

NORMALIZACE SÉROLOGICKÝCH NÁLEZŮ PO ÚČINNÉ ANTIBIOTERAPII CHLAMYDIOVÝCH INFEKČÍ

MUDr. Petr Hejnar, Ph.D.¹, doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.¹, Mgr. Eva Hejnarová²

¹Ústav mikrobiologie LF UP a FN, Olomouc

²SZŠ a VZŠ E. Pöttinga, Olomouc

V rámci provozu sérologické laboratoře Ústavu mikrobiologie FN a LF UP v Olomouci byli v letech 2004–2005 sledováni pacienti, u kterých došlo k vymizení chlamydiových IgA a/nebo IgM protilátek. K testování byly použity komerční soupravy „Chlamydien-IgG (IgA, IgM)-rE-LISA“ a „Chlamydia trachomatis-IgG (IgA)-pELISA“ (medac, Německo). Následně byla u ošetřujících lékařů ověřována klinická diagnóza, použitý antimikrobní přípravek, jeho dávkování, datum zahájení, délka terapie a její efekt.

Studovaný soubor tvořilo celkem 61 pacientů. U 57 (93,4 %) z nich šlo o vymizení rodově specifických anti-LPS IgA a/nebo IgM, u čtyř (6,6 %) o anti-Chlamydia trachomatis IgA. Nejčastějšími klinickými diagnózami byly pneumonie (13 pacientů, 21,3 %) a infekce horních cest dýchacích (8, 13,1 %). Nejčastěji používanými antibiotiky byly v různých dávkách azitromycin 3–11 dní (u 16 pacientů, 26,2 %), klaritromycin 7–21 dní (15, 24,6 %), doxycyklin 8–21 dní (14, 23,0 %) a jejich kombinace (zčásti s dalšími přípravky) (12, 19,7 %). K vymizení protilátek došlo za 6–235 dní od zahájení terapie – průměr 63,9 dne (medián 42).

Interní Med. 2006; 10: 454–456

Chlamydiové infekce u člověka způsobují tři druhy těchto intracelulárních bakterií. Nejrozšířenější *Chlamydia pneumoniae* způsobuje převážně respirační infekce, ale i artritidy. Diskutován je její vztah k ateroskleróze, astmatu, některým typům nádorů a dalším onemocněním. Pro člověka významným druhem je také *Chlamydia trachomatis* – etiologické agens trachomu, infekcí urogenitálního traktu s následnými poruchami plodnosti, konjunktivit, proktitid, faryngitid a artritid. I tato species je podezřívána z účasti na vzniku několika typů zhoubných nádorových onemocnění. Nejmenší význam má zoonotogenní druh *Chlamydia psittaci*, jehož primárním hostitelem jsou ptáci a savci. Typický pro chlamydie je oligo- či asymptomatický chronický zánětlivý proces s významnou fibroprodukcí. Bezpříznakovost je však často pouze zdánlivá, neboť infikovaný jedinec má příznaky, které se nedávají do souvislosti s chlamydiemi. U pacientů s HLA B 27 se častěji vyskytují klinické symptomy (19, 26, 31, 40).

Aktivita infekce se většinou stanovuje na základě přítomnosti IgA a IgM zvláště proti rodově specifickému lipopolysacharidu (LPS) chlamydií. Imunoglobuliny A jsou spíše než pro akutní stadia primoinfekcí typické pro chronické perzistující infekce a reinfekce. IgM se vyskytují hlavně v akutní fázi primární infekce (sérokonverze lze většinou prokázat už v 1. týdnu po začátku klinických příznaků) a poté vymizí. Občas však také mohou dlouhodobě přetrvávat u chronických infekcí nebo se znovu objevit při reinfekci. Vymizení IgA a IgM je tedy možno považovat za jeden z indikátorů úspěšné terapie chlamydiové infekce. Samotné IgG protilátky v nízkých až středních titrech jsou považovány za anamnestické (14, 31, 32, 40).

Materiál a metodika

V rámci provozu sérologické laboratoře Ústavu mikrobiologie FN a LF UP v Olomouci byli v letech 2004–2005 sledováni pacienti, u kterých došlo k vymizení chlamydiových IgA a/nebo IgM protilátek. V zájmu vyloučení nespecifických nálezů byla dále nutná přítomnost specifických IgG ve vzorku séra signalizujícím aktivní infekci, na jehož základě bylo rozhodnuto o antibiototerapii. K testování byly použity komerční soupravy „Chlamydien-IgG (IgA, IgM)-rELISA“ a „Chlamydia trachomatis-IgG (IgA)-pELISA“ (medac, Německo). Následně byli kontaktováni ošetřující lékaři těchto nemocných a byli dotazováni na konečnou klinickou diagnózu, použitý antimikrobní přípravek, jeho dávkování, datum zahájení a ukončení terapie. Příslušný pacient

Tabulka 1. Klinické diagnózy zastoupené u pacientů

Klinická diagnóza	Počet pacientů
pneumonie, pleuropneumonie	13
(recidivující) infekce horních cest dýchacích	8
bronchitida, tracheobronchitida, laryngotracheitida	7
artritida, artralgie, artopatie	6
febrilie	4
kašel	4
astma, exacerbace astmatu	3
exacerbace CHOPN	3
epididymitida	2
konjunktivitida, keratokonjunktivitida	2
ostatní	9

Tabulka 2. Antibiotika použita v monoterapii

ATB	Dávka/doba podávání	Počet pacientů
AZI	1x 500 mg 9 d (s nebo bez 2–7d přestávky)	6
	1x 500 mg 3 d	3
	1x 500 mg 6 d (s nebo bez 4d přestávky)	3
	1x 500 mg 7 d	1
	1x 500 mg 8 d	1
	v dětské dávce 6 d	1
KLA	2x 250 mg 1 d, 1x 250 mg 10 d	1
	2x 500 mg 14 d	6
	2x 500 mg 10 d	1
	2x 500 mg 7 d	1
	1x 1000 mg 21 d	1
	2x 250 mg 14 d	1
	2x 250 mg 8 d	1
	2x 125 mg 8 d	1
	v dětské dávce 7 d	1
	16 mg/kg/d ve 2 dávkách 14 d	1
DOX	2x 500 mg 14 d, 1x 500 mg 5 d	1
	2x 100 mg 21 d	5
	2x 100 mg 14 d	4
	2x 100 mg 3 d, 1x 100 mg 6 d	1
	2x 100 mg 9 d	1
ROX	2x 200 mg 2d, 1x 200 mg 6 d	1
	1x 100 mg 21 d	1
	1x 100 mg 10 d	1
OFL	2x 150 mg 10 d	2
	2x 150 mg 14 d	1
OFL	2x 200 mg 20 d	1
d: den		

Tabulka 3. Kombinace antibiotik použité u 12 pacientů

1. KLA 1x 500mg 5 d, s odstupem 14 d DOX 2x 100mg 10 d
2. KLA 2x 500mg 5 d, bez odstupu OFL 2x 200mg 20 d
3. SPI 2x 3 mil. IU 9 d, s odstupem 14 d DOX 2x 100mg 14 d
4. KLA 2x 125mg 5 d, bez odstupu ERY 4x 100mg 4 dny a bez odstupu ERY 3x 5 ml 2 d
5. KLA 2x 500mg + CIP 2x 200mg 22 d
6. KLA 2x 500mg 6 d, bez odstupu DOX 2x 100mg 17 d
7. KLA 2x 500mg 21 d + CIP 2x 500mg 16 d
8. AZI 1x 500mg 6 d + CIP 2x 250mg 13 d
9. OFL 2x 200mg 3 d, s odstupem 17 d KLA 2x 500mg 6 d + CIP 2x 200mg 5 d
10. CIP 2x 500mg 7 d, bez odstupu KLA 2x 500mg 11 d a s odstupem 4 m opět KLA 2x 500mg 9 d
11. DOX 1x 200mg 20 d, s odstupem 46 d AZI 1x 500mg 3d a s odstupem 4 d opět AZI 1x 500mg 3 d
12. DOX 1x 100mg 10 d, s odstupem 13 dní KLA 2x 250mg 21 d. Navíc lokálně CIP 42 d
m: měsíc SPI: spiramycin ERY: erytromycin CIP: ciprofloxacin

byl do souboru zařazen pouze tehdy, pokud byla aplikována antibioterapie.

Výsledky

Studovaný soubor tvořilo celkem 61 pacientů – 25 mužského pohlaví (věk 9 měsíců – 74 let, medián 29 let, průměr 33,7) a 36 ženského (3–82 let, medián 34,5, průměr 35,3). V 57 (93,4%) případech se jednalo o vymizení rodově specifických anti-LPS IgA a/ nebo IgM, ve čtyřech (6,6%) o anti-*C. trachomatis* IgA. Nejčastějšími klinickými diagnózami byly pneumonie (13 pacientů, 21,3%), infekce horních cest dýchacích (8, 13,1%) a tracheobronchitis (7, 11,5%). Detailní přehled uvádí tabulka 1.

Aplikovaná antibiotika byla zastoupena azitromycinem (AZI, u 16 pacientů, 26,2%), klaritromycinem (KLA, 15, 24,6%), doxycyklinem (DOX, 14, 23,0%) a dále kombinacemi nejméně dvou antimikrobních preparátů (12, 19,7%), roxitromycinem (ROX, 3, 4,9%) a ofloxacinem (OFL, 1, 1,6%). Úplné údaje včetně dávkování a doby podávání uvádějí tabulky 2, 3.

K vymizení chlamydiových IgA a/nebo IgM protilátek došlo za 6–235 dní od zahájení terapie. V průměru se jednalo o 63,9 dne (medián 42). U pacientů obvykle došlo i k úpravě klinického stavu, což však vzhledem k subjektivitě a vlastnostem chlamydiového zánětlivého procesu nebylo podrobně sledováno.

Diskuze

Literární údaje dokladují, že zřejmě snadnější jsou antibiotiky ovlivnitelné infekce *C. trachomatis*. Za „zlatý srovnávací standard“ se obvykle považuje sedmidenní terapie doxycyklinem (16, 28). Celá řada studií se následně věnovala porovnávání klinického efektu jednorázové dávky 1 g azitromycinu se zmíněným standardem. Většina z nich dospěla k závěru, že oba přístupy jsou srovnatelné, i když terapie azitromycinem někdy vycházela jako ekonomicky výhodnější (12, 16, 24, 28). Doxycyklin vy-

kazuje lepší účinnost spíše u akutních infekcí, azitromycin u chronických perzistujících (30). Pokud už klinické příznaky přetrvávají déle než tři týdny, je doporučeno podávat doxycyklin dva týdny nebo azitromycin šest dní (37). Jiné práce hodnotily účinnost dalších antimikrobních přípravků v porovnání s oběma výše zmíněnými – srovnatelný efekt byl prokázán u ofloxacinu, klaritromycinu a spiramycinu (8, 17, 36, 39). Naopak jako méně účinný se jevil ciprofloxacin a horší snášenlivost byla zjištěna u erytromycinu (1, 3, 35). Překvapením je ověřená efektivita klindamycinu a amoxicilinu, která je s výhodou využitelná u těžších (2, 3). Za zmínku stojí popsání lepší účinnosti antibiotik při současné aplikaci systémové enzymoterapie (25).

Pokud se týká infekcí způsobených *C. pneumoniae*, příznivý vliv makrolidů, fluorochinolonů a doxycyklinu je popisován jak u pneumonií, tak i u astmatu a srdečně-cévních onemocnění (6, 11, 20, 27, 29). Mezi makrolidy jsou favorizovány zvláště klaritromycin a roxitromycin (6, 11). Velmi účinným přípravkem byl dále shledán rifampicin (jako jediný působí i na elementární tělíska), u kterého je doporučeno jeho použití v kombinaci s doxycyklinem nebo makrolidy v případě infekcí refraktorních k terapii (5, 11, 33). Stále častěji jsou však popisována selhání antibioterapie, a to i v případě jejího značného prodloužení. V této souvislosti byly mimo jiné zmíněny azitromycin, erytromycin a doxycyklin (21, 34). V laboratorních podmínkách byla demonstrována neschopnost celé řady antibiotik (gemifloxacin, levofloxacin, azitromycin, klaritromycin) úplně eliminovat *C. pneumoniae* z infikovaných buněk tkáňových kultur (21, 22). S popsanou skutečností jistě souvisí dále zmíněná obtížná léčba chronických perzistujících chlamydiových infekcí se stabilními hladinami protilátek a relapsy onemocnění (4, 34, 13).

Nejméně zmíněn se v odborné literatuře týká antibioterapie psitakózy. Popsán byl například příznivý vliv klaritromycinu nebo doxycyklinu (9, 15).

Námi prezentované výsledky v zásadě korelují s dosud zjištěnými poznatky. Mezi úspěšně použitými antibiotiky však jednoznačně dominovala pouze trojice přípravků – azitromycin, klaritromycin a doxycyklin. Tato léčiva, ať už použita samostatně nebo jako součást(i) kombinace, byla uplatněna u 93 % nemocných. Je otázkou, zda malé zastoupení zbývajících použitelných antimikrobních přípravků (fluorochinolonů, spiramycinu, roxitromycinu, erytromycinu) je dáno jejich menší oblíbeností mezi ošetřujícími lékaři, ekonomickými důvody nebo jejich reálně nižší účinností vůči chlamydiím. Vzhledem ke skutečnosti, že 62 % z klinických diagnóz v souboru reprezentovalo infekci cest dýchacích, lze předpokládat, že se podle očekávání většinou jednalo o infekce *C. pneumoniae* (14). Potřebným údajem pro kliniku může být zjištění, za jak dlouho po zahájení úspěšné antibioterapie lze očekávat vymizení markerů aktivní infekce (IgA, IgM) a normalizaci sérologického nálezu. V našem souboru k tomu došlo asi u 2/3 pacientů do dvou měsíců, přičemž údaje ze začátku rozmezí (například 6 dnů u jednoho pacienta) je nutno hodnotit s opatrností – mohlo dojít k záměně vzorků sér při odběru nebo transportu, „falešné“ nespecifické seropozitivitě apod. Téměř u všech nemocných také došlo k úpravě klinického stavu a ústupu potíží.

Je třeba se zmínit o četných komplikacích spojených s terapií chlamydiových infekcí. Často ani vystřídaní všech dostupných použitelných antimikrobních přípravků nevede k úspěchu, i když rezistence chlamydií k antibiotikům (pokud pomineme výše zmíněnou neschopnost některých z nich zcela eliminovat mikroby z infikované tkáně) je zatím vzácná a nevyvíjí se ani po expozici subinhibičními koncentracemi léčiv (18, 38). Antigeny usmrcených chlamydií však mohou ve tkáních dlouho přetrvávat a podněcovat organismus k pokračování zánětlivé odpovědi (35). Dále je známo, že zvláště *C. pneumoniae* využívá buňky monocyto-makrofágového systému jako efektivní transportní systém a je v nich dokonale chráněna před účinkem antibiotik (10).

Hlavní důvod vzniku chronické perzistující infekce a trvání klinických příznaků u některých pacientů však pravděpodobně spočívá v navození autoimunitní zánětlivé odpovědi. Z tohoto hlediska je vysoce riziková antigenní výbava chlamydií, zejména proteiny tepelného šoku (HSP) a LPS. HSP jsou evolučně velmi konzervativní a vykazují značnou sekvenční homologii s lidskými HSP, takže zvláště v případě chronické infekce může dojít k přesměrování imunitní odpovědi na buňky hostitele. Chlamydiový LPS je známý jako účinný prozánětlivý polyklonální aktivátor makrofágů i lymfocytů. Zmíněné antigeny jsou při chronických perzistujících infekcích produkovány ve značných kvantech (23, 26).

Uvedené imunopatologické pochody mohou pokračovat, i když infekční agens je už terapií eliminováno. Efekt poté může vykazat imunomodulační léčba. I při shromažďování dat pro tuto publikaci jsme se setkali se skutečností, že nejméně u jednoho pacienta nedošlo k vymizení protilátek a ústupu příznaků po aplikaci antibiotik. Účinné u něho však bylo imunomodulans Isoprinosin, které podporuje ne-specifickou imunitu a ovlivňuje imunitní odpověď.

Závěrem je ještě nutno konstatovat, že průběh infekce rovněž bývá významně ovlivněn individuální imunoreaktivitou hostitele. Za rizikové faktory se v tomto smyslu považují kouření, genetické predispozice, vyšší věk, mužské pohlaví a stres (23, 26). Zákeřnost chlamydiové infekce spočívá ve skutečnosti, že klinická manifestace se často dostaví až v důsledku pozdních morfologických a funkčních změn tkání. Tyto stavy jsou závažné a terapeutické

ky hůře zvládnutelné. Důležitá je tedy včasná diagnostika a terapie.

MUDr. Petr Hejnar, Ph.D.
Ústav mikrobiologie LF UP a FN
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: hejnar@fnol.cz

Literatura

- Adair CD, Gunter M, Stovall TG, McElroy G, Veille JC, Ernest JM. Chlamydia in pregnancy: A randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 165–168.
- Alary M, Joly JR, Moutquin JM, Mondor M, Boucher M, Fortier A, Pinault JJ, Paris G, Carrier S, Chamberland H, Bernatchez H, Paradis JF. Randomized comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydial infection in pregnancy. *Lancet* 1994; 344: 1461–1465.
- Alger LS, Lovchik JC. Comparative efficacy of clindamycin versus erythromycin in eradication of antenatal Chlamydia trachomatis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 375–381.
- Branden E, Koyi H, Gnarp J, Gnarp H, Tornling G. Intermittent azithromycin treatment for respiratory symptoms in patients with chronic Chlamydia pneumoniae infection. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 811–816.
- Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis, with special reference to Chlamydia-induced arthritis: A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol* 2004; 31: 1973–1980.
- Critchley IA, Jones ME, Heinze PD, Hubbard D, Engler HD, Evangelista AT, Thornsberry C, Karlosky JA, Sahm DF. In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 214–221.
- de Barbeyrac B, Bebear C. Chlamydial pathogenesis: diagnostic and therapeutic consequences. *Arch Pediatr* 2005; 12 (Suppl. 1): S26–S31.
- Dylewski J, Clecner B, Dubois J, Saint Pierre C, Murray G, Bouchard C, Phillips R. Comparison of spiramycin and doxycycline for treatment of Chlamydia trachomatis genital infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1373–1374.
- Ferreri AJM, Ponzoni M, Guidoboni M, De Conciliis C, Resti AG, Mazzi B, Lettini AA, Demeter J, Dell'Oro S, Dogliani C, Villa E, Boiocchi M, Dolcetti R. Regression of ocular adnexal lymphoma after Chlamydia psittaci eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5067–5073.
- Gieffers J, Fullgraf H, Jahn J, Klinger M, Dalhoff K, Katus HA, Solbach W, Maass M. Chlamydia pneumoniae infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment. *Circulation* 2001; 103: 351–356.
- Gieffers J, Solbach W, Maass M. In vitro susceptibility and eradication of Chlamydia pneumoniae cardiovascular strains from coronary artery endothelium and smooth muscle cells. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 259–262.
- Haddix AC, Hillis SD, Kassler WJ. The cost-effectiveness of azithromycin for Chlamydia trachomatis infections in women. *Sex Transm Dis* 1995; 22: 274–280.
- Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Mandel L, Smith P, Schachter J. Persistent infection with Chlamydia pneumoniae following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 178–182.
- Hejnar P, Krátká J. Prävalenz von IgA-, IgG- und IgM-Antikörpern gegen Chlamydien mit Hilfe von rekombinanten ELISA-Testen von medac bei Patienten der Universitätsklinik Olomouc und Bedeutung des IgM-Nachweises für die Diagnostik aktiver Infektionen. *Mikrobiologie* 2000; 10: 209–212.
- Henrion E, Trippaerts M, Lepage P. Severe psittacosis with multiorgan failure in a 10 year-old boy. *Arch Pediatr* 2002; 9: 810–813.
- Hillis SD, Coles FB, Litchfield B, Black CM, Mojica B, Schmitt K, Saint Louis ME. Doxycycline and azithromycin for prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women – a use-effectiveness study in public health settings. *Sex Transm Dis* 1998; 25: 5–11.
- Hooton TM, Batteiger BE, Judson FN, Spruance SL, Stamm WE. Ofloxacin versus doxycycline for treatment of cervical infection with Chlamydia trachomatis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1144–1146.
- Jones RB, van der Pol B, Johnson RB. Susceptibility of Chlamydia trachomatis to trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (Suppl. B): 63–65.
- Korych B. Chlamydie a jimi vyvolané infekce. *Remedia Klin Mikrobiol* 1998; 2: 72–74.
- Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma – effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121: 1782–1788.
- Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlag MR. Effect of gemifloxacin on viability of Chlamydia pneumoniae (Chlamydia pneumoniae) in an in vitro continuous infection model. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 763–767.
- Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlag MR. Effect of prolonged treatment with azithromycin, clarithromycin, or levofloxacin on Chlamydia pneumoniae in a continuous-infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 409–412.
- Leinonen M. Pathogenesis of Chlamydia pneumoniae. *Správy Klin Mikrobiol* 2001; 1 (Suppl. C): 25–31.
- Magid D, Douglas JM, Schwartz JS. Doxycycline compared with azithromycin for treating women with genital Chlamydia trachomatis infections: An incremental cost-effectiveness analysis. *Ann Int Med* 1996; 124: 389–393.
- Mazurov VI, Lila AM. Optimization of reactive arthritis treatment using systemic enzyme therapy. *Int J Immunother* 2001; 17: 125–128.
- Medková Z. Imunologie a imunopatologie chlamydiových infekcí. *Správy Klin Mikrobiol* 2001; 1 (Suppl. C): 51–60.
- Monno R, De Vito D, Losito G, Sibilio G, Costi A, Fumarola L, D'Aprile A, Marcuccio P. Chlamydia pneumoniae in community-acquired pneumonia: Seven years of experience. *J Infect* 2002; 45: 135–138.
- Ossewaarde JM, Plantema FHF, Rieffe M, Nawrocki RP, Devries A, Vanloon AM. Efficacy of single-dose azithromycin versus doxycycline in the treatment of cervical infections caused by Chlamydia trachomatis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 693–697.
- Parchure N, Zouridakis EG, Kaski JC. Effect of azithromycin treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease and evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *Circulation* 2002; 105: 1298–1303.
- Reveneau N, Crane DD, Fischer E, Caldwell HD. Bactericidal activity of first-choice antibiotics against gamma interferon-induced persistent infection of human epithelial cells by Chlamydia trachomatis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1787–1793.
- Saikkku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E, Ekman MR, Manninen V, Mänttari M, Frick MH, Huttunen JK. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Int Med* 1992; 116: 273–278.
- Schumacher A, Seljeflot I, Lerkrod AB, Sommervoll L, Otterstad JE, Arnesen H. Chlamydia LPS and MOMP seropositivity are associated with different cytokine profiles in patients with coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 431–437.
- Siewert K, Rupp J, Klinger M, Solbach W, Gieffers J. Growth cycle-dependent pharmacodynamics of antichlamydial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1852–1856.
- Sinialo J, Mattila K, Nieminen MS, Valtanen V, Syrjala M, Sundberg S, Saikkku P. The effect of prolonged doxycycline therapy on Chlamydia pneumoniae serological markers, coronary heart disease risk factors and forearm basal nitric oxide production. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 85–92.
- Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Strugar J, Strapac Z, Vrsalovic R, Vukovic J, Tomas M. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 457–462.
- Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Markovinovic L, Barsic B, Marekovic I, Roglic S, Zeljko Z, Vince A, Cajic V. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother* 2002; 14: 384–389.
- Skerk V, Schonwald S, Strapac Z, Beus A, Francetic I, Krhen I, Lesko V, Vukovic J. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by Chlamydia trachomatis treated with azithromycin or doxycycline. *J Chemother* 2001; 13: 176–181.
- Stamm WE. Potential for antimicrobial resistance in Chlamydia pneumoniae. *J Infect Dis* 2000; 181 (Suppl. 3): S456–S459.
- Stein GE, Mummaw NL, Havlicek DH. A preliminary study of clarithromycin versus doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 727–731.
- Verkooyen RP, Van Lent NA, Mousavi Joulandan SA, Snijder RJ, Van den Bosch JM, Van Helden HP, Verbrugh HA. Diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease by micro-immunofluorescence and ELISA. *J Med Microbiol* 1997; 46: 959–964.