

Tularemie in Nederland

Eerste risicobeoordeling van het SOZ

Versiebeheer: definitief dd 18 maart 2014

In deze risicobeoordeling is de casus in Tholen bevestigd op 3 maart niet meegenomen.

| | |
|--|----|
| 1. Inleiding | 2 |
| 2. De bacterie en ziekte bij mens en dier | 2 |
| 2.1 Bacterie | 2 |
| 2.2 Ziektebeeld mensen | 3 |
| 2.3 Ziektebeeld dieren | 4 |
| 2.4 Diagnostiek | 4 |
| 3. Transmissie | |
| 3.1 Transmissieroutes | 6 |
| 3.2 Reservoirs | 7 |
| 3.3 Geografische cycli | 8 |
| 4. Epidemiologie | |
| 4.1. Wereldwijd | 9 |
| 4.2 Nederland. | 9 |
| 5. Risico's voor mens en dier | |
| 5.1 Risico's humaan | 10 |
| 5.2 Risico's gehouden dieren (kat, schaap) | 11 |
| 5.3 Risico's wildlife | 11 |
| 6. Conclusies en kennislacunes | |
| 6.1 Conclusies | 11 |
| 6.2 Kennislacunes | 12 |

Bijlagen:

| | |
|--|----|
| 1) Geografische kaart met vondst hazen en aanduiding ziektegevallen humaan | 13 |
| 2) Referenties | 14 |
| 3) Tabel Ziektebeeld gehouden en wilde dieren. | 19 |
| 4) Tabel Pathologische bevindingen bij gehouden diersoorten en wilde diersoorten/groepen. | 20 |

Auteurs:

Hendrik-Jan Roest (CVI), Jolianne Rijks (DWHC), Luuk Levels (GGD Limburg-Noord), Charlotte van den Berg (AMC), Corien Swaan (RIVM), Marieta Braks (RIVM), Olaf Stenvers (NWWA), Daan Notermans (RIVM), Ton Oomen (RIVM)

1. Inleiding

Tularemie is een zoönose met verschillende verschijningsvormen, dierlijke reservoirs en transmissieroutes. Tussen 1953 en 2011 zijn geen humane of dierlijke gevallen gezien, die zijn opgelopen in Nederland. Wel komt de ziekte voor in veel Europese landen, waaronder ook Duitsland en België. De bacterie *Francisella tularensis* is de verwekker van tularemie.

Sinds juli 2011 worden hazen (*Lepus europaeus*) die bij het Dutch Wildlife Health Centre (DWHC) zijn aangeboden voor onderzoek naar ziekte- en doodsoorzaak, bij het Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR (CVI) getest op aanwezigheid van *F. tularensis*. Bij een van deze hazen (in mei 2013 voor onderzoek aangeboden) is tularemie vastgesteld. De haas is afkomstig uit Noord-Limburg (Rijks et al).

In 2011 werd bij een man tularemie vastgesteld en deze persoon heeft de infectie in Nederland heeft opgelopen, mogelijk via een insectenbeet in Overijssel of bij het hanteren van geïmporteerde bloemen (Mahara et al).

Op 5 september 2013 werd bij een 16-jarige jongeman de waarschijnlijkheidsdiagnose tularemie vastgesteld en later middels PCR bevestigd. De jongen heeft op 27 juli 2013 tijdens een verblijf in een natuurgebied in Noord- en Midden-Limburg een aantal beten door dazen en mogelijk muggen opgelopen. Hij was daar voor het bestuderen van vogels en had geen contact met dode hazen of andere dieren.

Naar aanleiding van deze bevindingen heeft het signaleringsoverleg zoönosen (SOZ), waar maandelijks veterinaire en humane signalen worden uitgewisseld, verzocht om een eerste risicobeoordeling op te stellen voor tularemie. Deze beoordeling beoogt niet om brede achtergrond informatie over tularemie te bundelen maar wel die aspecten te beschrijven, die relevant zijn voor een risicobeoordeling.

2. De bacterie en ziektebeelden bij mens en dier

2.1 Bacterie

Francisella tularensis is een Gram-negatieve, ronde tot staafvormige bacterie die zuurstof nodig heeft voor zijn groei (strikt aerob). Hoewel de bacterie geen sporen vormt, overleeft *F. tularensis* tenminste 30 dagen in water (tussen de 5 en 25 graden Celsius) (Gilbert 2012). *F. tularensis* is goed bestand tegen droge omstandigheden (Day 2009). Er zijn 4 subspecies beschreven: *tularensis*, *holarctica*, *mediasiatica* en *novicida*. Subspecies *tularensis* en *holarctica* zijn verantwoordelijk voor vrijwel alle ziektegevallen bij mensen en dieren. *F. tularensis* komt voor in het noordelijk halfrond, en af en toe in het zuidelijk halfrond (Friend 2006, Sjöstedt 2005, Whipp et al. 2003):

- *F. tularensis* ssp. *tularensis* (in oudere literatuur met type A aangeduid) komt vrijwel uitsluitend in Noord-Amerika voor.
- *F. tularensis* ssp. *holarctica* (type B) komt voor in heel het noordelijk halfrond (Noord-Amerika, Europa, Azië). Dit subspecies is het meest wijdverspreid.
- *F. tularensis* ssp. *mediasiatica* is alleen in Centraal-Azië (Kazakhstan, Turkmenistan) beschreven.

- *F. tularensis* spp *novicida* is in Verenigde Staten en Australië aangetoond (Friend 2006, Sjöstedt 2005, Whipp *et al.* 2003).

Subspecies *tularensis* zorgt daarbij voor de hoogste mortaliteit (Petersen & Schriefer 2005). Het ziekmakend vermogen voor de mens van subspecies *holartica* is lager dan dat van sommige stammen van de subspecies *tularensis*. Subspecies *novida* is slechts weinig pathogeen en over het ziekmakend vermogen van subspecies *mediasiatica* is weinig bekend (Feldman 2003).

2.2 Ziektebeeld mensen

Qua incidentie is in de Europese situatie *Francisella tularensis holartica* verreweg de belangrijkste subspecies van *Francisella tularensis*. *Francisella tularensis holartica* moet als hoog virulent worden beschouwd (Oyston 2008), maar mortaliteit bij dit subtype is zeldzaam, in tegenstelling tot subspecies *tularensis*.

Infectie van mensen is al mogelijk na intradermale, slijmvlies- of conjunctivae- blootstelling of inhalatie van enkele organismen. Voor ziekte na ingestie zijn grotere aantallen organismen nodig. Infectie kan aanleiding geven tot verschillende ziektebeelden (richtlijn LCI tularemie, Foley 2010). De mortaliteit van de Amerikaanse subspecies *tularensis* kan hoog zijn bij sommige verschijningsvormen. De mortaliteit van subspecies *holartica* is aanzienlijk lager.

Het ziektebeeld dat zich ontwikkelt is afhankelijk van de transmissie (zie 4.):

- Wondtularemie ofwel het ulceroglandulaire type komt het vaakst voor, in circa 80% van de gevallen. Doorgaans is dit het gevolg van het hanteren van besmette karkassen of van de beet van een besmet insect of teek. Drie tot zes dagen (*range* 1-14 dagen) na blootstelling krijgen patiënten koorts, koude rillingen, spierpijn en hoofdpijn. Typisch is een papel of wondje op de plek van inoculatie dat maanden kan blijven bestaan en uiteindelijk zwart wordt, een zgn. eschar. Vervolgens ontwikkelt de patiënt lymfadenopathie, die abcederend kan zijn. Er kan een septisch beeld ontstaan met septische meningitis of pneumonie. De mortaliteit zonder behandeling kan tot 5% bedragen voor subspecies *tularensis*. Er is ook een type van tularemie dat bestaat uit lymfadenopathie zonder dat er een duidelijke huidafwijking is. Dit wordt het glandulaire type genoemd.
- Oogtularemie (oculoglandulair), ook wel het *Parinaud oculoglandular syndrome* genoemd, kan ontstaan door infectie door *F. tularensis* via het oog en kenmerkt zich door ulceratie van de conjunctiva, purulente conjunctivitis, periorbitaal oedeem en preauriculaire en cervicale lymfadenopathie.
- Longtularemie kan ontstaan als *F. tularensis* wordt geïnhaled of als complicatie van ulceroglandulaire tularemie. Lymfadenopathie of huidafwijkingen kunnen afwezig zijn. Bij besmet laboratoriumpersoneel is deze vorm de meest voorkomende. Patiënten presenteren zich met niet-productieve hoest, kortademigheid of thoracale pijn. De pneumonie kan gecompliceerd worden door *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Gastro-intestinale en orofaryngeale tularemie worden veroorzaakt door ingestie van *F. tularensis*, bijvoorbeeld

door het eten van besmet vlees of drinken van besmet water. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door ulceratie van het slijmvlies in de gehele tractus. Klachten kunnen bestaan uit keelpijn of buikpijn door mesenteriale lymfadenopathie. Ook kan er braken en diarree optreden, evenals bloeding uit de tractus digestivus.

- Typhoidale tularemie kan secundair aan pulmonale of aan ulceroglandulaire tularemie ontstaan en bestaat uit een koortsend ziektebeeld dat niet gekenmerkt wordt door regionale lymfadenopathie en niet in een van de hierboven beschreven klinische syndromen past.

Post-expositie profylaxe met ciprofloxacin of doxycycline kan vroeg in de incubatiefase worden overwogen bij mensen met een hoog-risico blootstelling aan *F. tularensis*. Andere preventieve maatregelen zijn onder andere het dragen van handschoenen tijdens het villen van wilde dieren, het voorkomen van insecten- en tekenbeten door het dragen van kleding met lange mouwen en lange pijpen, het gebruik van insectenwerende middelen als bijvoorbeeld DEET, het voorkomen van drinken van oppervlaktewater en het eten van adequaat verhit wild vlees.

De behandeling van tularemie is afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld, mogelijk te gebruiken middelen zijn doxycycline, ciprofloxacin of aminoglycosides. *F. tularensis* is niet gevoelig voor penicillines of cefalosporines.

2.3 Ziektebeeld dieren

Weinig ziekteverwekkers kunnen zoveel verschillende gastheersoorten besmetten als *F. tularensis*: er zijn meer dan 300 diersoorten gevoelig voor infectie, waaronder zoogdieren, vogels, amfibieën, reptielen, vissen en ongewervelden (Friend 2006, Hopla 1974, Keim *et al.* 2007).

Toch is tularemie vooral een ziekte van knaagdiersoorten en haasachtigen (Mörner & Addison 2001). Uitbraken van tularemie kunnen bij sommige soorten knaagdieren (vooral *Cricetidae* waartoe de woelmuizen behoren) en haasachtigen tot epidemieën met massale sterfte leiden (Decors *et al.* 2011, Wobeser *et al.* 2007). Bij andere zoogdier- of vogelsoorten treedt slechts incidenteel sterfte op (Friend 2006, Gese *et al.* 2004, Mörner *et al.* 1983, Mörner *et al.* 1998b).

De klinische verschijnselen verschillen per diersoort en zijn vaak aspecifiek (Tabel 1). 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 lokale of regionale lymfknoopen en het hebben van 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 (Zidon 1964, Gyuranecz 2012, Pessini 2013). Er is weinig bekend over het klinisch beeld bij wilde dieren aangezien deze meestal pas terminaal ziek of dood worden gevonden (Gyuranecz 2012).

2.4 Diagnostiek

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

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

De diagnostiek van tularemie bij mensen en dieren berust op het aantonen van *F. tularensis* in klinisch materiaal of het aantonen van antistoffen tegen *F. tularensis* in serum. Beschikbare diagnostische methoden zijn bacteriële kweek, serologie en moleculaire diagnostiek met behulp van PCR (Murray *et al.* 07).

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

Bacteriële kweek: *Francisella tularensis* is lastig te kweken, groeit strikt 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. De in de diagnostiek gangbare biochemische reacties ter determinatie zijn beperkt bruikbaar; wel heeft de bacterie een unieke vetzuursamenstelling (Sjöstedt, 2005). De kweek van cutane vormen van tularemie bij mensen (met lymfklierabscessen) is waarschijnlijk weinig gevoelig en het is daardoor onduidelijk hoeveel gevallen er gemist worden. Doorgaans zullen in dergelijke gevallen, indien er geen gerichte verdenking op tularemie is, bij de kweek geen platen met cysteïne gebruikt worden en zal er veelal niet lang genoeg gekweekt worden om *F. tularensis* te detecteren.

Identificatie van gekweekte stammen is mogelijk via MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight)-massaspectrometrie, indien de MALDI-TOF database wordt aangevuld met het *F. tularensis*-spectrum (Seiboldt *et al.* 2010). Niet alle standaard databases bevatten *F. tularensis* en ook aanvullende databases die wel *F. tularensis* kunnen herkennen, zijn niet altijd in staat om de verschillende subspecies te onderscheiden, ofschoon de techniek daar met aanvullende spectra wel toe in staat is. RIVM en CVI beschikken over zowel de Bruker Security Database als een "in-house"-database voor het genus *Francisella*.

Gevoeligsbepaling op de gebruikelijke wijze is niet uitvoerbaar.

Serologie: Serologie is de meest gebruikte methode om de diagnose tularemie te bevestigen. Antistoffen tegen *F. tularensis* kunnen aangetoond worden door middel van een serumagglutinatietest. Titers zijn doorgaans negatief in de eerste ziekteweek. Na 2 weken zijn titers bij de meeste humane patiënten positief, met een piek na 4-5 weken. Hoge titers kunnen tot jaren na infectie persisteren (Tärnvik *et al.* 2004). Kruisreactiviteit met *Brucella abortus*-antigenen moet worden uitgesloten. Ook testen gebaseerd op andere technieken, zoals ELISA's,

immunoblots en immunochromatographische testen, zijn commercieel verkrijgbaar (Porsch et al 2004 en Shama et al 2013).

Dit serologisch onderzoek wordt in Nederland uitgevoerd in het Centraal Veterinair Instituut (CVI) te Lelystad (www.wageningenur.nl/cvi/). De doorlooptijd bedraagt 1 tot 7 werkdagen.

Moleculaire diagnostiek: PCR kan verricht worden op weefselbiopten, punctaten, serummonsters of bacteriekolonies en is met name bruikbaar in de eerste weken na infectie met *F. tularensis* wanneer serologisch onderzoek nog negatief is en bij purulente infecties. Met 16S rDNA-typing is ook onderscheid tussen de verschillende subspecies mogelijk (Tärnvik *et al.* 2007, Long *et al.* 1993). Moleculaire diagnostiek wordt in Nederland uitgevoerd in het Centraal Veterinair Instituut (CVI) te Lelystad (www.wageningenur.nl/cvi/) en bij het Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening (IDS) van het RIVM te Bilthoven (www.rivm.nl/cib). Het RIVM kan met PCR de subspecies *tularensis* en *holartica* onderscheiden.

3 Transmissie

3.1 Transmissieroutes

Met *F. tularensis* besmette hazen, konijnen (lagomorphen) en knaagdieren vormen de belangrijkste bron van besmetting voor tularemie bij mensen. Daarnaast zijn watergerelateerde uitbraken ook van belang. Vanuit deze bronnen kunnen mensen op verschillende manieren geïnfecteerd raken:

- via inoculatie door beten van bloedzuigende geleedpotigen (dazen, muggen, teken),
- via opname / ingestie van besmet voedsel en water en
- via inhalatie van aerosolen.

Mens-op-menstransmissie van tularemie komt niet voor. Laboratoriumpersoneel loopt een verhoogd risico bij het kweken van *F. tularensis*, zeker omdat op voorhand niet altijd de identiteit van de bacterie duidelijk is waardoor onvoldoende voorzorgsmaatregelen worden genomen en er geen BSL3 faciliteiten worden gebruikt. Bij dieren worden dezelfde transmissieroutes onderkend echter ook intraspecifieke besmetting via direct contact door de huid, mucosa of conjunctiva (Gyuranecz 2012),

3.2 Reservoirs

Zoogdieren – Hoewel knaagdiersoorten (vooral uit de familie muizen, ratten en hamsters, ofwel de *Cricetidae* en bevers) en haasachtigen soms genoemd worden als reservoirsoorten, is het de vraag of ze het echte reservoir van *F. tularensis* zijn (Kaysser *et al.* 2008, Mörner *et al.* 1988c, Tärnvik *et al.* 2004, Wobeser *et al.* 2009). Langdurige besmetting en uitscheiding door woelmuizen (Bell & Stewart 1975) wordt door recentere studies onvoldoende onderschreven (Gyuranecz *et al.* 2011, Kaysser 2008, Tärnvik *et al.* 2004). Mogelijk zijn deze zoogdiersoorten vooral gevoelige soorten uit het watermilieu waar de mens mee in aanraking komt (woelrat, bever, muskusrat), of gevoelige soorten die in grote aantallen kunnen voorkomen en waarin daarom epidemieën zichtbaar zijn (*Cricetidae*, *Leporidae*) en niet zozeer het reservoir.

Haasachtigen en knaagdieren zijn zeer gevoelig voor infectie en voor de ziekte. In West-Europa wordt de haas gezien als belangrijkste bron van *F. tularensis* en transmissie naar mensen is beschreven als gevolg van direct contact met hazen (Hopla 1974). In de periode 2006-2009 is *F. tularensis* aangetoond in 2,9% van de dood gevonden hazen in Lower Saxony, een Duitse deelstaat aan de Groningse grens met Nederland (Rijks 2013). Tevens is in 2011 tularemie gevonden bij een Duitse haas, ongeveer 50 km van de Limburgs Nederlandse grens en bij een Belgische haas in de provincie Luik ook ongeveer 50 km van de Nederlandse grens (Rijks 2013). Tularemie bij gehouden of in het wild levende zoogdieren is in Nederland meldingsplichtig.

Geleedpotigen –Teken worden vaak als een reservoir gezien; de bacterie kan zich in teken vermenigvuldigen (Hopla 1974, Keim *et al.* 2007) en overdracht tussen stadia is bij teken vastgesteld (Hopla 1974). Sommige onderzoekers twijfelen echter ook hier aan (Tarnvik *et al.* 2004). Sterfte onder besmette teken is bij sommige tekensorten hoog en data over transvariële overdracht controversieel (Hopla, 1974). Muggen en dazen zijn mechanische vectoren (Keim *et al.* 2007, Petersen *et al.* 2009). Ze hebben geen rol als reservoir. Recent zijn er echter aanwijzingen voor biologische transmissie door muggen. Ook blijken muggen tijdens hun larvestadia *F. tularensis* uit het water op te kunnen nemen, en transstadiaal over te dragen. Of ze het pathogeen ook als adult bij bloedmaaltijden uit scheiden is onbekend (Thelais *et al.* 2014).

Water – Het voorkomen van *F. tularensis* ssp. *holartica* is nauw verbonden aan natuurlijke wateren in Noord Amerika en in Europa (Keim *et al.* 2007, Sjösted, 2007). De bacterie is uit wateren geïsoleerd zonder dat er aanwijzing was voor sterfte onder zoogdieren (Mörner & Addison 2001); mogelijk kan het in water persisteren onafhankelijk van een zoogdierreservoir (Sjösted 2007). Aanwijzingen dat protozoa hierbij een rol zouden kunnen spelen komen alleen uit laboratorium experimenten (Abd *et al.* 2003). Het voorkomen bij soorten als rode rivierkreeften (*Procambarus clarkii*) is misschien niet daadwerkelijk infectie, maar contaminatie met besmet water/protozoa (Keim *et al.* 2007).

3.3 Geografische cycli

In Noord-Amerika hebben de twee daar voorkomende *F. tularensis* subspecies verschillende cycli. Zo zijn haasachtigen (cottontail konijnen *Sylvilagus* spp., zwartstaarthazen *Lepus californicus* en de Amerikaanse haas *Lepus americanus*) de belangrijkste gastheren van de bacterie *F. tularensis* ssp. *tularensis*, en spelen teken (*Dermacentor* spp.) en dazen (deer fly *Chrysops* spp.) de voornaamste rol in de overdracht (Bell 1980, Mörner & Addison 2001). Daarentegen zijn knaagdieren (Amerikaanse bever *Castor canadensis*, muskusrat *Ondatra zibethicus*, en de woelmuizen (*Arvicolinae* spp.) de belangrijkste gastheren van de bacterie *F. tularensis* ssp. *holartica* en vindt de overdracht voornamelijk plaats via besmet water (Keim *et al.* 2007, Mörner & Addison 2001).

Elders in de wereld zijn de cycli van *F. tularensis* ssp. *holartica* niet zo goed uitgezocht. In Japan is er mogelijk een cyclus met de Japanse haas *Lepus branyurus* en teken (Bell 1980, Hopla

1974). In Scandinavië speelt mogelijk een cyclus van sneeuwhaas *Lepus timidus* en muggen (Keim *et al.* 2007, Mörner 1988c; Mörner & Addison 1992). Maar ook een cyclus met knaagdieren (waaronder lemmingen *Lemmus trimucronatus*) en water is niet uitgesloten (Berdal *et al.* 2000, Olin 1941).

Op basis van de literatuur (Keim *et al.* 2007, Mörner & Addison 2001), zouden in Nederland de Europese haas *Lepus europaeus* en knaagdieren zoals de waterrat/woelrat *Arvicola terrestris*, veldmuis *Microtus arvalis*, rosse woelmuis *Myodes glareolus*, de aardmuis *Microtus agrestis*, grote bosmuis *Apodemus flavicollis*, de muskusrat (*Ondatra zibethicus*) en de bever (*Castor fiber*) een rol kunnen hebben in het onderhouden van cycli.

4 Epidemiologie

4.1 Wereldwijd

In de Verenigde Staten en de voormalige Sovjet Unie is de incidentie van tularemie bij de mens vanaf de jaren 40 alleen maar afgenomen terwijl de incidentie in andere landen zoals Zweden en Duitsland recent toe nam. Bovendien is tularemie vanaf eind jaren negentig in landen, onder andere Spanje en Kosovo, geconstateerd waarvan voorheen werd aangenomen dat tularemie niet voorkwam (Sjöstedt 2007).

In 2010 zijn er in Europa 872 bevestigde gevallen van humane tularemie gemeld (ECD annual report 2012). Dit aantal was stabiel ten opzichte van de jaren daarvoor. De incidentie was het hoogst in Zweden (5,18 per 100.000 populatie), gevolgd door Finland (1,70) en Hongarije (1,26). Buiten Europa zijn er endemische gebieden van tularemie in de voormalige Sovjet Unie en de Verenigde Staten (WHO guideline 2007). Overigens is dit geen uitputtend overzicht.

Een lokaal verhoogde incidentie van tularemie bij mensen was in het verleden vaak gerelateerd aan een verhoging van de populatie knaagdieren (woelmuizen). Maar ook op andere manieren zijn humane uitbraken ontstaan, zo was in de jaren zestig in Zweden geïnfecteerd hooi een bron voor humane infectie. Dit hooi was gecontamineerd met feces van aardmuizen (*Microtus agrestis*, een soort woelmuis) en in de feces kon *F. tularensis* worden aangetoond. Patiënten werden geïnfecteerd door inhalatie van het pathogeen in de hooischuren.

Voor de prevalentie humaan moet onderscheid worden gemaakt in:

- Endemische gebieden zoals de Scandinavische landen met een prevalentie van 1 tot 5 patiënten per 100.000 inwoners;
- Voorkomen van kleine uitbraken waarin enkele tot tientallen mensen kunnen worden besmet.

4.2. Nederland

Tularemie is zeer zeldzaam beschreven in Nederland. De eerst beschreven casuïstiek beschrijft hoe in 1953 in Horn (Noord-Limburg) 7 gezinsleden van een gezin van 8 personen ziek werden 2-9 dagen na het eten van een besmette haas (Hemmes 1953). In Nederland is tularemie humaan een meldingsplichtige ziekte geweest tussen 1975 en 1999; in deze periode is er geen tularemie gemeld (Vliet 2009). Sinds 1999 is er in 2011 één casus beschreven van een patiënt

die tularemie ontwikkelde, die geen duidelijke risicofactoren had en de ziekte hoogstwaarschijnlijk in Nederland heeft opgelopen (Maraha 2013). Het betrof in dit geval een 72-jarige man die mogelijk geïnfecteerd was door een insectensteek tijdens zijn werk als bloemist of die geïnfecteerd was door een insectensteek tijdens een boottochtje dat hij maakte in Overijssel vlak voor hij ziekteverschijnselen ontwikkelde. DNA sequentie analyse van het isolaat liet verwantschap zien met isolaten uit Frankrijk, Spanje, Zwitserland, Italië en Duitsland (Maraha 2013, Coolen 2013). Verder zijn er in 2006 en 2009 2 cases van tularemie beschreven die geïmporteerd waren uit Scandinavië, waar tularemie endemisch is (Limper 2009).

In 2013 is de in de inleiding beschreven 16-jarige jongen gediagnosticeerd met tularemie die hij zeer waarschijnlijk in Noord-Limburg heeft opgelopen. Hij ontwikkelde 1 dag na verblijf in een natuurgebied in Noord-Limburg (zie figuur 1), waar hij door meerdere dazen gestoken was, hoge koorts en lymfadenopathie in de linker lies. In de daarop volgende dagen ontstonden een huidafwijking op zijn been, een forse lymfadenitis in de lies en ontwikkelde hij koorts. Tevens is hij gaan hoesten zonder duidelijke afwijkingen op de longfoto. Amoxicilline van de huisarts en later clindamycine hadden geen invloed op het ziektebeloop.

Laboratoriumonderzoek liet onder andere een C-reef proteïne (CRP) rond de 60 mg/L, leucocyten van $20 \times 10^9/L$ met granulocytose zien. Nadat een aantal infectieverwekkers was uitgesloten werd na overleg serologie voor *F. tularensis* opgestuurd naar het CVI. Bij het CVI werd een hoge titer antilichamen tegen *F. tularensis* gevonden (MAT>1:640). Omdat de lymfadenitis progressief leek, zonder het ontstaan van abscessen, werd al voordat deze uitslag bekend werd gestart met ciprofloxacine om zowel tegen tularemie als tegen een mogelijke atypische mycobacterie therapie in te stellen. Enige dagen later werd uit een spontaan abcederende lymfeklier materiaal verkregen voor confirmatie van de diagnose met PCR door het CVI. Dit materiaal bleek PCR-positief voor *F. tularensis* (spp. *holartica*). Het Clb heeft naar aanleiding van deze casus een risico-inventarisatie opgesteld, waaraan de GGD Limburg-Noord heeft meegewerkt. Hierna heeft de GGD Limburg-Noord navraag naar andere mogelijke casussen gedaan bij de arts-microbiologen in haar verzorgingsgebied. Arts-microbiologen zijn tweemaal geïnformeerd door middel van het signaleringsoverleg en door de GGD direct in Noord-Limburg. Hierna zijn geen nieuwe ziektegevallen gemeld. Naar aanleiding van de gevonden haas en de patiënt is in Noord-Limburg wateronderzoek uitgevoerd in een natuurgebied aan de grens met Duitsland, waarbij geen *F. tularensis* kon worden aangetoond (niet gepubliceerd onderzoek RIVM).

5. Risico's voor mens en dier

5.1 Risico's humaan

De risico's voor de mens zijn direct af te leiden uit de transmissieroutes.

Medewerkers van een microbiologisch laboratorium of van de pathologie lopen risico op besmetting bij het verwerken van met *F. tularensis* besmette samples. Zij moeten op de hoogte

worden gesteld bij inzending van materiaal van een patiënt die verdacht wordt van tularemie, zodat er voorzorgsmaatregelen genomen kunnen worden. Verder behoren o.a. dierenartsen, boeren en jagers tot beroepen die een verhoogd risico op tularemie met zich meebrengen, door verhoogde kans op blootstelling bij contact met zieke dieren, waaronder de eerder genoemde zieke hazen. Tenslotte kunnen mensen besmet raken door het eten van besmet vlees (wild) dat onvoldoende is verhit voor consumptie, of steken van besmette insecten, waarvan zich in 2013 één concreet geval heeft voorgedaan. Hoewel tularemie in Nederland sinds 1999 niet meer meldingsplichtig is, wordt niet aangenomen dat er veel ziektegevallen gemist worden. De ziektelast is aanzienlijk, welke tot aanvullende diagnostiek leidt. Zoals in 3.4 beschreven leverde navraag van de GGD in de regio geen aanwijzingen voor meer ziektegevallen op. Ook in watermonsters in Noord-Limburg is tularemie niet aangetroffen. Daarmee is het risico op tularemie in Nederland klein.

5.2 Risico's gehouden dieren (kat, schaap)

Uitbraken van tularemie bij schapen worden in verband gebracht met besmette teken. De hypothese is dat een uitbraak in wilde dieren voorafgaat aan een uitbraak in gehouden dieren (Hopla 1974). Katten kunnen besmet worden als ze jagen op besmette knaagdieren, of van besmette dode konijnen eten (Capellan & Fong, 1993). Dit geldt ook voor honden, maar die zouden minder gevoelig voor infectie zijn. In Nederland is tot nog toe geen tularemie bij gehouden dieren gediagnostiseerd.

5.3 Risico's wildlife (zie cycli)

In Canada zijn geen lange termijn effecten van tularemie op wilde diersoort populaties waargenomen (Wobeser *et al.* 2009). Bij zeldzame wilde diersoorten waarin massale sterfte kan optreden, bestaat er in theorie wel een bedreiging voor de soort. Enkele zeldzame soorten tonen predisponerend gedrag door in waterachtig milieu te leven. Hoewel er weinig bekend is over factoren die leiden tot uitbraken bij in het wild levende dieren, is bij knaagdieren explosieve groei van de betrokken diersoort voorafgaand aan de uitbraak wel gedocumenteerd (Wobeser 2007). Bij uitbraken is het ongewenst dieren te verplaatsen. De nodige biosecurity en hygiëne voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden.

6 Conclusies en kennislacunes

In deze risicobeoordeling is de casus in Tholen, bevestigd op 3 maart niet meegenomen.

6.1 Conclusies risicobeoordeling

1. Tularemie is een zelden gediagnosticeerde infectieziekte in Nederland zowel bij de mens als bij dieren.
2. Er zijn geen humane gevallen bekend die tussen 1953 en 2011 in Nederland zijn opgelopen. Wel zijn er sporadische importgevallen uit bekend endemische landen

geweest. De ziekte komt voor in meerdere Europese landen, waaronder onze directe buurlanden.

3. In 2011 werd een in Nederland opgelopen geval bekend, bij een man die mogelijk in Overijssel besmet raakte door een insectenbeet of bij het hanteren van geïmporteerde bloemen. In 2013 is bij een jongen tularemie vastgesteld, waarschijnlijk opgelopen door een insectenbeet tijdens recreatie in Noord-Limburg.
4. In 2013 is voor het eerst sinds 1953 *F. tularensis* bij een haas vastgesteld in Noord-Limburg, in de buurt van en kort voor het bovengenoemde humane geval.
5. Hoewel tularemie bij mensen sinds 1999 niet meer meldingsplichtig is, is het niet waarschijnlijk dat veel ernstige casuïstiek onopgemerkt zou zijn gebleven. Milde, vanzelf herstellende gevallen kunnen wel ongediagnosticeerd zijn gebleven.
6. Bij zeer beperkt omgevingsonderzoek in het recreatiegebied in Noord-Limburg waar de humane patiënt in 2013 mogelijk de infectie heeft opgelopen, is geen *F. tularensis* in het water aangetroffen. Dit sluit echter niet uit, dat *F. tularensis* hier wel kan voorkomen
7. Gezien conclusies 1 t/m 6 lijkt het risico op besmetting voor de mens in Nederland op dit moment gering.
8. Aangezien in ons omringende landen *F. tularensis* besmettingen zijn aangetoond bij wilde dieren, is het niet onverwacht dat ook in Nederland besmette dieren aanwezig kunnen zijn.
9. Er zijn geen aanwijzingen dat tularemie bij landbouwhuisdieren in Nederland voorkomt.

6.2 Conclusies risicomanagement

1. Op basis van bovenstaande risicobeoordeling vindt op dit moment geen melding plaats in het kader van de risico-analysestructuur zoönosen. In het geval zich nieuwe humane ziektegevallen voordoen, zal melding door het SOZ heroverwogen worden. Een melding zou dan gepaard kunnen gaan met een advies voor het organiseren van een deskundigenberaad zoönosen (DB-Z).
2. De actuele situatie in Nederland is geen aanleiding om op dit moment humane meldingsplicht te overwegen. Inzicht in nieuwe ziektegevallen is mogelijk door verhoogde (lokale) alertheid. Meldingsplicht is te heroverwegen bij uitbreiding van casuïstiek.

6.3 Conclusies risicocommunicatie

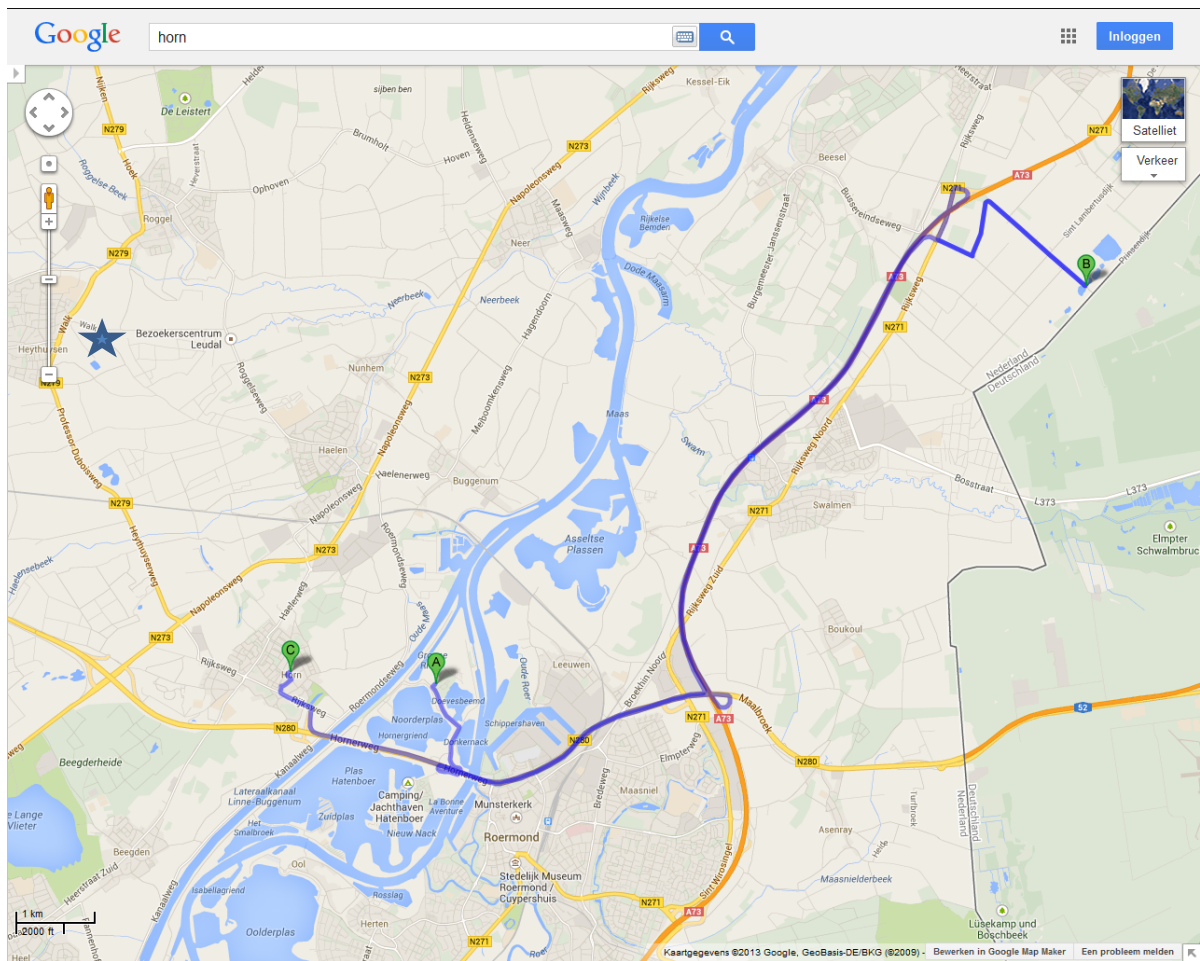
1. Alertheid onder medici in de regio Noord-Limburg (informereren van chirurgen, kinderartsen, arts-microbiologen, dermatologen, GGD artsen, huisartsen) zal door de GGD worden verhoogd rond de periode dat in het voorjaar van 2014 buitenrecreatie start en er een toename is van insecten.
2. Het Clb zal, onder andere via de lokale GGD, zorg dragen voor verhoogde alertheid bij regionale medici, bij een nieuw human geval of een vondst van een dier met tularemie. Via andere kanalen zullen dan ook dierenartsen/practici geïnformeerd worden om alertheid te verhogen.


3. Alertheid van overige relevante specialisten en dierenartsen in Nederland is verhoogd middels berichtgeving in het signaleringsoverleg in 2013 en een bericht naar dierenartsen (vetinf@ct). Een artikel in Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) is een goede aanvulling. Hiertoe is door een arts-microbioloog van het Jeroen Bosch ziekenhuis initiatief genomen.
4. Brede publieksinformatie is op dit moment niet nodig. De twee bevindingen in 2013 moeten vooralsnog als incidenten worden beschouwd, welke tot verhoogde alertheid bij behandelaren heeft geleid. Publieksvoorlichting is te heroverwegen bij nieuwe (humane en/of veterinaire) casuïstiek. Bij nieuwe ziektegevallen zal publieksinformatie opnieuw worden overwogen.
5. De voorlichting voor risicogroepen zoals jagers, en bepaalde beroepsgroepen, zal in 2014 worden gecontinueerd.

6.4 Kennislacunes

1. Er is een kennislacune over het voorkomen en de verspreiding van tularemie bij mensen en dieren in de ons omringende landen. Kennis zal onder meer vergaard worden door het bijwonen van een tularemie-workshop georganiseerd in Zweden in voorjaar 2014 waar DWHC, RIVM en CVI vertegenwoordigd zullen zijn.
2. Meer inzicht is nodig in de mogelijke verspreiding van tularemie onder hazen in Noord-Limburg. Daartoe dient het onderzoek in de hazenpopulatie voortgezet te worden, waarbij uit het gebied in Noord-Limburg meer hazen worden onderzocht. Door integratie van onderzoek bij hazen met onderzoek naar andere dierlijke en milieubronnen in Limburg zou een betere risico inschatting in Limburg gemaakt kunnen worden.
3. Kennis ontbreekt over de tularemie-situatie in de wildlife in Nederland. Deze kan worden vergaard door onderzoek in de hazenpopulatie (met een landelijke dekking van de hazenpopulatie) en naar andere mogelijke wildlife reservoirs inclusief vectoren. Ook ontbreekt kennis over welke vectoren verantwoordelijk zijn voor transmissie binnen populaties wilde dieren en of deze betrokken zijn bij overdracht naar de mens. Informatie over het voorkomen van tularemie in wildlife en vectoren in de grensstreek in Duitsland en België is hierbij van belang.

Bijlage 1: Geografische kaart Noord-Limburg



Figuur 1: A en C: locaties waartussen haas is gevonden in 1953, B: locatie waar patiënt in 2013 mogelijk is besmet  locatie waar haas in mei 2013 is gevonden

Bijlage 2: Referenties

- Abd, H., Johansson, T., Golovliov, I., Sandström, G. & Forsman, M. 2003, "Survival and growth of *Francisella tularensis* in *Acanthamoeba castellanii*", *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 69, no. 1, pp. 600-606.
- Al Dahouk, S., Nockler, K., Tomaso, H., Spletstoesser, W.D., Jungersen, G., Riber, U., Petry, T., Hoffmann, D., Scholz, H.C., Hensel, A. & Neubauer, H. 2005, "Seroprevalence of brucellosis, tularemia, and yersiniosis in wild boars (*Sus scrofa*) from north-eastern Germany", *Journal of veterinary medicine.B, Infectious diseases and veterinary public health*, vol. 52, no. 10, pp. 444-455.
- Arata, A., Chamsa, H., Farhang-Azad, A., Mescerjakova, O., Neronov, V. & Saidi, S. 1973, "First detection of tularaemia in domestic and wild mammals in Iran", *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 49, no. 6, pp. 597-603.
- Bell, J.F. 1980, "Tularemia" in *CRC handbook series in zoonoses. II. Section A: bacterial, rickettsial, and mycotic diseases.*, eds. Steele & J.H., CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 161-193.
- Bell, J.F. & Stewart, S.J. 1975, "Chronic shedding tularemia nephritis in rodents: possible relation to occurrence of *Francisella tularensis* in lotic waters.", *Journal of wildlife diseases*, vol. 11, no. 3, pp. 421-430.
- Berdal, B.P., Mehl, R., Haaheim, H., Loksa, M., Grunow, R., Burans, J., Morgan, C. & Meyer, H. 2000, "Field detection of *Francisella tularensis*", *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 32, no. 3, pp. 287-291.
- Capellan, J. & Fong, I.W. 1993, "Tularemia from a cat bite: Case report and review of feline-associated tularemia", *Clinical Infectious Diseases*, vol. 16, no. 4, pp. 472-475.
- Coolen JP, Sjödin A, Maraha B, Hajer GF, Forsman M, Verspui E, Frenay HM, Notermans DW, de Vries MC, Reubsaet FA, Paauw A, Roeselers G. Draft genome sequence of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* BD11-00177. *Stand Genomic Sci.* 2013 Aug 10;8(3):539-47.
- Day, J., Nguyen, H., Sharma, S., Al-Khaldi, S., Hao, Y., "Effect of dehydrated storage on the survival of *Francisella tularensis* in infant formula" *Food Microbiologie* 2009 Dec;26(8):932-5.
- Decors, A., Lesage, C., Jourdain, E., Giraud, P., Houbron, P., Vanhem, P. & Madani, N. 2011, "Outbreak of tularaemia in brown hares (*Lepus europaeus*) in France, January to March 2011", *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, vol. 16, no. 28, pp. 19913.
- ECDC. Annual epidemiological report - Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. (2012).
- Feldman, K.A., et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *The New England journal of medicine* 345, 1601-1606 (2001).
- Feldman, K.A. Tularemia, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol 222, No. 6, 725-730, 2003
- Friend, M. 2006, "Tularemia", *U.S. Geological Survey, Circular 1297*. Reston, Virginia.
- Foley, J.E. & Nieto, N.C. Tularemia. *Veterinary Microbiology* 140, 332-338 (2010).

- 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
- Gese, E.M., Karki, S.M., Klavetter, M.L., Schauster, E.R. & Kitchen, A.M. 2004, "Serologic survey for canine infectious diseases among sympatric swift foxes (*Vulpes velox*) and coyotes (*Canis latrans*) in southeastern Colorado", *Journal of wildlife diseases*, vol. 40, no. 4, pp. 741-748.
- Gilbert, S., Rose, L, "survival and persistence of nonspore-forming biotreat agents in water." *Letts Appl Microbiol.* 2012 sept;55(3):189-94
- Grunow, R., Jacob, D., Kühn, A. & Nattermann, H. 2010, "Tularemia – A Disease with an Uncertain Impact on Public Health." in *The Challenge of Highly Pathogenic Microorganisms.*, eds. A. Shafferman, A. Ordentlich & B. Velan, Springer Netherlands, , pp. 199-206.
- Guryčová, D. 1998, "First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe", *European journal of epidemiology*, vol. 14, no. 8, pp. 797-802.
- Gyuranecz, M. 2012, "Tularaemia" in *Infectious Diseases of Wild Mammals and birds in Europe*, eds. D. Gavier-Widen, J.P. Duff & A. Meredith, Blackwell Publishing Ltd, , pp. 303--309.
- Gyuranecz, M., Rigó, K., Dán, A., Földvári, G., Makrai, L., Dénes, B., Fodor, L., Majoros, G., Tirják, L. & Erdélyi, K. 2011, "Investigation of the ecology of *Francisella tularensis* during an inter-epizootic period", *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, vol. 11, no. 8, pp. 1031-1035.
- Hansen, C.M., Vogler, A.J., Keim, P., Wagner, D.M. & Hueffer, K. 2011, "Tularemia in Alaska, 1938 - 2010", *Acta Veterinaria Scandinavica*, vol. 53, pp. 61-0147-53-61.
- Hemmes, G.D. Tularaemie te Horn. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 990-992 (1953).
- Hopla, C.E. 1974, "The ecology of tularemia", *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, vol. vol.18, pp. 25-53.
- Kaysser, P., Seibold, E., Matz-Rensing, K., Pfeffer, M., Essbauer, S. & Splettstoesser, W.D. 2008, "Re-emergence of tularemia in Germany: presence of *Francisella tularensis* in different rodent species in endemic areas", *BMC infectious diseases*, vol. 8, pp. 157-2334-8-157.
- Keim, P., Johansson, A. & Wagner, D.M. 2007, "Molecular epidemiology, evolution, and ecology of *Francisella*", *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1105, pp. 30-66.
- Kuehn, A., Schulze, C., Kutzer, P., Probst, C., Hlinak, A., Ochs, A. & Grunow, R. 2012, "Tularaemia seroprevalence of captured and wild animals in Germany: the fox (*Vulpes vulpes*) as a biological indicator", *Epidemiology and Infection*, , pp. 1-8.
- Kugeler, K.J., Mead, P.S., Janusz, A.M., Staples, J.E., Kubota, K.A., Chalcraft, L.G. & Petersen, J.M. 2009, "Molecular Epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States", *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 48, no. 7, pp. 863-870.
- Labzoffesky, N.A. & Sprent, J.A.F. 1952, "Tularemia among beaver and muskrat in Ontario.", *Canadian Journal of Medical Sciences*, vol. 30, pp. 250-255.
- Limper, M., Roest, H.I.J. & Gorp, E.C.M.v. Een patiënt met koorts en een eschar door tularemie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 153, 5 (2009).

LCI richtlijn Tularmie

http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Tularemie#Ziekte

Leighton, F.A., Artsob, H.A., Chu, M.C. & Olson, J.G. 2001, "A serological survey of rural dogs and cats on the southwestern Canadian prairie for zoonotic pathogens", *Canadian journal of public health. Revue canadienne de sante publique*, vol. 92, no. 1, pp. 67-71.

Liles, W.C. & Burger, R.J. 1993, "Tularemia from domestic cats", *Western Journal of Medicine*, vol. 158, no. 6, pp. 619-622.

Lepitzki, D.A., Woolf, A. & Cooper, M. 1990, "Serological prevalence of tularemia in cottontail rabbits of southern Illinois", *Journal of wildlife diseases*, vol. 26, no. 2, pp. 279-282.

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.

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.

Mörner, T. 1983, "Tularemia in a rough-legged buzzard (*Buteo lagopus*) and a Ural owl (*Strix uralensis*).", *Journal of Wildlife Diseases*, vol. 19(4), pp. 360-361.

Mörner, T. & Mattsson, R. 1988b, "Experimental infection of five species of raptors and of hooded crows with *Francisella tularensis* biovar palaeartica", *Journal of wildlife diseases*, vol. 24, no. 1, pp. 15-21.

Mörner, T., Sandstrom, G., Mattsson, R. & Nilsson, P.O. 1988c, "Infections with *Francisella tularensis* biovar palaeartica in hares (*Lepus timidus*, *Lepus europaeus*) from Sweden", *Journal of wildlife diseases*, vol. 24, no. 3, pp. 422-433.

Mörner, T. 1992, "The ecology of tularaemia.", *OIE Revue Scientifique et Technique*, vol. 11, no. 4, pp. 1123-1130.

Mörner, T. & Addison, E. 2001, "Tularemia" in *Infectious Diseases of Wild Mammals* Iowa State University Press, , pp. 303-312.

Müller, W., Bocklisch, H., Schüler, G., Hotzel, H., Neubauer, H. & Otto, P. 2007, "Detection of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* in a European brown hare (*Lepus europaeus*) in Thuringia, Germany", *Veterinary microbiology*, vol. 123, no. 1-3, pp. 225-229.

Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Manual of clinical microbiology, 9th ed. ASM Press, Washington, DC, 2007

Olin, G. 1942, "The occurrence and mode of transmission of tularemia in Sweden.", *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, vol. 19, no. 2, pp. 220-247.

O'Toole, D., Williams, E.S., Woods, L.W., Mills, K., Boerger-Fields, A., Montgomery, D.L., Jaeger, P., Edwards, W.H., Christensen, D. & Marlatt, W. 2008, "Tularemia in range sheep: An overlooked syndrome?", *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, vol. 20, no. 4, pp. 508-513.

Oyston, P. 2008, "Francisella tularensis: unravelling the secrets of an intracellular pathogen", *Journal of Medical Microbiology*, vol. 57, pp. 921-930

- Pennisi, M.G., Egberink, H., Hartmann, K., Lloret, A., Addie, D., Belak, S., Boucraut-Baralon, C., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hosie, M.J., Lutz, H., Marsilio, F., Mostl, K., Radford, A.D., Thiry, E., Truyen, U. & Horzinek, M.C. 2013, "Francisella tularensis infection in cats: ABCD guidelines on prevention and management", *Journal of feline medicine and surgery*, vol. 15, no. 7, pp. 585-587.
- Petersen, J.M. & Schriefer, M.E. 2005, "Tularemia: Emergence/re-emergence", *Veterinary research*, vol. 36, no. 3, pp. 455-467.
- Petersen, J.M., Mead, P.S. & Schriefer, M.E. 2009, "Francisella tularensis: An arthropod-borne pathogen", *Veterinary research*, vol. 40, no. 2.
- Philip, C.B., Jellison, W.L. & Wilkins, H.F. 1935, "Epizootic tick-borne tularemia in sheep in Montana.", *Journal of American Veterinary Medical Association*, vol. 86, pp. 726-744.
- Porsch-Ozcürümez M, Kischel N, Priebe H, Splettstösser W, Finke EJ, Grunow R. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting, microagglutination, indirect immunofluorescence assay, and flow cytometry for serological diagnosis of tularemia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11(6):1008-15.
- Quinn, J.H., Girard, Y.A., Gilardi, K., Hernandez, Y., Poppenga, R., Chomel, B.B., Foley, J.E. & Johnson, C.K. 2012, "Pathogen and rodenticide exposure in American badgers (*Taxidea taxus*) in California", *Journal of wildlife diseases*, vol. 48, no. 2, pp. 467-472.
- Reilly, J.R. 1970, "Tularemia" in *Infectious diseases of wild mammals*, eds. J.W. Davis, L. Karstad & D.O. Trainer, Iowa State University Press, Ames.
- Rijks, J.M., Kik, M., Koene, M.G., Engelsma, M.Y., van Tulden, P., Montizaan, M. M., Oomen, T. Spiereburg, M.A., IJzer, J., van der Giessen, J.W., Gröne, A., Roest, H.J. 2013, "Tularemia in a brown hare (*Lepus europaeus*) in 2013: first case in the Netherlands in 60 years. *Eurosurveillance*, 18(49): pii=20655.
- Seibold E, Maier T, Kostrzewa M, Zeman E, Splettstoessen 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 Microbiology* 2010;48:1061-1069.
- Sharma N, Hotta A, Yamamoto Y, Fujita O, Uda A, Morikawa S, Yamada A, Tanabayashi K. Detection of Francisella tularensis-specific antibodies in patients with tularemia by a novel competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(1):9-16.
- Shoemaker, D., Woolf, A., Kirkpatrick, R. & Cooper, M. 1997, "Humoral immune response of cottontail rabbits naturally infected with Francisella tularensis in southern Illinois", *Journal of wildlife diseases*, vol. 33, no. 4, pp. 733-737.
- Sjöstedt, A.B. 2005, "Genus I. Francisella Dorofe'ev 1947, 176^{AL}" in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, eds. D.J. Brenner, N.R. Krieg, J.T. Staley & G.M. Garrity, 2nd edn, Springer, New York, pp. 200-210.
- Sjöstedt, A, Tularemia: History, Epidemiology, Pathogen Physiology, and Clinical Manifestations. *Annals of New York Academy of Sciences*. 1105, pp. 1-29, 2007
- Tärnvik, A., Priebe, H.-. & Grunow, R. 2004, "Tularaemia in Europe: An epidemiological overview", *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 36, no. 5, pp. 350-355.

- Thelaus et al 2014, *Francisella tularensis* Subspecies *holarctica* Occurs in Swedish Mosquitoes, Persists Through the Developmental Stages of Laboratory-Infected Mosquitoes and Is Transmissible During Blood Feeding, *Microb Ecol.* 67(1):96-107
- Vliet, J.A.v. Geschiedenis van de meldingsplicht. Tijdschrift voor Infectieziekten 4, 51-60 (2009)
- WHO. WHO guidelines on Tularaemia. (2007).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547376_eng.pdf
- Whipp, M.J., Davis, J.M., Lum, G., De Boer, J., Zhou, Y., Bearden, S.W., Petersen, J.M., Chu, M.C. & Hogg, G. 2003, "Characterization of a novicida-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia", *Journal of medical microbiology*, vol. 52, no. 9, pp. 839-842.
- Wobeser, G., Campbell, G.D., Dallaire, A. & McBurney, S. 2009, "Tularemia, plague, yersiniosis, and Tyzzer's disease in wild rodents and lagomorphs in Canada: a review", *The Canadian veterinary journal. La revue veterinaire canadienne*, vol. 50, no. 12, pp. 1251-1256.
- Wobeser, G., Ngeleka, M., Appleyard, G., Bryden, L. & Mulvey, M.R. 2007, "Tularemia in deer mice (*peromyscus maniculatus*) during a population irruption in Saskatchewan, Canada", *Journal of wildlife diseases*, vol. 43, no. 1, pp. 23-31.
- Young, L.S., Bickness, D.S., Archer, B.G., Clinton, J.M., Leavens, L.J., Feeley, J.C. & Brachman, P.S. 1969, "Tularemia epidemia: Vermont, 1968. Forty-seven cases linked to contact with muskrats.", *New England Journal of Medicine*, vol. 280, no. 23, pp. 1253-1260.
- Zidon, J. 1964, "Tularaemia" in *Zoonoses*, ed. J. van der Hoeden, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, pp. 74-94.

Bijlage 3: Ziektebeeld bij gehouden en wilde dieren.

| KLINISCHE VERSCIJNSELEN | Kat | Gezelschapsdieren | | Landbouwhuisdieren | | | Hazen | Wildlife | |
|---|---|---|------------------------|---|----------------------|---------------------------------|--|---------------------------|--|
| | | (Hond) Vnl. jacht- en herder honden | (Paard) | Schaap (Geit) Vnl. lammeren en jaarlingen | Koe Vnl. kalveren | Varken Vnl. jonge varkens | | Knaagdieren | Overig |
| Bewegen abnormaal | | Soms verlamming van de achterpoten | Stijve gang | Stijve gang | | | Langzaam. Soms vreemde sprongen. | | |
| Vertonen abnormaal gedrag | Loomheid (3) | | | Afzondering, soms liggen en rollen. Tanden knarsen | | | Niet bang. Mens kan het gemakkelijk oppakken. | | Geen angst. Reageren niet meer vlak voor de dood. |
| Worden verzwakt, uitgeput | Ja | | | Ja | Ja | Ja | Ja* | | |
| Gebrek aan eetlust | Ja. | | | | | Ja | Ja* | | Malaise |
| Hebben gewichtsverlies | Ja | | | Ja | | | Ja (2) | | |
| Hebben pyrexia | | | >41°C | Ja | Ja | Ja. Zweten | 40°C-42°C* | | Ja |
| Vertonen gastro-intestinale klachten | Kotsen; Geelzucht (3) | | | Soms diarree | Diarree | | | | |
| Vertonen respiratoire klachten | | | Dyspneu. | Versnelde ademhaling, neusuitvloeiing, hoesten | Hoesten | Hoesten | | | Hijgen (door- mouse) |
| Hebben zweren/abcessen | Zweren in mondholte en op tong (3). | Ja | | | | | Op plek inoculatie* | Met fistula (waterrat) | Ja |
| Zwelling van lokale/regionale lymfeknopen. | Hoofd en nek | Ja (pusvormend) | Nek en prescapulair | Hoofd en nek | | Ja | Ja* | | Ja |
| Overig | Hepato- en/of splenomegalie | | Edema | | | | | | |
| Sterven | Ja | | Abortus | Ja, tenzij teken verwijderd worden. Abortus (4) | Ja | | 8-14 dagen p.i.* | Ja | |

Bronnen: Kat – Zidon 1964 en (3) Pennisi *et al.* 2013; Hond, paard, schaap, geit, koe, varken en waterat – Zidon 1964; Hazen - Zidon 1964 en (2) Gyuranecz 2012; Doormouse *Peromyscus maniculatus*- Wobeser *et al.* 2007. Wildlife algemeen – Morner 1983; Gyuranecz 2012. *: Experimenteel vastgelegd.

Bijlage 4: Pathologische bevindingen bij gehouden diersoorten en wilde diersoorten/groepen

| PATHOLOGISCH BEELD | Gezelschapsdieren | | | Landbouwhuisdieren | | Wildlife | | |
|---|---|------------------|------------------|-----------------------|-----------|---|--|--|
| | Kat | (Hond) | (Paard) | Schaap (Geit) | Varken | Haasachtigen (ac/chr) | Watterrat, muskrat | American bever |
| Lymfeknopen | Ja (cerv, submax, mesent) | Ja | | Ja (prescap, mesent.) | Afwijkend | Ja (mesent.) | Ja (mesent.) | Ja (mesent.) |
| Vergroot, gezwollen | Ja | Ja | | Ja | | | Ja.Hemorragisch | Ja.Hemorragisch |
| Necrose (coagulatie) haarden | Ja | Ja | | Ja | | Ja | Ja | Ja. Grijs-wit |
| Ontsteking | Granulomateus | | | (Pyogranulomateus) | | (Pyogranulomateus) | (Pyogranulomateus) | |
| Milt | | | | | | | | |
| Vergroot, gezwollen | Ja | | Ja | | Ja | Ja, t/m 4x | Ja. Bloedingen | Ja. |
| Necrose (coagulatie) haarden | Ja | | Ja, punt-h. | | | (Grijs)wit, punt-h. | Ja.(Wit, punt-h. | Ja. Grijs-wit |
| Lever | | | | | | | | |
| Vergroot, gezwollen | | | Ja | | | | Soms | |
| Necrose haarden | | | Ja, punt-h. | Ja. Geel, punt-h. | | | Ja. Wit, punt-h. | Ja. Grijs-wit |
| Ontsteking | Celdebris met fibrine | | | Ja | | Granulomateus | | |
| Longen | | | | | | | | |
| Gezwollen | | | | Atelectase | | | Zwelling | |
| Necrose | Ja, coagulatie. Necrotische septa | | Ja, mutli-focaal | | | | Degeneratie | |
| Ontsteking | Met fibrine | Ja, mucopurulent | | | | Granulomateus, witgrijs/gele h.1-10 mm | Purulent | |
| Nier | | | | | | | | |
| Gezwollen | | | Ja | | | | Ja | Bloedrijk |
| Necrose | | | Ja, punt-h. | | | | Degeneratie | Degeneratie |
| Ontsteking | | | | | | Granulomateuze, witgrijs/gele h.1-10 mm | | |
| Beenmerg, bijnier, testikel, melkklier | | | | | | Granulomateuze h. | | |
| Hart, bloedvaten en bloed | Venae afgesloten door trombi van necrotische cellen | | Hart dilatatie | | | Pericard met granulomateuze h. | Bloederig vocht in borst en buikholte. Subcut.bloedingen | Bloederig vocht pericard, borst, en buikholte. Subcut.bloedingen |
| Maagdarmkanaal | Enterocolitis (2) | | | - | | Hemorragische enteritis en typhitis (met necrose) | | |

Bronnen: Kat – Zidon 1964/DeBey et al. 2002; Hond, paard, schaap, geit, koe, varken en waterat – Zidon 1964; Haasachtigen - Zidon 1964/Gyuranecz 2012; Muskrat – Young 1964/Labzoffsky et al 1952; American bever – Labzoffsky et al 1952.