

Basistekst: LCI 08.2015
Vlaamse versie: 01.2017

Inhoudstafel

1	Algemeen	3
2	Ziekte	3
2.1	Verwekker	3
2.2	Pathogenese	3
2.3	Incubatieperiode	4
2.4	ziekteverschijnselen	4
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	5
2.6	Immuniteit	5
3	Diagnostiek	5
4	Besmetting	6
4.1	Reservoir	6
4.2	Besmettingsweg	7
4.3	Besmettelijkheid	7
5	Desinfectie	7
6	Verspreiding	8
6.1	Risicogroepen	8
6.2	Verspreiding in de wereld	8
6.3	Voorkomen in België	8
7	Behandeling	9
8	Primaire preventie	9
8.1	Immunisatie	9
8.2	Algemene preventieve maatregelen	9
9	Maatregelen naar aanleiding van een geval	10
9.1	Bronopsporing	10
9.2	Contactonderzoek	10
9.3	Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten	10
9.4	Profylaxe	10
9.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	11
10	Overige activiteiten	11
10.1	Meldingsplicht	11
10.2	Inschakelen van andere instanties	12
10.3	Andere richtlijnen	12
10.4	Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	12
10.5	Literatuur	12
10.5.1	Referenties bij Nederlandse versie	12
10.5.2	Referenties bij Vlaamse wijzigingen	13

1 Algemeen

Tularemie is een bacteriële zoönose veroorzaakt door *Francisella tularensis*. Dit micro-organisme is een van de meest virulente bacteriën. Infecties vinden in hoofdzaak incidenteel plaats, rechtstreeks door besmettingsbronnen van dierlijke oorsprong of indirect via vliegen en teken of via oppervlaktewater. Behalve incidenteel komt tularemie ook epidemisch voor, eveneens vaak gerelateerd aan besmet oppervlaktewater. Besmetting van mens op mens vindt niet plaats. 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 gelijkende aandoening bij eekhoorns in Californië. Korte tijd later, in 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 aan dat de veroorzaker van 'rabbit fever' of 'deerfly fever', *Bacterium tularense*, dezelfde was als die van de tien jaar eerder beschreven ziekte bij eekhoorns. Ook de microbiologische diagnostiek, de epidemiologie en de symptomatologie werden door Francis uitgebreid beschreven, waarna het micro-organisme werd herbenoemd als *Francisella tularensis*.

Het belang van *F. tularensis* als biologisch wapen berust op het feit dat de infectieuze dosis uiterst gering is, het micro-organisme lange tijd kan overleven onder natuurlijke omstandigheden en aerosolverbreiding in dichtbevolkte centra een groot aantal slachtoffers veroorzaakt.

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

Francisella tularensis is een klein, gramnegatief, pleomorf, niet-beweeglijk en niet-sporenvormend coccobacillair micro-organisme met een afmeting van 0,2-0,5 x 0,7-1,0 µm. De taxonomische positie van het micro-organisme op genusniveau is af te leiden uit de samenstelling van de in de cel aanwezige vetzuren. Hoofdzakelijk twee subspecies kunnen worden onderscheiden: *F. tularensis* subsp. *tularensis* (type A) en *F. tularensis* subsp. *palaeartctica* (type B). Dit onderscheid heeft klinische en epidemiologische betekenis. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat in het kader van biologische oorlogsvoering het meest virulente type A zal worden toegepast.

2.2 PATHOGENESE

F. tularensis kan de mens infecteren via de huid, de slijmvliezen, het maagdarmkanaal en de luchtwegen. Evenals voor vele diersoorten is *F. tularensis* ook voor de mens een virulent pathogeen. De infectieuze dosis wordt geschat op 10-50 organismen bij intradermale inoculatie of inhalatie en 10^8 bij ingestie. Het organisme is facultatief intracellulair; vermeerdering vindt plaats in macrofagen. Na besmetting via huid of slijmvliezen vermeerderd *F. tularensis* zich gedurende de eerste drie tot vijf dagen ter plaatse van de ingangspoort, waarbij snel ulceratie optreedt. De organismen verspreiden zich dan via de regionale lymfklieren 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 met een histopathologisch beeld dat lijkt op tuberculose en sarcoïdose.

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode duurt meestal 3 tot 5 dagen, maar kan variëren van 1 tot 21 dagen.

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

De ernst waarmee en de wijze waarop de ziekte zich manifesteert, hangt af van de virulentie van het organisme, de dosis, de ingangspoort en de immuunstatus van de patiënt. Zowel een asymptomatisch en subklinisch beloop als een snel en ernstig verloop met sepsis en algeheel orgaanfalen zijn mogelijk.

De ziekteverschijnselen kunnen zich in een of meer van de volgende vormen manifesteren:

- > ulceroglandulair (ulcus + lymfeklierzwellings)
- > glandulair
- > oculoglandulair
- > orofaryngeaal
- > intestinaal
- > typhoidaal (systemisch)
- > pulmonaal

In de praktijk zullen zich meestal mengvormen voordoen.

Gewoonlijk begint tularemie 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 algeheel malaisegevoel 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 was, vóór antibiotica – met name aminoglycosiden – ter beschikking kwamen, 33%. Thans is de overall-sterfte in de orde van 2%.

De **ulceroglandulaire** vorm komt het meest voor en is het gevolg van het hanteren van besmette karkassen of van de beet of steek van een besmet insect. Ter plaatse ontstaat een rode, pijnlijke papel (dd. anthrax!), die na enkele dagen ulcereert. Aansluitend ontstaat een regionale lymfklierzwellings. Deze lymfklieren kunnen verweken en doorbreken ondanks behandeling met antibiotica.

Oropharyngeale tularemie wordt veroorzaakt door besmet voedsel of door het drinken van besmet water. Kenmerkend zijn pharyngitis en tonsillitis met zwellings van de halsklieren. Bij **typhoidale** tularemie is de ingangspoort of anatomische lokalisatie onbekend. Deze vorm komt nogal eens voor bij patiënten met een immuniteitsstoornis, is moeilijk te diagnosticeren en verloopt vaak dodelijk.

Een **tularemieepneumonie** kan het gevolg zijn van directe inhalatie van besmette aerosolen of van hematogene verspreiding vanuit een focus elders. Inhalatietularemie na opzettelijke verspreiding of na een laboratoriumaccident kan aanleiding geven tot een ernstige luchtweginfectie met acute respiratory distress syndrome (ARDS), maar ook een primair gegeneraliseerd septisch beloop is mogelijk. De thoraxfoto toont pleuritis met adhesies en exsudaat, en vergrote hilusklieren. Omdat humane tularemie een zeldzame ziekte is, valt te verwachten dat de correcte diagnose pas laat gesteld wordt, vooral bij incidentele gevallen.

Bij grootschalige verspreiding via aerosolen zal de ziekte de volgende kenmerken bezitten:

////////////////////////////////////

- > 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 *F. tularensis* type A. (Tularemie door dit virulente type komt in Europa niet 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 anthrax.

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Gegevens hierover zijn niet beschikbaar, maar bij patiënten met een niet-intacte immuniteit gaat de ziekte relatief vaak gepaard met septische complicaties en algeheel orgaanfalen (typhoidale vorm).

2.6 IMMUNITEIT

Humorale antistoffen worden gevormd tussen de tweede en derde week na de infectie. Vrijwel gelijktijdig worden IgM, IgG en IgA aangemaakt. Antilichamen alleen beschermen echter onvoldoende tegen een infectie met een virulente *F. tularensis*-stam. Volledig herstel vereist tevens een goed functionerende cellulaire immuniteit; deze is een week eerder aantoonbaar en is gericht tegen cellulaire eiwitantigenen. Behalve neutrofielen, TNF-a- en IFN-g-geactiveerde macrofagen zijn tevens functionele a/b+ T-cellen noodzakelijk om de infectie te overwinnen.

3 Diagnostiek

De diagnose tularemie wordt veelal primair gesteld op basis van de anamnestiche gegevens (teken- of vliegenbeet, contact met weefsels van besmette dieren, mogelijk gecontamineerd water) in combinatie met het klinisch beeld en een eventueel reisanamnese naar een land waar tularemie vaak voorkomt.

De diagnostiek van tularemie berust op aantonen van *F. tularensis* in klinisch materiaal (directe diagnose) of het aantonen van antistoffen tegen *F. tularensis* in serum (indirecte diagnose). Beschikbare diagnostische methoden zijn bacteriële kweek, serologie en moleculaire diagnostiek met behulp van PCR. (Mur07)

Bacteriële kweek: Isolatie van *F. tularensis* is mogelijk in het begin van de ziekte. De cultuur gebeurt op stalen afkomstig van huidletsels, lymfeklierpuncties, broncheo-alveolaire lavages, cerebrospinaal vocht of stalen uit de keel. *F. tularensis* groeit strikt aeroob, traag, en vereist cysteïne bevattende voedingsbodems (Thayer-Martinmedium, thioglycolaatmedium, gebufferd charcoal-yeast-extractmedium (BCYE)). Bloedkweekautomaten zijn in staat groei van *F. tularensis* te detecteren. De in de diagnostiek gangbare biochemische reacties ter determinatie zijn beperkt bruikbaar; wel heeft de bacterie een unieke vetzuursamenstelling. (Sjö05)

Let op! Kweek van *F. tularensis* dient te worden uitgevoerd onder BSL-3-omstandigheden.

Moleculaire diagnostiek: PCR kan verricht worden op weefselbiopten, punctaten, bloed of bacteriekolonies en is vooral bruikbaar in de eerste weken na infectie met *F. tularensis* wanneer

////////////////////////////////////

6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

Afgaande op gevallen elders in Europa lopen jagers, landbouwers, recreanten in bosgebieden en laboratoriummedewerkers een verhoogd risico.

Specifieke risicogroepen in Nederland en België kunnen moeilijk worden omschreven omdat de ziekte zelden is aangetroffen. Een symptoomarm beloop en daarmee onderrapportage is echter niet uit te sluiten. In Europa wordt tularemie voor zover bekend uitsluitend veroorzaakt door het veel minder virulente type B.

Bij een grootschalige opzettelijke aerosolverbreiding lopen bewoners van dichte stedelijke gebieden een relatief groter risico dan de plattelandsbevolking.

Een bijzondere plaats neemt de laboratoriuminfectie in: analytisch personeel loopt een groot risico besmet te worden wanneer men met dit micro-organisme werkt zonder de nodige veiligheidsmaatregelen te nemen.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Tularemie is een ziekte die voorkomt tussen de 30ste en de 70ste breedtegraad van het noordelijk halfrond. De wereldwijde incidentie van tularemie is onbekend; waarschijnlijk wordt de ziekte vaak niet herkend. Tussen 1990 en 2000 werden in de Verenigde Staten in totaal 1368 gevallen aangegeven, hoofdzakelijk afkomstig uit de staten Arkansas, Missouri, Kansas en Oklahoma. In Oost-Europa komt de ziekte vooral voor in Tsjechië, met name in Zuid-Moravië, in Slovenië, voormalig Joegoslavië (o.a. recent in Kosovo) en Hongarije. In Hongarije is de ziekte gerelateerd aan de jacht op wilde hamsters ten behoeve van de bontindustrie. Ook in de landen behorend bij de Russische Federatie komt de ziekte regelmatig voor. In Zuid-Europa, met name in Italië en Spanje, zijn veel ziektegevallen gerelateerd aan het bejagen en consumeren van besmette hazen en aan besmet oppervlaktewater.

In de Scandinavische landen komen relatief veel gevallen van longtularemie voor, veelal overgedragen door muggen. Alle ziektegevallen in Europa en Azië worden voor zover bekend veroorzaakt door *F. tularensis* type B. In Noord-Amerika en Canada komt naast type B ook type A voor. In Japan komt een milde vorm van tularemie voor. De ziekte staat bekend onder de naam yato-byo of Ohara's disease. Veroorzaker is de Japanse variant van *F. tularensis*. De glandulaire en de oropharyngeale vorm komen het meest voor.

In Frankrijk is het aantal gerapporteerde gevallen sinds het begin van de surveillance in 2002 steeds toegenomen. Dit kan een echte stijging in de incidentie weerspiegelen, maar eveneens een verhoogde notificatie (1). In Nederland werd van 1953 tot 2010 geen enkel geval van tularemie vastgesteld bij mens of dier. Sinds 2011 werden echter verschillende gevallen bij hazen en mensen vastgesteld. De reden voor deze plotse toename is niet gekend (2). Vanuit het Verenigd Koninkrijk zijn nooit ziektegevallen gemeld.

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

In België werden in 1949 nog 25 gevallen van tularemie aangegeven. Tot maart 2012 werd geen enkel geval meer waargenomen. Tussen maart 2012 en april 2015 zijn 4 gevallen van ulcero-glandulaire tularemie gerapporteerd. Het lijkt er dus op dat de incidentie van tularemie stijgt. Of het om een echte stijging gaat of om een verhoogde alertheid, is niet met zekerheid te zeggen. De laatste 3 gevallen werden allemaal in hetzelfde ziekenhuis gediagnosticeerd, in de provincie Namen. Dit kan

Gezien de ernst van de infectie zal bij opzettelijke verspreiding de politie en het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen ingeschakeld worden.

Na een bioterroristische aanval met *F. tularensis* zullen naast gezondheidsspecifieke instructies tevens instructies van politie en brandweer aan de getroffen bevolking worden gegeven.

- ## 10.4 LANDELIJK BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

10.5.1 Referenties bij Nederlandse versie

- > Cross JT, Penn RL. *Francisella tularensis* (tularemia). In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2000: 2393-2402.
- > Wong JD, Shapiro DS. *Francisella*. In: Murray PR et al, eds. Manual of Clinical Microbiology. 7th Edition. Washington, DC:ASM;1999:647-651.
- > Dennis DT et al. Tularemia as a Biological Weapon. JAMA.2001; 285: 2763-2773
- > Klettmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: Implications for the Clinical Microbiologist. Clin Microbiol Rev 2001;14: 364-381.
- > CDC 1997. Case definitions of infectious conditions under public surveillance. MMWR 46 (No RR – 10): 53-54.
- > Gurycova D. First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. Eur J Epidemiol 1998;14: 797-802.
- > Johansson A, Ibrahim A, Göransson I. et al. 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.
- > Tularemia-United States,1990-2000. MMWR 2002;51: 182-184.
- > Hemmes GD. Tularaemie te Horn. NTvG 1953;97: 990-2.
- > Johansson A, Ibrahim A, Göransson I. et al. 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.
- > Klettmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: Implications for the Clinical Microbiologist. Clin Microbiol Rev 2001;14: 364-381.
- > Limper M, Roest HI, Gorp EC van. Een patiënt met koorts en een eschar door tularemie. Ned Tijdschr Geneesk 2009;153: B84.
- > Long GW, Oprandy JJ, Narayanan RB, Fortier AH, Porter KR, Nancy CA. Detection of *Francisella tularensis* in blood by Polymerase Chain Reaction. J Clin Microbiol 1993;31:152-154.

- > Mandell, Douglas, and Bennett's, Principles and practice of infectious diseases, volume 2, 7th Edition. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 2936.
- > Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, Manual of clinical microbiology, 9th ed. ASM Press, Washington, DC, 2007.
- > Seibold E, Maier T, Kostrzewa M, Zeman E, Splettstoesser W. Identification of *Francisella tularensis* by whole-cell matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: fast, reliable, robust, and cost-effective differentiation on species and subspecies levels. J Clin Microbiol. 2010 Apr;48(4):1061-9. Epub 2010 Feb 24.
- > Sjöstedt A. Family III Francisellaceae fam.nov. in Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol 2B, 2005 G.M. Garrity (ed) p.199-210.
- > 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.
- > Wong JD, Shapiro DS. *Francisella*. In: Murray PR et al, eds. Manual of Clinical Microbiology.7th Edition. Washington, DC:ASM;1999:647-651.

1. Mailles A, Vaillant V. 10 years of surveillance of human tularaemia in France. *Euro Surveill.* 2014;19(45):pii=20956.
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Staat van zoönosen 2014. 2015. Beschikbaar via:
E:http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:293310&type=org&disposition=inline&ns_nc=1
3. Wetenschappelijk instituut volksgezondheid. Zoönosen en vector overdraagbare ziekten. Epidemiologische surveillance in België, 2013 en 2014. Beschikbaar via: <https://epidemio.wiv-isp.be/ID/reports/Zo%C3%B6nosen%20en%20vectoroverdraagbare%20ziekten.%20Jaarrapport%202013%20en%202014.pdf>
4. Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Zé-Zé L, Nuncio MS, Duarte EL. Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014 Mar;37(2):85-96. doi : 10.1016/j.cimid.2014.01.002.
5. Oyston PC. *Francisella tularensis*: unraveling the secrets of an intracellular pathogen. *J Med Microbiol.* 2008;57(8): 921–930.
6. World Health Organization working group on Tularaemia. WHO Guidelines on Tularaemia. 2007. Beschikbaar via:
E: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43793/1/9789241547376_eng.pdf

Basistekst: LCI/Gr oktober 2002
Vlaamse versie: juni 2016