



# Tularemie Richtlijn

## Samenvatting

**Verwekker:** Bacterie *Francisella tularensis*.

**Besmettingsweg:** Direct vanuit een dierlijk reservoir; beten of steken van geleedpotigen (vectoren) en vanuit een besmet milieu (water, grond).

**Incubatieperiode:** 1-14 dagen (meestal 3-5 dagen).

**Maatregelen:** Brononderzoek. Opsporen personen die aan dezelfde bron zijn blootgesteld. Algemene voorzorgsmaatregelen.

**Symptomen:** Deel verloopt asymptomatisch, afhankelijk van het type bacterie, dosis, porte d'entree en immuunstatus.

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI: mei 2017.

Wijzigingen:

- 8 januari 2018: bijlage 3 (Osirisvragenlijst) toegevoegd
- 6 oktober 2017: in bijlage 2 is de maximale dagdosering voor kinderen aangepast.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

*Francisella tularensis* is een klein, gramnegatief, pleomorf, niet-beweeglijk en niet-sporenvormend coccobacillair, facultatief intracellulair micro-organisme met een afmeting van 0,2-0,5 x 0,7-1,0 µm.

Van *Francisella tularensis* (*F.t.*) zijn vier subspecies (subsp.) bekend: *F.t.tularensis* (ook bekend als type A), *F.t.holarctica* (ook bekend als type B), *F.t.mediasiatica* en *F.t.novicida* [de status van *F.t.novicida* als subspecies is onderwerp van discussie (Johansson 2010)]. Van subsp. *F.t.tularensis* kunnen verder nog de subpopulaties A.I en A.II worden onderscheiden. (Farlow et al 2005)

De subspecies verschillen moleculair, biogeografisch en qua virulentie (tabel 1). Alleen *F.t.tularensis* en *F.t.holarctica* worden met het tularemie ziektebeeld bij mensen geassocieerd. In Europa komt subsp. *F.t.tularensis* niet voor en speelt alleen subsp. *F.t.holarctica* een rol als ziekteverwekker voor mens en dier.

*Francisella tularensis* is een van de meest infectieuze bacteriën. De infectieuze dosis van subsp. *F.t.tularensis* waarbij 50% van de populatie onder normale omstandigheden ziek wordt (ID50), bedraagt waarschijnlijk minder dan tien bacteriecellen. De infectieuze dosis van subsp. *F.t.holarctica* bij de mens is onbekend (Sjösted 2007), maar infectie wordt mogelijk geacht bij ingestie van meer dan een miljoen organismen. (Grunow 2010)

Subsp. *F.t. tularensis* wordt vanwege de hoge virulentie, de mogelijkheid tot aerosolverbreiding in dichtbevolkte centra en de lange overlevingsduur van het micro-organisme in natuurlijke biotopen als een potentieel biologisch wapen beschouwd. Zie ook [bijlage 1](#).

Tabel 1. Virulentie en verspreiding van de verschillende *F. tularensis* subspecies.  
Bron: Oyston, 2008, gemodificeerd, \*Johansson, 2010, \*\*Kingry, 2014.

subspecies	relatieve virulentie	verspreiding	bijzonderheden
<i>tularensis</i> A.I	zeer hoog	midden en oosten van VS, Californië	geassocieerd met de teken <i>Amblyomma americanum</i> en <i>Dermacentor variabilis</i>
<i>tularensis</i> A.II	matig	westen van VS	geassocieerd met de teek <i>Dermacentor andersoni</i> , de daas <i>Chrysops discalis</i> en het katoenstaart konijn
<i>holarctica</i>	hoog	Europa, Noord-Amerika	geassocieerd met haasachtigen, beten van verschillende insecten en besmet oppervlaktewater
<i>novicida</i>	laag	wereldwijd	de status van <i>F.t. novicida</i> als subspecies is onderwerp van discussie * Slechts 12 humane gevallen, vnl. bij immuungecompromitteerden bekend. Uit brak- en zeewater geïsoleerd; geen dierlijke reservoirs of vectoren bekend**
<i>mediasiatica</i>	onbekend**	centraal Azië	geen gedocumenteerde ziektegevallen bij de mens

## Pathogenese

*F. tularensis* kan de mens infecteren via de huid, de slijmvliezen, het maag-darmkanaal en de luchtwegen. Na besmetting via huid of slijmvliezen vermeerderd *F. tularensis* zich gedurende de eerste drie tot vijf dagen ter plaatse van de porte d'entree, waarbij snel ulceratie optreedt. De organismen verspreiden zich dan via de regionale lymfeklieren en van daaruit naar de diverse orgaansystemen. In de aangedane organen treedt uitgebreide necrose op waarbij nabijgelegen vaten kunnen tromboseren. De necrotische haarden bevatten grote aantallen polymorfonucleaire leucocyten, later vooral macrofagen, epitheloïde cellen en lymfocyten. Er ontwikkelen zich vervolgens granulomen die soms verkazen en daarom met tuberculose verward kunnen worden. Necrotische haarden kunnen confluëren en aanleiding geven tot abcesvorming (Penn, 2005).

De virulentie van *F. tularensis* is in belangrijke mate bepaald door zijn vermogen cellen binnen te kunnen dringen, snel uit het fagosoom te kunnen ontsnappen en te kunnen overleven en groeien in het cytoplasma van geïnfecteerde cellen (Barel, 2013). De precieze mechanismen zijn nog onopgehelderd (Barel, 2013). Klassieke virulentiefactoren, zoals endotoxines, lijken geen rol te spelen (Oyston, 2008). Na binding aan oppervlaktereceptoren wordt *F. tularensis* door fagocytose in de cel opgenomen. Acidificatie van het fagosoom leidt tot activering van virulentiegenen die *F. tularensis* in staat stellen door de fagosomale membraan te breken en naar het cytoplasma te ontsnappen. In het cytoplasma vertraagt *F. tularensis* cellulaire defensiemechanismen en gaat over tot vermeerdering totdat de gastheercel door apoptose openbreekt en nieuwe vermeerderingscyclus op gang komt. Hoewel *F. tularensis* in veel soorten cellen kan groeien, neemt men aan dat *in vivo* macrofagen de belangrijkste cellen voor vermeerdering en disseminatie vormen.

## Incubatieperiode

Meestal 3 tot 5 dagen (spreiding 1 tot 14 dagen) (Maurin en Gyurancez, 2016).



### Incubatieperiode bij dieren

Bij dieren meestal 1-10 dagen (diersoort, pathogeen, dosis en route afhankelijk) ([The Merck Veterinary Manual](#)).

### Ziekteverschijnselen

Humane tularemie uit zich in 7 verschillende ziektebeelden (tabel 2).

De ernst waarmee en de wijze waarop de ziekte zich manifesteert, hangt af van het subspecies, de dosis, de porte d'entree en de immuunstatus van de patiënt. Zowel asymptomatisch en subklinisch beloop als foudroyant verloop met sepsis en algeheel orgaanfalen komt voor.

Gewoonlijk begint de ziekte met een abrupte temperatuurstijging, hoofdpijn, spierpijn, koude rillingen en ? bij de intestinale/oropharyngeale vorm ? keelpijn. Respiratoire symptomen, maar ook buikpijn en diarree kunnen optreden. Onbehandeld kan de koorts een maand aanhouden. Gewichtsverlies, klierzwellingen en algehele malaise kunnen maanden blijven bestaan.

Alle vormen van tularemie kunnen worden gecompliceerd door hematogene uitzaaiing met als gevolg secundaire pleuropneumonie en/of sepsis. De case fatality rate is 2% ( voordat antibiotica ? met name aminoglycosiden ? ter beschikking kwamen was deze veel hoger: 33%).

In de Europese situatie zijn de ulceroglandulaire beloopvormen na infectie met subsp. *F.t. holartica* verreweg de meest frequent voorkomende klinische uitingen van tularemie. Ze zijn het gevolg van percutane blootstelling door het hanteren van besmette karkassen of van de beet of steek van een besmet insect. Ter plaatse ontstaat een rode, pijnlijke papel (dd antrax!), die na enkele dagen ulcereert. Aansluitend ontstaat een regionale lymfklierzwelling. Deze lymfklieren kunnen verweken en doorbreken ondanks behandeling met geschikte antibiotica. Bij een aan muskusratten gerelateerde uitbraak van voornamelijk ulceroglandulaire tularemie waren bij 39 patiënten de belangrijkste klinische verschijnselen koorts (97%), cutane ulcus (74%), axillaire lymfadenopathie (67%), koude rillingen (59%), spierpijn (56%), malaise (51%), zweten (28%), epitrochleaire lymfadenopathie (25%), pleuritische pijn (5%), hoest (5%) en pre- auriculaire lymfadenopathie (2%) (Young, 1969).

Verwacht scenario en ziekteverschijnselen in geval subsp. *F.t. tularensis* als biologisch wapen wordt gebruikt (grootschalige verspreiding via aerosolen):

- Een acute, niet-specifieke griepachtige infectieziekte drie tot vijf dagen na het accident.
- In de daarop volgende weken gevolgd door een pneumonie met pleuritis bij een aanzienlijk aantal getroffen.
- Synchroon beloop bij een groot aantal tevoren gezonde volwassenen en kinderen.
- Optredend in dichte bevolkingscentra.
- De verwekker wordt geïdentificeerd als subsp. *F.t. tularensis* (Tularemie door dit virulente type komt in Europa niet natuurlijk voor!).

Het is van groot belang in deze situatie de ziekteverwekker tijdig te identificeren en te differentiëren van andere oorzaken van pneumonie waaronder influenza, Q-koorts, maar ook pest en antrax. Zie ook [bijlage 1](#).

Tabel 2. Ziektebeelden humane tularemie (bronnen CIDRAP 2013, WHO 2007).

Ziektebeeld	% van de gevallen	Porte d'entree	Kenmerken	Transmissie
Ulceroglandulair	45 - 85	huid	ulcus en regionale lymfeklierzwellings	arthropoden-beet, direct contact met geïnficeerd dier
Glandulair	10 -25	huid	regionale lymfeklierzwellings zonder waargenomen ulcus	idem
Oculoglandulair	< 5	conjunctiva	unilaterale conjunctivitis en regionale lymfklierzwellings	aanraken oog met gecontamineerde vingers
Orofaryngeaal	< 5	slijmvliezen van mond en farynx	exsudatieve stomatitis en faryngitis, regionale lymfeklierzwellings	ingestie van geïnficeerd vlees of water
Intestinaal	Geen data	darmslijmvliezen	ulceratieve enteritis, milde persistente diarree tot acuut fataal met disseminatie naar andere orgaan systemen	ingestie van geïnficeerd vlees of water
Typhoidaal	< 5	onbekend	ernstig koortsend en systemisch ziektebeeld	onbekend
Pulmonaal	< 5	long	atypische pneumonie	inademing van geaeroliseerde bacteriën, vaak gerelateerd aan landbouw activiteiten, bijv. hooien



### Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid

Een onbehandelde tularemie kan door algehele malaiseklachten beperkingen geven in het persoonlijk en sociaal functioneren. Verder kunnen door pijn aan de gewrichten beperkingen ontstaan voor dynamische handelingen. Hierdoor kan de werknemer verminderd tot niet belastbaar zijn (urenbeperking). Complicaties leiden tot meer beperkingen of er is sprake van volledige arbeidsongeschiktheid.

Werknemers kunnen geen risicovormer zijn vanuit arbeidsgezondheidskundig oogpunt. Zie [Wering van werk, school of kinderdagverblijf](#).



### Ziekteverschijnselen bij dieren

Net als voor mensen is voor dieren *F.t. tularensis* meer pathogeen dan *F.t. holarctica*.

De klinische verschijnselen verschillen per diersoort en zijn vaak atypisch. Gang en gedrag kunnen afwijkend zijn. Het dier kan langzaam zijn, stijf lopen, zich afzonderen, loom zijn, en geen angst meer tonen voor natuurlijke vijanden. Er is veelal koorts, verzwakking, uitputting, gebrek aan eetlust en gewichtsverlies. Kenmerkend zijn gezwollen lymfknoopen, zweren en abscessen (vooral aan kop, hals en voorhand). Aanvullende aspecifieke symptomen die bij sommige diersoorten worden gezien zijn overgeven, diarree, geelzucht, hoesten, neusuitvloeiing, en moeizaam ademen.

Knaagdieren en lagomorfen (hazen en konijnen) worden beschouwd als de meest gevoelige diersoorten. Bij deze soorten wordt de terminale fase gekenmerkt door lethargie en traagheid, en het verloop kan acuut zijn (Feldman, 2003; Maurin, 2016; Decors, 2013).

Hoewel klinische infecties zijn beschreven bij honden en katten, is het risico voor deze dieren in Europa beperkt. Tularemie bij katten is alleen beschreven in de Verenigde Staten van Amerika. Het ziektebeloop kan uiteenlopen van asymptomatische infecties, milde ziekte met lymfadenopathie tot een ernstig ziektebeeld met overlijden (Feldman, 2003; Pennisi, 2013; Sapgnoli, 2011). Honden hebben geen tot milde ziekteverschijnselen en kunnen spontaan na een paar dagen genezen of na behandeling met antibiotica (Feldman, 2003; Nordstoga, 2014). Symptomen bij besmette honden die met *F.t. holarctica* besmette lagomorfen of knaagdieren hadden gedood of gegeten in Noorwegen waren lethargie, gebrek aan eetlust, koorts, (regionale) lymphadenopathie, en soms braken (Nordstoga, 2014).

Ook bij landbouwhuisdieren is incidenteel melding gemaakt van tularemie, maar het is onduidelijk of deze dieren besmet kunnen raken met subsp. *F.t. holarctica* dat in Europa voorkomt. Schapen zijn waarschijnlijk het meest gevoelig en het ziektebeeld kan lijken op caseous lymphadenitis (CL), ook bekend als pseudotuberculose of bultenziekte. Runderen worden als ongevoelig beschouwd voor tularemie. Er zijn geen aanwijzingen dat tularemie in Europa voorkomt bij paarden of varkens.

## Natuurlijke immuniteit

Humorale antistoffen worden gevormd tussen de tweede en derde week na besmetting. Vrijwel gelijktijdig worden IgM, IgG en IgA aangemaakt. Antilichamen beschermen onvoldoende tegen een infectie met subsp. *F.t. tularensis*. Volledig herstel vereist tevens cellulaire immuniteit; deze is een week eerder aantoonbaar en is gericht tegen cellulaire eiwitantigenen. Behalve neutrofielen, TNFa en IFNg geactiveerde macrofagen zijn tevens functionele a/b<sup>+</sup> T-cellen noodzakelijk om de infectie te overwinnen (Penn 2005). Onafhankelijk van de klinische manifestatie resulteert een doorgemaakte infectie in een langdurige cellulaire T-cel afhankelijke beschermende immuniteit; in de literatuur zijn slechts een paar cases van re-infectie na een doorgemaakte tularemie bekend (Eneslätt 2011).

## Reservoir

In Europa speelt alleen subsp. *F.t. holarctica* een rol als ziekteverwekker voor mens en dier. De mens is geen reservoir.

Zoogdier-gastheren worden het vaakst geassocieerd met risico's voor de mens (Foley en Nieto 2010). In Europa is de belangrijkste dierlijke bron van menselijke besmettingen met *F. t. holarctica* de Europese haas (*Lepus europaeus*) (Keim 2007). In Nederland is *F.t. holarctica* aangetoond bij individuele hazen en bij een cluster van hazen in Friesland (Rijks et al, 2013; Koene, 2015; Maas, 2016).



## Dierlijke reservoirs

*F. tularensis* subspecies komen wijdverbreid voor in de natuur en zijn geïsoleerd uit een veelheid van organismen waaronder zoogdieren, vogels, vissen, reptielen, insecten (muggen, dazen), teken en vrij levende amoeben (Hubalek 1997, Hestvik 2014, Friend 2006, Hopla 1974, Keim 2007). *F. tularensis* kan lang endemisch in gebieden aanwezig zijn zonder tot uitbraken van ziekte bij mens of dier te leiden, mogelijk omdat de bacterie in natuurlijke biotopen kan persisteren. (Sjösted 2007).

Op basis van klinische en epidemiologische data wordt vermoed dat in Europa een terrestrische en een aquatische levenscyclus van *F.t. holarctica* bestaan. (Hestvik 2014; Maurin en Gyuranecz, 2016)

De terrestrische cyclus komt in de meeste Europese landen voor, waaronder Oostenrijk, Frankrijk, Duitsland, Hongarije, Zwitserland, Slowakije en Tsjechië. In deze cyclus vormen hazen, terrestrische knaagdieren en teken de belangrijkste bronnen voor humane infecties. Humane cases zijn zeldzaam en sporadisch. In centraal Europa wijzen hoge besmettingsniveaus van *Dermacentor reticulatus* er op dat deze teek een belangrijke vector van *F.t. holarctica* vormt en verantwoordelijk is voor het onderhouden van de transmissiecyclus tussen verschillende kleine en middelgrote zoogdieren (Keim 2007). *D. reticulatus* voedt zich zelden op mensen.

De aquatische cyclus komt voor in Bulgarije, Kosovo, Turkije, Zweden en Finland. De belangrijkste bronnen van humane infecties zijn hier oppervlaktewater en waterputten die met uitwerpselen of kadavers van geïnfekteerde, vooral semi aquatische, knaagdieren verontreinigd zijn of muggenbeten. Humane gevallen gerelateerd aan de aquatische cyclus doen zich vaker voor dan in de terrestrische cyclus en zijn bovendien vaak gerelateerd aan grote uitbraken (Maurin en Gyuranecz, 2016). *F.t. holarctica* wordt regelmatig geassocieerd met oppervlaktewater, vermoedelijk met aquatische protozoën (Keim et al 2007). Woelmuizen (*Microtus* spp) en waterratten (*Arvicola amphibius*) spelen waarschijnlijk een rol in het onderhouden van de epidemiologische cyclus van *F.t. holarctica* (Keim et al 2007) door de uitscheiding van bacteriën met de urine. Ook onopgemerkte sterfte van geïnfekteerde dieren van deze soorten kan tot besmetting van oppervlaktewater, modder en grond leiden en aanleiding geven tot epizoötiën bij andere bevattelijke gastheren (Foley en Nieto 2010).

Zowel Japan als de voormalige Sovjet-Unie en de Verenigde Staten hebben wapens geproduceerd die in staat waren subsp. *F.t. tularensis* in aerosolvorm grootschalig te verspreiden.

## Besmettingsweg

Er zijn drie hoofdzakelijke besmettingsroutes naar de mens: directe transmissie vanuit een dierlijk reservoir, beten of steken van geleedpotigen (vectoren) en transmissie vanuit een besmet milieu (water, grond). (Sjösted 2007).

Directe transmissie kan het gevolg zijn van het hanteren (villen) van een geïnfekteerd dier, in het bijzonder hazen, eten van onvoldoende verhit vlees afkomstig van een geïnfekteerd dier of dierenbeten, vooral van kleine knaagdieren, katten en honden (Maurin en Gyuranecz, 2016). De belangrijkste vectoren zijn verschillende soorten harde teken (Ixodidae), dazen en muggen (Foley en Nieto 2010). Besmetting vanuit het milieu is mogelijk door het drinken van besmet water of aerogeen door inhalatie van besmette aerosolen zoals die bij het hooien of maaiwerkzaamheden kunnen ontstaan, waarschijnlijk door het vermalen van besmette dieren.



## Besmettingsweg arbeidsgelateerd

Een belangrijk en vanouds bekend besmettingsrisico is aanwezig bij het werken met *F. tularensis* in het laboratorium. *F. tularensis* is een klasse 3-organisme (zoals b.v. *Brucella*). Dat betekent dat ingevolge het Arbobesluit beheersingsniveau 3 dient te worden toegepast als een besmetting met dit organisme wordt vermoed. De maatregelen zijn vooral gericht op het voorkomen van contactbesmetting en inhalatie van besmette aërosolen. Een uitgebreide beschrijving van de te nemen maatregelen is te vinden in NVMM-richtlijn Veilig werken met micro-organismen, parasieten en cellen in laboratoria en andere werkruimten.



## Besmettingsweg bij dieren

Tussen dieren wordt tularemie vooral overgedragen via teken (*Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*), (Keim, 2007). Daarnaast via inhalatie van aerosolen en ingestie van besmet water. Huisdieren kunnen worden geïnfecteerd door het eten van geïnfecteerde karkassen en via teken of steekvliegen.

## Besmettelijke periode

Besmetting van mens op mens is niet beschreven.



## Besmettelijke periode bij dieren

*F. tularensis* kan onder nog onbekende omstandigheden lange tijd in natuurlijke biotopen persisteren (WHO).

## Besmettelijkheid

Besmetting van mens op mens is niet beschreven.

## Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM.

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Tularemie](#).

## Microbiologische diagnostiek

- Directe diagnostiek
- Indirecte diagnostiek

### Directe diagnostiek

Gramkleuring:

*F. tularensis* kleurt in de gramkleuring doorgaans slecht aan. De kleine coccoïdestaafjes van *F. tularensis* zijn dan ook moeilijk te herkennen. Directe immunofluorescentie is mogelijk maar niet commercieel verkrijgbaar.

Bacteriële kweek:

De in Amerika voorkomende *F.t.* subsp. *tularensis* (ook wel aangeduid als Type A) dient onder BSL-3 condities gekweekt te worden. *F.t.* subsp. *holartica* (ook bekend als Type B), die in Europa voorkomt kan volgens EU- Richtlijn 2000/54/EG onder BSL-2 condities verwerkt worden. In de WHO Guidelines on Tularaemia (hoofdstuk 8.1.1.) wordt echter aanbevolen om alle handelingen met klinisch diagnostische monsters en het kweken van *F. t.* subspecies (subsp. *tularensis*,

subsp. *holarctica* en subsp. *Mediasiatica*) onder BSL-3 omstandigheden uit te voeren.

*F. tularensis* groeit aerob, traag, en vereist cysteïne bevattende voedingsbodems (Thayer-Martinmedium, thioglycolaatmedium, gebufferd charcoal-yeast-extractmedium (BCYE)). Bloedkweekautomaten zijn in staat groei van *F. tularensis* te detecteren. Identificatie is mogelijk mbv 16S rRNA gen sequencing of mbv MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight)-massaspectrometrie, indien de MALDI-TOF database *F. tularensis*-spectra bevat. Met verdere, vooralsnog niet commercieel verkrijgbare aanvullingen, kunnen de verschillende subspecies onderscheiden worden (analyse beschikbaar bij IDS-RIVM). Ook kunnen DNA-gelateerde analyses gebruikt worden, zoals PCR gericht op species-specifieke targets. Hiermee kunnen de verschillende subspecies worden onderscheiden.

De in de diagnostiek gangbare biochemische reacties ter determinatie zijn beperkt bruikbaar; wel heeft de bacterie een unieke vetzuursamenstelling (vetzuuranalyse beschikbaar bij IDS-RIVM).

Moleculaire diagnostiek:

PCR kan verricht worden op weefselbiopten en punctaten uit bijvoorbeeld abcederende lymfeklieren en is met name bruikbaar in de eerste weken na infectie met *F. tularensis*. Moleculaire diagnostiek wordt in Nederland uitgevoerd door het Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening (IDS) bij het RIVM te Bilthoven ([www.rivm.nl/cib](http://www.rivm.nl/cib)) en bij Wageningen Bioveterinary Research te Lelystad ([www.wur.nl/bioveterinary-research](http://www.wur.nl/bioveterinary-research)).

### **Indirecte diagnostiek**

Serologie:

Antistoffen tegen *F. tularensis* kunnen aangetoond worden met verschillende commercieel verkrijgbare methoden, waaronder een serumagglutinatietest. Antistoftiters zijn doorgaans negatief in de eerste ziekteweek. Na 2 weken zijn titers bij de meeste patiënten positief, met een piek na 4-5 weken. Hoge titers kunnen tot jaren na infectie persisteren. Vanwege mogelijke kruisreactiviteit met *Brucella abortus*-antigenen moet dit worden uitgesloten.

Dit onderzoek wordt in Nederland uitgevoerd door Wageningen Bioveterinary Research te Lelystad ([www.wur.nl/bioveterinary-research](http://www.wur.nl/bioveterinary-research)).

### **Typering voor bron- en contactonderzoek**

Naast onderscheid tussen de verschillende subspecies, is met moleculaire methoden verdere typing mogelijk voor onderzoeksdoeleinden. Deze zijn o.a. beschikbaar bij Wageningen Bioveterinary Research te Lelystad ([www.wur.nl/bioveterinary-research](http://www.wur.nl/bioveterinary-research)).

### **Niet-microbiologische diagnostiek**

Niet van toepassing.

## **Risicogroepen**

### **Verhoogde kans op infectie**

Jagers.



### **Arbeidsgerelateerde risicogroepen**



Professionele jagers, landbouwers, dierenartsen, veterinaire pathologen of veterinaire laboratoriumpersoneel, boswerkers, en veldbiologen in Nederland en endemische gebieden wanneer de genoemde besmettingsroutes van toepassing kunnen zijn.

Laboratoriumpersoneel wanneer er gericht met dit micro-organisme gewerkt wordt zonder de nodige veiligheidsmaatregelen te nemen.

## Verhoogde kans op ernstig beloop

Hierover zijn weinig gegevens beschikbaar. Bij personen met een niet-intacte immuniteit gaat de ziekte relatief vaak gepaard met septische complicaties en algeheel orgaanfalen (typhoidale vorm). In een Franse studie bleek typhoidale tularemie voornamelijk voor te komen bij mensen van hoge leeftijd. (Maurin 2011).

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

Tularemie is een ziekte die voorkomt tussen de 30ste en de 70ste breedtegraad van het noordelijk halfrond (Penn, 2005). Het voorkomen van *F. tularensis* is binnen dit verspreidingsgebied onregelmatig en beperkt tot endemische foci en de intervallen tussen uitbraken kunnen soms decennia lang zijn (Eliasson 2006).

In de eerste jaren van de 21<sup>e</sup> eeuw is tularemie in nieuwe gebieden, populaties en omgevingen opgedoken. Voorbeelden zijn het opduiken in nieuwe regio's in Zweden en in Spanje en Kosovo (Eliasson 2006) en in Nederland (Maraha 2013).

Tularemie is nog nooit op de Britse eilanden en op IJsland vastgesteld, en ook in Cyprus, Griekenland, Ierland, Letland, Luxemburg, Macedonië en Malta niet (Maurin en Gyuranecz, 2016).

Wereldwijd wordt de hoogste incidentie in Zweden en Finland gezien (Eliasson 2006). Tussen 1992 en 2012 werden 18.343 humane tularemie gevallen aan de WHO of ECDC gerapporteerd (25% door Sweden, 22% door Finland, 13% door Turkije en elk ongeveer 9% door Tsjechië en Hongarije) (Hestvik 2015).

### Voorkomen in Nederland

In Nederland werd in 1953 voor het eerst melding gemaakt van tularemie. Het betrof een gezin van acht personen, woonachtig in Horn (Limburg). Zeven van hen werden ziek na het eten van een ? naar later bleek ? aan tularemie overleden haas. De diagnose werd serologisch bevestigd. Daarna is tularemie in Nederland decennialang niet meer aangetroffen.

Pas in 2011 is opnieuw tularemie in Nederland vastgesteld. Een 72-jarige man (zonder reisanamnese) is mogelijk besmet geraakt via muggenbeten tijdens een vaartocht door Giethoorn, of via een insectenbeet tijdens zijn werk als bloemist (Maraha 2013). Behalve deze casus zijn nadien (tot medio 2016), verspreid over Nederland nog 7 humane gevallen van tularemie gediagnosticeerd (Limburg, Zeeland, Groningen en Utrecht). Deze gevallen hebben de infectie opgelopen tijdens het villen van een haas, mogelijk door een dazenbeet en/of contact met oppervlaktewater.



### Voorkomen in Nederland bij dieren

Van 2011 tot 2015 is er een passieve tularemie-surveillance bij hazen ingesteld, waarbij jagers dood aangetroffen hazen voor onderzoek naar het Dutch Wildlife Health Centre en het CVI sturen. In 2013 is voor het eerst bij een zieke haas in Limburg tularemie vastgesteld (Rijks, 2013). Daarna is sporadisch en verspreid over Nederland tularemie geïdentificeerd bij meerdere individuele hazen. In het voorjaar van 2015 is tularemie vastgesteld in een cluster gestorven hazen in de buurt van het Friese dorp Akkrum. (Koene 2015)

## Preventie

### Immunisatie

Al in het begin van de jaren dertig ontwikkelde de Sovjet Unie een levend verzwakt vaccin bedoeld om bevolkingsgroepen in endemische gebieden te vaccineren. In de Verenigde Staten werd later eveneens een levend verzwakt vaccin ontwikkeld, waarbij een avirulente stam werd gebruikt. Dit vaccin werd gebruikt om laboratoriummedewerkers die routinematig met *F. tularensis* werken te beschermen. In het westen is tegenwoordig geen tularemievaccin geregistreerd (Sjösted 2007).

### Algemene preventieve maatregelen

De basis van preventie van infectie met *F. tularensis* is gelegen in het vermijden van direct of indirect contact. Het risico op een infectie in gebieden waar de ziekte onder dieren voorkomt, kan als volgt worden beperkt:

- Karkassen ( van hazen) hanteren met handschoenen en mondneusmasker; vermijden van aerosolen.
- Insecten- en tekenbeten vermijden door huidbedekkende kleding (lange broek, lange mouwen en sokken) te dragen. Onbedekte huid insmeren met een middel dat diethyltoluamide (DEET) bevat. Voor de wijze van gebruik zie de bijsluiters van het product.
- Controle op tekenbeten ( na mogelijke blootstelling na bijvoorbeeld wandelen) en zorgvuldige verwijdering van teken.
- Droge opslag van hooi en stro.



### Preventieve maatregelen op het werk

Laboratoriuminfecties kunnen worden vermeden door:

- Het laboratorium tevoren op de hoogte te stellen als het onderzoeksmateriaal afkomstig is van een patiënt bij wie de diagnose tularemie wordt overwogen.
- Altijd te werken volgens de geldende veiligheidsvoorschriften: beheersingsniveau 2; bij vermoeden op tularemie, zoals hierboven vermeld, en uiteraard bij het werken met culturen overgaan op beheersingsniveau 3. Laboratoria of dependances daarvan die deze mogelijkheid niet hebben dienen het onderzoek uit te besteden.
- Bij pathologisch onderzoek evenals bij autopsie aerosolen te vermijden.

Indien dit niet kan worden uitgesloten, wordt geadviseerd het dier in een gecontroleerde omgeving te obduceren. Bijvoorbeeld in een ruimte met onderdruk, afzuiging of in een biologisch veiligheidscabinet met daarnaast adequate persoonlijke beschermingsmiddelen zoals: handschoenen, schort een spatbril en een mondneusmasker type FFP-2. Indien dit niet mogelijk is, bijvoorbeeld ingeval van een humane obductie, wordt geadviseerd een gelaatsmasker te gebruiken met een FFP-2 gefilterde luchttoevoer.

Bij een opzettelijke verspreiding via een aerosol zal het organisme door uitdroging, inwerking van zonlicht, en de niet-natuurlijke biotoop naar verwachting snel afsterven. (Dennis 2001)

## Desinfectie

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

## Maatregelen

### Meldingsplicht

Tularemie is per 1 november 2016 een meldingsplichtige ziekte groep C.

Laboratorium en behandelend arts melden binnen 1 werkdag aan de [GGD](#).

De GGD meldt binnen 1 week conform de Wet publieke gezondheid anoniem aan het [Cib](#) en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

### Meldingscriterium:

Elke persoon met ten minste één van de hieronder volgende klinische presentaties:

- huidulcer met regionale lymfadenopathie (*ulceroglandulaire tularemie*);
- vergrote en pijnlijke lymfeklieren zonder zichtbaar ulcer (*glandulaire tularemie*);
- vergrote en pijnlijke lymfeklieren met stomatitis en/of faryngitis en/of tonsillitis (*oropharyngeaal tularemie*);
- conjunctivitis met regionale lymfadenopathie (*oculoglandulaire tularemie*);
- gastro-intestinale klachten (buikpijn, overgeven, diarree) (*intestinale tularemie*);
- longontsteking (met aanwijzingen op een longfoto) (*pulmonale tularemie*);
- sepsis of koorts zonder focus (*tyfoïdale tularemie*);

in combinatie met

1 van de 3 genoemde laboratoriumcriteria:

- isolatie van *Francisella tularensis* subspecies, uit patiëntenmateriaal; of
- detectie van *Francisella tularensis* nucleïnezuur uit patiëntenmateriaal; of
- een voor *Francisella tularensis* specifieke antistofrespons.



### Melden als beroepsziekte

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) ([beroepsziekten.nl](#)).

*Francisella tularensis* wordt geclassificeerd in categorie 3 van de biologische agentia. Ongevallen met biologische agentia van categorie 3 en 4 moeten zo snel mogelijk worden gemeld bij de Arbeidsinspectie in de regio ([inspectieszw.nl](#)).



### Meldingsplicht veterinaire sector

Voor zoogdieren en niet zijnde landbouwhuisdieren geldt een meldingsplicht voor dierenartsen en laboratoria.

### Inschakelen van andere instanties

Bij opzettelijke verspreiding zal de GGD in eerste instantie het Cib inlichten en vervolgens politie, justitie en brandweer inschakelen.

## Bronopsporing

Na het vaststellen van een humaan geval van tularemie wordt door de GGD een vragenlijst (Osiris) afgenomen om de meest waarschijnlijke bron vast te stellen. Bronopsporing is nodig om inzicht te krijgen in de bestaande infectiebronnen in Nederland om gerichte bestrijding van bronnen mogelijk te maken en te beoordelen voor wie of voor welke risicogroepen aanvullende preventiemaatregelen relevant zijn. Mocht een patiënt mogelijk besmet zijn via recreatiewater, dan kan er contact opgenomen worden met het LCI-RIVM om eventueel aanvullend onderzoek of maatregelen te bespreken.

Bronopsporing bij massale humane blootstelling (verdenking opzettelijk verspreiding subsp. *F.t. tularensis*) vereist opsporingsmethoden in samenwerking met politie en justitie omdat opzettelijke verspreiding dan het meest waarschijnlijk is.



### **Bronopsporing bij dieren**

Bij de vondst van een (dode) haas verdacht van tularemie kan voor diagnostiek contact opgenomen worden met het [Dutch Wildlife Health Centre](#). Men dient preventieve maatregelen in acht te nemen bij direct contact met karkassen en zieke hazen.

### **Contactonderzoek**

Geen. Wel is het van belang ziekte bij andere personen die mogelijk aan dezelfde bron zijn blootgesteld actief en tijdig op te sporen.

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

Algemene voorzorgsmaatregelen zoals vastgelegd in WIP-richtlijn Algemene voorzorgsmaatregelen.

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

Wering is niet van toepassing.

## **Profylaxe & Behandeling**

### **Profylaxe**

Profylaxe is niet nodig na blootstelling met een onbekend risico zoals na insecten- of tekenbeten. Voor postexpositie profylaxe komen laboratoriummedewerkers in aanmerking bij een accident waarbij, ondanks de eerder genoemde veiligheidsmaatregelen, een besmette aerosol is vrijgekomen.

Bij een opzettelijke grootschalige verspreiding kan postexpositie profylaxe van toepassing zijn. Het is echter zeer onwaarschijnlijk dat subsp. *F.t. tularensis* als verwekker wordt herkend binnen de incubatieperiode. De antibioticakeuze en de behandelingsduur komen overeen met het schema in bijlage 2.

### **Behandeling**

Tularemie kan behandeld worden met , gentamicine, doxycycline of ciprofloxacine (zie bijlage 2). In geval van ernstige systemische infecties heeft het gebruik van gentamicine de voorkeur. De behandeling duurt afhankelijk van het ziektestadium en het gebruikte antibioticum 10 tot 21 dagen. Ook al kunnen symptomen wekenlang aanhouden, de meeste patiënten herstellen

volledig.

De SWAB heeft nog geen richtlijn opgesteld. In de praktijk kan het behandelingsschema van Dennis (2001) in bijlage 2 worden gehanteerd.

## Historie

Tularemie is een bacteriële zoönose veroorzaakt door *Francisella tularensis*.

De vroegste beschrijving van humane tularemie is terug te vinden in het in 1837 verschenen 'Handbook of Surgery' van de Japanner Homma-Soken. In de Verenigde Staten werd tularemie voor het eerst beschreven in 1911 als een op pest lijkende aandoening bij grondeekhoorns in Tulare County, Californië. Korte tijd later (1914), werd de ziekte bij de mens herkend als een ernstige, soms dodelijk verlopende aandoening.

Dr. Edward Francis, werkzaam bij de US Public Health Service en zelf ook getroffen door de ziekte, toonde in 1923 aan, dat de veroorzaker van 'rabbit fever' of 'deerfly fever', *Bacterium tularense*, dezelfde was als die van de eerder bij eekhoorns beschreven ziekte. Ook de microbiologische diagnostiek, de epidemiologie en de symptomatologie werden door Francis uitgebreid beschreven, waarna het micro-organisme werd herbenaemd als *Francisella tularensis*.

## Literatuur

- Barel M, Charbit A. *Francisella tularensis* intracellular survival: To eat or to die. *Microbes Infect.* 2013; 15:989-997.
- cdc 1997. Case definitions of infectious conditions under public surveillance. *MMWR* 46 (No RR -10): 53-54.
- Cent Eur J Public Health. 1997 Dec;5(4):199-201.
- CIDRAP. Tularemia. Center for Infectious Disease Research and Policy. September 2013. <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/tularemia>
- Cross JT, Penn RL. *Francisella tularensis* (tularemia). In: Mandell GL eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2000: 2393-2402.
- Dennis DT Tularemia as a Biological Weapon. *JAMA*.2001; 285: 2763-2773
- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Friedlander AM, Hauer J, Layton M, Lillibridge SR, McDade JE, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Tonat K. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001 Jun 6;285(21):2763-73.
- Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Jun;20(2):289-311
- Eneslätt K, Rietz C, Rydén P, Stöven S, House RV, Wolfrim LA, Tärnvik A, Sjöstedt A. Persistence of cell-mediated immunity three decades after vaccination with the live vaccine strain of *Francisella tularensis*. *Eur J Immunol*. 2011 Apr;41(4):974-80
- Farlow J, Wagner DM, Dukerich M, Stanley M, Chu M, Kubota K, Petersen J, Keim P. *Francisella tularensis* in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec;11(12):1835-41
- Feldman K.A.. Tularemia. *J Am Vet Med Assoc*. 2003 Mar 15;222(6):725-30.
- Foley JE, Nieto NC. Tularemia. *Vet Microbiol*. 2010 Jan 27;140(3-4):332-8
- Forsman M, Sandström G, Sjöstedt A. Analysis of 16S Ribosomal DNA sequences of *Francisella* strains and Utilisation for Determination of the Phylogeny of the Genus and for Identifications of strains by PCR. *Int J Syst Bacteriol* 1994;44:38-46.
- Grunow R, Jacob D, Kühn A, Nattermann H. Tularemia – A Disease with an Uncertain Impact on Public Health. *The Challenge of Highly Pathogenic Microorganisms*, 2010, pp 199-206

- Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, Hannant D, Hutchings MR, Mattsson I, Yon L, Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol Infect.* 2015 Jul;143(10):2137-60.
- <http://www.merckvetmanual.com>, bezocht op 16/05/16
- Johansson A, Celli J, Conlan W, Elkins KL, Forsman M, Keim PS, Larsson P, Manoil C, Nano FE, Petersen JM, Sjöstedt A. Objections to the transfer of *Francisella novicida* to the subspecies rank of *Francisella tularensis*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2010 Aug;60(Pt 8):1717-8
- Johansson A, Ibrahim A, Göransson I. Evaluation of PCR-based methods for discrimination of *Francisella* species and subspecies and development of a specific PCR that distinguishes the two major subspecies of *Francisella tularensis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4180-4185.
- Keim P, Johansson A, Wagner DM. Molecular epidemiology, evolution, and ecology of *Francisella*. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1105:30-66.
- Kingry LC, Petersen JM. Comparative review of *Francisella tularensis* and *Francisella novicida*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Mar 13;4:35.
- Maraha B, Hajer G, Sjödin A, Forsman M, Paauw A, Roeselers G, Verspui E, Frenay I, Notermans D, de Vries M, Reubsaet F. Indigenous Infection with *Francisella tularensis holarctica* in The Netherlands. *Case Rep Infect Dis.* 2013;2013:916985.
- Maurin M, Gyuranecz M. Tularemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jan;16(1):113-24.
- Maurin M, Pelloux I, Brion JP, Del Banõ JN, Picard A. Human tularemia in France, 2006-2010. *Clin Infect Dis.* 2011 Nov;53(10):e133-41
- Merck Veterinary Manual. Overview of Tularemia: Tularemia: Merck Veterinary Manual bezocht op 16/05/16).
- Oyston PC. *Francisella tularensis*: unravelling the secrets of an intracellular pathogen. *J Med Microbiol.* 2008 Aug;57(Pt 8):921-30
- Penn R.L.. Tularemia. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> edition 2005 2674-2685
- Richtlijn 2000/54/EG van het Europees Parlement en de Raad van 18 september 2000. Met Nederlandse aanvulling: 'M.R. Klein. Classificatie van biologische agentia.' RIVM Briefrapport 205084001/2012. [www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2012/september/Classificatie\\_van\\_](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2012/september/Classificatie_van_)
- Rijks JM, Kik M, Koene MG, Engelsma MY, van Tulden P, Montizaan MG, Oomen T, Spierenburg MA, Ijzer J, van der Giessen JW, Gröne A, Roest HJ. Tularemia in a brown hare (*Lepus europaeus*) in 2013: first case in the Netherlands in 60 years. *Euro Surveill.* 2013 Dec 5;18(49).
- Sjöstedt A. Family III Francisellaceae fam.nov. in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Vol 2B, 2005 G.M. Garrity (ed) p.199-210.
- Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1105:1-29.
- Species and Subspecies Levels. *J Clin Microbiology* 2010;48:1061-1069.
- Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:378-404.
- Tularemia-United States,1990-2000. *MMWR* 2002;51: 182-184.
- WHO 2007. Tärnvik A (chief editor). WHO Guidelines on tularemia. ISBN 978 92 4 154737 6.
- WHO Guidelines on Tularemia (hoofdstuk 8.1.1.) <http://apps.who.int>
- WHO WHO Guidelines on Tularemia 2007 ([www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_EPR\\_2007\\_7.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf))
- Young LS, Bicknell DS, Archer BG, Tularemia epidemic: Vermont 1968. Forty- seven cases linked to contact with muskrats. *N Engl J Med* 1969;280(23):1253- 60