief vaccin tegen *R. typhi*.

Algemene preventieve maatregelen

Bestrijding van luizen en van de omstandigheden die infestatie met luizen mogelijk maken, is de meest effectieve preventieve actie tegen epidemische vlektyfus. In een overbevolkte en onhygiënische omgeving is periodiek gebruik van insecticidenpoeder op mensen en kleding effectief om infestatie met klederluizen te voorkomen. Het leger maakt gebruik van malathion omdat het voor kan komen dat soldaten in oorlogstijd dagenlang geen zorg kunnen besteden aan de hygiëne. Verbetering van hygiënische en sociale omstandigheden is de belangrijkste factor bij de preventie van epidemische vlektyfus.

In gebieden waar endemische vlektyfus voorkomt, kan het aanbrengen van insecticidenpoeder in een omgeving met veel ratten de vlooiënpopulatie verminderen.

Desinfectie

Conform de richtlijn [Standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Maatregelen

Meldingsplicht

Geen.

Inschakelen van andere instanties

Epidemische vlektyfus is één van de ziektes onder surveillance van de WHO (class IA).

Bronopsporing

Het traceren van de eerste gevallen bij een epidemie van epidemische vlektyfus is aanbevolen. Bij endemische vlektyfus is dit niet van toepassing.

Contactonderzoek

Contacten van patiënten met epidemische vlektyfus moeten getraceerd worden om eventueel ontluisd te kunnen worden. Bij endemische vlektyfus is er geen mens-op-mensverspreiding.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

De kleeerluis bevindt zich regelmatig niet op het menselijke lichaam, maar op kleding. De luis verstopt zich in de naden van de kleding en is moeilijk te zien. Het is dus belangrijk om de kleding van alle patiënten met epidemische vlektyfus en hun contacten te vernietigen of te ontluizen. Het ontluizen wordt bewerkstelligd door het wassen onder hoge temperatuur (60°C of hoger, langer dan 15 minuten) van kleding en beddengoed of door het aanbrengen van 1% malathionpoeder (voor meer informatie over ontluizing bij het leger, zie ook Armed Forces Pest Management Board 2002).

Indien dit allemaal niet mogelijk is volstaat het de kleding voor een periode van 3 weken in een afgesloten zak bij een aangename temperatuur (kamertemperatuur of hoger) te bewaren. De kleeerluis zonder bloedmaal overlijdt tussen de 3 en maximaal 10 dagen, de neten kunnen maximaal 3 weken overleven. Hogere temperaturen (maximaal 37°C) bevorderen de ontwikkeling van de neet tot luis waardoor hij sneller uitkomt en zal overlijden door gebrek aan voeding. Contacten van patiënten met epidemische vlektyfus moeten gedurende 15 dagen gecontroleerd worden om de eerste tekenen van ziekte te herkennen.

Bij gevallen van endemische vlektyfus hoeven geen maatregelen genomen te worden (aangenomen wordt dat de infectie in buitenlandse endemische gebieden is opgelopen).

Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Niet van toepassing.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Geen.

Behandeling

Beide vormen van vlektyfus zijn goed te behandelen met doxycycline (2dd 100 mg) gedurende 7 dagen (of tot 2-3 dagen na het verdwijnen van koorts). De koorts verdwijnt meestal 2-3 dagen na start van de behandeling. In moeilijke omstandigheden bleek zelfs een eenmalige doxycyclinedosis effectief in de behandeling van kleeerluisgerelateerde epidemische vlektyfus (Perine 1974, Raoult 1998).

Historie

Volgens de definitie van Hippocrates is tyfus (van het Griekse woord 'typhos' = rokerig of nevelig) een 'verwarde intellectuele toestand neigend tot verdooving'. De ziekte werd als zodanig voor het eerst in de zeventiende eeuw beschreven. Tyfus is een van de belangrijkste epidemische ziekten en wordt vaak geassocieerd met oorlogen en andere calamiteiten (Gray 1998). Het woord tyfus werd voor het eerst in 1760 gebruikt voor zowel de epidemische vorm (vlektyfus, typhus exanthematicus) als voor buiktyfus (typhoid fever, febris typhoidea) en pas in 1836 werden de twee ziektes van elkaar onderscheiden. Begin 20e eeuw toonde Charles Nicolle aan dat vlektyfus door kleepluizen verspreid wordt en tegelijkertijd vond Howard Ricketts een overeenkomst tussen de micro-organismen die vlektyfus en Rocky Mountain spotted fever veroorzaken (respectievelijk *Rickettsia prowazekii* en *Rickettsia rickettsii*) (Andersson 2000).

Tabel 1. Schematische weergave van de twee vormen van vlektyfus.

Ziekte	Verwekker	Vector	Gastheer
Epidemische vlektyfus	<i>R. prowazekii</i>	kleepluis	mens
Endemische vlektyfus	<i>R. typhi</i>	rattenvlo	knaagdieren (zoönose)

Onder de naam vlektyfus valt ook een mildere, vaak ongediagnosticeerde vorm die door vlooiën wordt verspreid. Dit werd in 1926 herkend als een afzonderlijke klinische en epidemiologische entiteit: muriene tyfus, ook bekend als endemische vlektyfus. In 1931 werd de verwekker van muriene tyfus (*Rickettsia typhi*) geïsoleerd en herkend als een verwante van de verwekker van epidemische vlektyfus. In deze richtlijn wordt de naam 'epidemische vlektyfus' voor de door *R. prowazekii* veroorzaakte ziekte (luisgerelateerd) en de naam 'endemische vlektyfus' voor de door *R. typhi* veroorzaakte ziekte (vloogerelateerd) gebruikt (tabel 1). Ondanks een aantal klinische en/of epidemiologische overeenkomsten met epidemische of endemische vlektyfus, worden andere rickettsioses in deze richtlijn niet besproken wegens de geringere verwantschap tussen deze verwekkers.

Literatuur

- Abdad MY, Abou Abdallah R, Fournier PE, Stenos J, Vasoo S. A Concise Review of the Epidemiology and Diagnostics of Rickettsioses: *Rickettsia* and *Orientia* spp. *J Clin Microbiol.* 2018;56(8).
- Andersson JO, Andersson SGE. A century of typhus, lice and *Rickettsia*. *Res Microbiol* 2000;151:143-150.
- Arellano J-LP, Fenollar F, Angel-Moreno A, Bolanos M, Hernandez M, Santana E, et al. Human *Rickettsia felis* infection, Canary Islands, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1961-1964.
- Armed Forces Pest Management Board. Technical Guide no.6. Delousing procedures for the control of louse-borne disease during contingency operations. Walter Reed Army Medical Center 2002. <http://www.afpmb.org/pubs/tims/TG6/TG6.pdf>
- Bise G, Coninx R. Epidemic typhus in a prison in Burundi. *Trans R Soc Trop Med Hygiene* 1997; 91: 133-134.
- Bijkerk H. Aangegeven patiënten met infectieziekten in 1985. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1054-1058.
- Carl M, Tibbs CW, Dobson ME, Paparello S, Dasch GA. Diagnosis of acute typhus infection using the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1990;161:791-793.
- Chin J. Control of communicable diseases manual. 17e druk. Washington, DC: American Public Health Association, 2000:541-545.
- Drancourt M, George F, Brouqui P, Sampil J, Raoult D. Diagnosis of Mediterranean spotted fever by indirect immunofluorescence of *Rickettsia conorii* in circulating endothelial cells isolated with monoclonal antibody-coated immunomagnetic beads. *J Infect Dis* 1992;166:660-663.

- Duma RJ, Sonenshine DE, Bozeman FM, Veazey JM Jr, Elisbergh BL, Chadwick DP, et al. Epidemic typhus in the United States associated with flying squirrels. *JAMA* 1981;245:2318-2323.
- Feng H, Popov VL, Yuoh G, Walker DH. Role of T lymphocyte subsets in immunity to spotted fever group Rickettsiae. *J Immunol* 1997;158:5314-5320.
- Gray MW. Rickettsia, typhus and the mitochondrial connection. *Nature* 1998;396:109-110.
- Groen J, Nur YA, Dolmans W, Ligthelm RJ, Osterhaus AD. Scrub and murine typhus among Dutch travelers. *Infection* 1999;27:291-292.
- Gross L. How Charles Nicolle of the Pasteur Institute discovered that epidemic typhus is transmitted by lice: Reminiscences from my years at the Pasteur Institute in Paris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10539-10540.
- Halle S, Dasch GA. Use of a sensitive microplate enzyme-linked immunosorbent assay in a retrospective serological analysis of a laboratory population at risk to infection with typhus group rickettsiae. *J Clin Microbiol.* 1980;12(3):343-50.
- Horta MC, Labruna MB, Sangioni LA, Vianna MC, Gennari SM, Galvao MA, et al. Prevalence of antibodies to spotted fever group Rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian spotted fever- endemic area in the state of Sao Paulo, Brazil: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever group rickettsia. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:93-97.
- Laan JR van der, Smit RBJ. Terug van weggeweest: de kleeerluis (*Pediculus humanus var. corporis*). *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 1912-1915.
- Oster CN, Burke DS, Kenyon RH, Ascher MS, Harber P, Pedersen CE Jr. Laboratory-acquired Rocky Mountain spotted fever. The hazard of aerosol transmission. *N Engl J Med* 1977; 297: 859-863.
- Paris DH, Dumler JS. State of the art of diagnosis of rickettsial diseases: the use of blood specimens for diagnosis of scrub typhus, spotted fever group rickettsiosis, and murine typhus. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(5):433-9.
- Parola P, Vogelaers D, Roure C, Janbon F, Raoult D. Murine typhus in travellers returning from Indonesia. *Emerg Infect Dis* 1998;4:677-680.
- Perine PL, Krause DW, Awoke A, McDade JE. Single-dose treatment of louse-borne relapsing fever and epidemic typhus. *Lancet* 1974;2:742-744.
- Raoult D, Ndiokubwayo JB, Tissot-Dupont H, Roux V, Faugere B, Abegbinni R, et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet* 1998;352:353-358.
- Walker DH, Olano JP, Feng HM. Critical role of cytotoxic T lymphocytes in immune clearance of rickettsial infection. *Infect Immun* 2001;69:1841-1846.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series nr.687. Annex 2. Requirements for louse-borne human typhus vaccine (live). Geneva 1983:61-76.