

Tularæmi

Anne Sofie Vedsted Hammer

1. Zoonotisk betydning

Tularæmi (også kaldet harepest) er en zoonose forårsaget af infektion med bakterien *Francisella tularensis*. Infektionen forekommer hos et stort antal arter (heriblandt harer og kaniner, gnavere, rovdyr, fugle, krybdyr og fisk). Symptomerne hos mennesker er oftest feber, muskelømhed, træthed og hævelse af lymfeknuder, men hos personer med svækket immunsystem kan sygdommen have et mere alvorligt og i nogen tilfælde fatalt forløb. Der diagnosticeres hvert år omkring 1-4 tilfælde af tularæmi hos mennesker i Danmark. Hos dyr blev sygdommen senest påvist hos en hare fra Helgenæs i 2021. Det antages at sygdommen forekommer endemisk hos vildtlevende dyrearter i Danmark (især harer og gnavere). *F. tularensis* er kendetegnet ved en meget lav infektionsdosis, og der er ingen effektiv vaccine. Mennesker kan smittes med *F. tularensis* gennem flåt og insektbid, kontaminering af vand og fødevarer, samt aerosoler, men der er ikke konstateret smitte mellem mennesker. *F. tularensis* er kategoriseret som et farligt biologisk stof, som vurderes at kunne danne grundlag for udvikling af biologiske våben. Det er meget sandsynligt, at den fremtidige forekomst af tularæmi i Danmark kan påvirkes af variationer i populationstæthed og udbredelse for relevante værtsarter og insektvektorer, hvilket igen kan påvirkes af andre faktorer som forekomst af rovdyr, andre sygdomme, samt ændringer i klimaforhold.

2. Beskrivelse af agens

Tularæmi forårsages af infektion med bakterien *F. tularensis*, som er en fakultativ intracellulær, gramnegativ bakterie. Infektion kan forekomme hos mange dyrearter, men påvises hyppigst hos harer og mindre gnavere. Der er forskellige subtyper af *F. tularensis* med varierende virulens: *F. tularensis* subsp. *holarctica* (type B) er den type, der primært er årsag til infektioner hos mennesker og dyr i Europa, og det er samtidig den mindst virulente type. *F. tularensis tularensis* (type A) forekommer kun i Nordamerika og forbindes generelt med et mere alvorligt sygdomsbillede. *F. tularensis* er meget robust og kan ved lave temperaturer overleve i vand, fugtig jord, nedbrudt plantemateriale, materiale fra døde dyr, samt i aerosoler og støv. Undersøgelser har dokumenteret, at koldt vand kontamineret med *F. tularensis* (for eksempel stillestående vand kontamineret af kadavere af døde dyr eller sekreter fra smittede dyr) vil kunne forblive infektiøst i op til 10 uger og organismen kan forblive infektiøs i op til 12 uger i tørt materiale. *F. tularensis* er en af de mest infektiøse bakterier, man kender til. Infektionsdosis kan være så lav som 10-25 bakterier. På grund af bakteriens virulens, lave infektionsdosis og zoonotiske potentiale er *F. tularensis* kategoriseret som et farligt biologisk stof, som vurderes at kunne danne grundlag for udvikling af biologiske våben.

3. Human medicinsk betydning

Det kliniske forløb ved humane infektioner afhænger af immunstatus hos den smittede person, smittevejen og infektionsdosis. Den mest udsatte gruppe er personer i alderen 40–79 år, jægere og andre personer beskæftiget med udendørs arbejde. I Danmark forbindes infektion hyppigst med flåtbid, og sygdommen præsenterer sig som såkaldt ulceroglandulær tularæmi (75-85% af humane tilfælde). Symptomerne er feber, hovedpine, træthed, sår dannelse svarende til smitteporten, samt ømhed og hævelse af de regionale lymfeknuder. Uden behandling er dødeligheden ca. 5%. Tyfuslignende tularæmi forekommer navnlig ved inhalation og giver anledning til lungebetændelse med feber, vejrtrækningsbesvær og hoste. Ubehandlet dør ca. 35%, men ved antibiotikabehandling falder dødeligheden til 1-3%. Øvrige former er sjældent forekommende: glandulær tularæmi svarer til den ulceroglandulære form blot uden sår dannelse, øjentularæmi er en ofte ensidig smertefuld øjeninfektion med hævelse af de regionale lymfeknuder, halstularæmi svarer til den ulceroglandulære form, hvor indgangsporten er lokaliseret til mundens slimhinde eller mandlerne, lungetularæmi er en svær atypisk lungebetændelse med en høj dødelighed. Incidensen i

Sverige er steget med en faktor 10 i de seneste 30 år og når i enkelte kommuner en årlig incidens på op mod 1% af befolkningen i nogle år.

4. Veterinær-medicinsk betydning (herunder afficerede dyrearter)

Hos dyr i Danmark blev tularæmi senest påvist hos harer (fra Bornholm i 2015, Roskilde i 2016 og Helgenæs i 2021). Det antages, at sygdommen forekommer endemisk hos vildtlevende arter, især harer og gnavere, der antages at være de vigtigste reservoirværter.

Mere end 300 arter af dyr er modtagelige for infektion med *F. tularensis* (heriblandt harer og kaniner, gnavere, rovdyr, fugle, krybdyr og fisk). Modtagelighed i forhold til udvikling af sygdomme varierer mellem arterne. Hos flere typer af arter er infektionen hverken forbundet med klinisk sygdom eller sygdomsmæssige fund i organer. Europæiske harer udvikler subakut til kronisk dissemineret infektion med fatal septikæmi (blodforgiftning) til følge. Små gnavere udvikler tilsvarende også ofte akut til subakut sygdom. Andre arter som mårhunde (*Nyctereutes procyonoides*), røde ræve (*Vulpes vulpes*), ulv (*Canis lupus*), vildsvin (*Sus scrofa*) kan inficeres, men er tilsyneladende mere modstandsdygtige overfor sygdomsudvikling. Tularæmi er ikke påvist hos kæledyr eller produktionsdyr i Danmark.

5. Velfærd og sundhed for dyrene

Hos danske harer og hos mange gnaverarter er det mest almindelige sygdomsmæssige fund hos døde dyr en dissemineret multiorgan-septikæmi (blodforgiftning), der præsenterer sig som ganske små hvidlige processer (nekroser) i milt, lever og knoglemarv. Undersøgelser af læsionerne tyder på, at infektionen kan have et langvarigt (subakut eller kronisk) forløb, der ultimativt afsluttes med fatal septikæmi (blodforgiftning). Andre dyrearter, som rovdyr og omnivorer udvikler tilsyneladende ingen eller kun milde sygdomstegn ved infektion.

6. Samfundsmæssig betydning, herunder borgernes subjektive risikoopfattelse og betydning for miljøet

I Danmark rapporteres typisk under 10 humane tilfælde årligt. I Sverige er der identificeret endemiske områder især i nordlige og centrale dele af Sverige, hvor det årlige antal smittede personer varierer fra få tilfælde til mere end 2700 tilfælde i 1967. Seneste år med høj forekomst i Sverige var 2019, hvor 1048 humane tilfælde af tularæmi blev registreret. For populationen som helhed svarer det til en incidens på 10,1 per 100.000 indbyggere. Årsagen til de fluktuationer i årlig forekomst og regionale forskelle er ikke kendt.

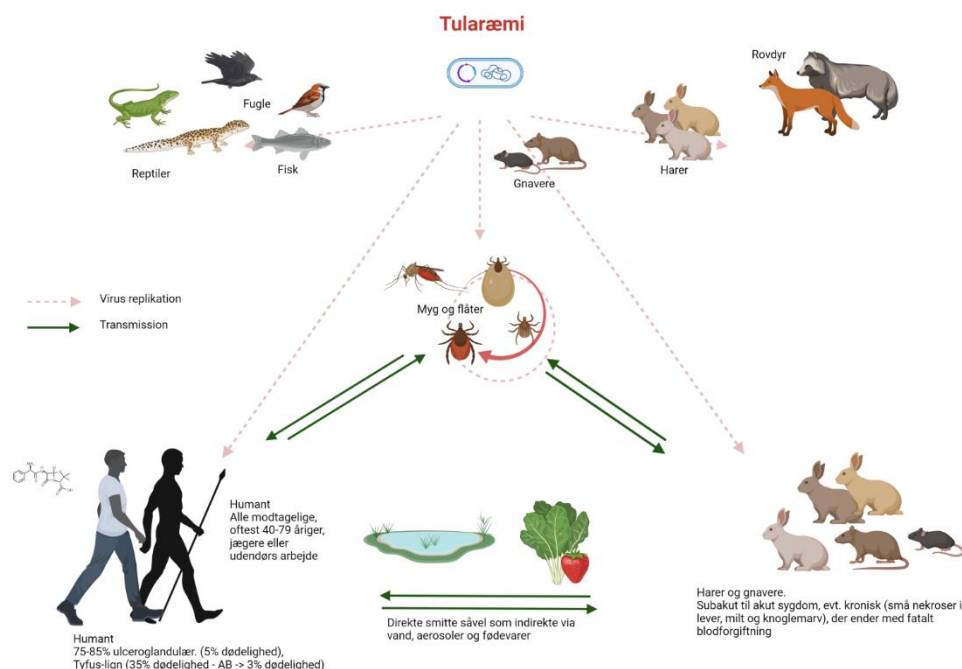
Formodentlig er kendskabet til sygdommen mest udbredt blandt jægere, mens der i den generelle befolkning i Danmark er meget begrænset kendskab til sygdommen, og befolkningen er derfor heller ikke skræmt af det zoonotiske aspekt af tularæmi. Manglende kendskab til sygdommen kan dog muligvis også være forbundet med underdiagnosticering af sygdommen.

7. Handelsmæssig og økonomisk betydning

Tularæmi vurderes for nuværende at have meget begrænset til ingen handelsmæssig eller økonomisk betydning i Danmark.

8. Epidemiologi

Tularæmi har en kompleks epidemiologi, som involverer pattedyr, invertebrater som myg og flåter og miljøet (Figur 1). Person til person-smitte er ikke blevet påvist. Smitteveje og samspillet mellem værtsdyr, vektorer og miljø er kun i meget ringe grad belyst.

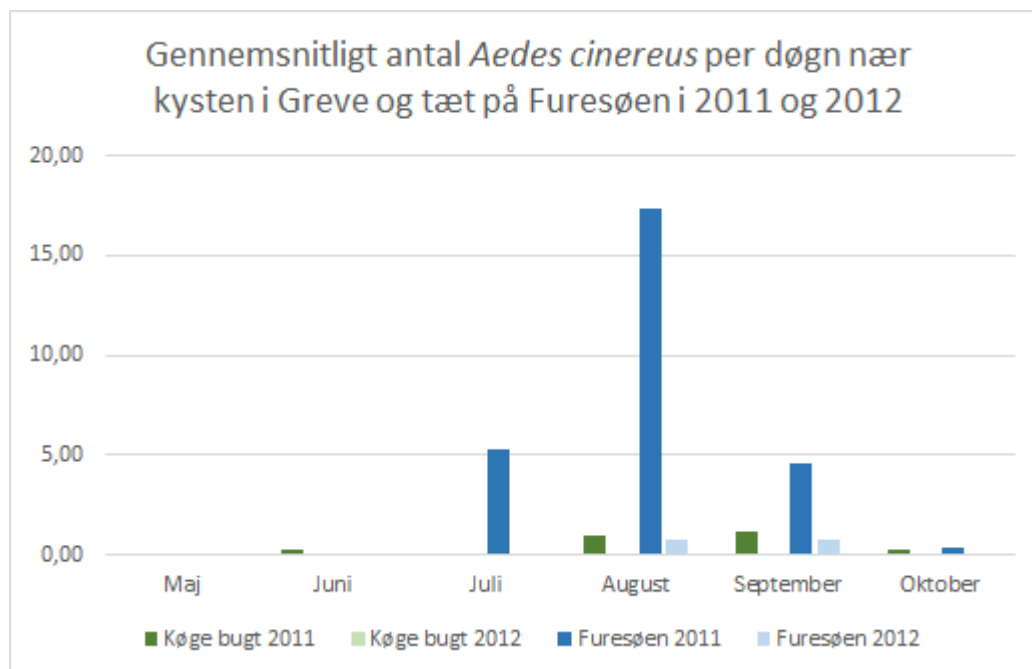


Figur 1. *Francisella tularensis* kan spredes gennem flåt og insektbid, direkte fra smittede dyr eller kadavere, ved kontaminering af vand og fødevarer, samt aerosoler, men der er ikke konstateret smitte mellem mennesker.

I store dele af Europa betragtes smitte fra kontamineret vand som den vigtigste smittevej. Smitte kan også forekomme ved kontaminering af fødevarer samt ved inhalation af aerosoler og støv indeholdende bakterien. Bakterien kan trænge ind gennem huden ved sår og rifter eller (sjældent) gennem intakt hud. Mennesker kan smittes ved direkte kontakt med bl.a. inficerede harer, kaniner og gnavera. Især harer antages at være reservoirværter for *F. tularensis*. Hos harer har det i nogen tilfælde været muligt at bekræfte infektionsstedet ved at påvise karakteristiske læsioner i huden ved stadigt fastsiddende flåter bærende infektionen. Hos arter, der er mere modstandsdygtige overfor udvikling af sygdom ved infektion (herunder rovdyr og omnivorer), påvises *F. tularensis* ofte i kæberegionens lymfeknuder, hvilket tyder på infektion gennem kontamineret foder eller vand. Hunde og katte kan smittes men spiller ikke en væsentlig rolle i smittespredning eller som reservoir.

Flåter, myg og andre arthropoder kan overføre bakterien til mennesker ved bid og stik (Figur 1). I Europa er *Dermacentor reticulatus* (engflåt), *Haemaphysalis concinna* og *Ixodes ricinus* (skovflåt) de arter af flåter, der hyppigst inficeres med *F. Tularensis* og fungerer som biologiske vektorer. I Danmark forbindes humane tilfælde typisk med *Ixodes ricinus*. I den danske overvågning af flåtbårne patogener er mange tusinde flåter fra hele Danmark rutinemæssigt blevet PCR-testet siden 2013 for blandt andet tularæmi med to af hinanden uafhængige primere, uden at tularæmi er påvist i én eneste flåt. Undersøgelser har vist, at flåter kan bære infektion i op til 2 år. I både Sverige og Finland betragtes inficerede myg (især *Aedes cinereus*) som en vigtig vektor. *Aedes cinereus* er forholdsvis almindelig i det danske overvågningsprogram for stikmyg og antallet af *Ae. cinereus* kan stige dramatisk i våde somre. Figur 2 viser forekomst af *Aedes cinereus* registreret i områder ved Greve og Furesøen. De danske overvågningsdata peger på, at myggen er talrigest i ikke-kystnære områder, hvor antallet af *Ae. cinereus* kan stige dramatisk i våde somre som f.eks. efter skybruddet i juli måned i 2011. Smitte sker imidlertid ikke med en traditionel vektorspredningsmekanisme. I stedet inficeres myggelarverne ved at filtrere det inficerede vand, de lever i. Bakterien overføres derefter fra larvestadiet til de adulte myg, der er infektiøse fra de forlader puppen og derfor kan overføre bakterien, første gang de stikker en vært. Formodentlig derfor ses de fleste humane tilfælde i

disse lande fra juni til september måned, hvor myggene er aktive. Andre blodsugende og bidende arthropoder, som eksempelvis nogen arter af klæger, såsom guldklæg (*Chrysops spp.*), rapporteres lejlighedsvist som mekaniske vektorer i Nord- og Østeuropa. Guldklæger udgør dog kun en lille andel af de klæger, der fanges på de tre danske klæg-overvågningsstationer, der er etableret som en del af vektorovervågningen. I 2021 udgjorde *Chrysops* under 1% af alle klæger.



Figur 2. *Aedes cinereus* er forholdsvis almindelig i det danske overvågningsprogram for stikmyg. I modsætning til andre *Aedes*-arter, der i Danmark ofte topes i forsommeren, er densiteten af *Ae. cinereus* højest fra sidst i juli og i august. Dette korrelerer med, at tularæmi-incidensen i Sverige topes i netop denne seks-ugers periode. Densiteten af *Ae. cinereus* ved Køge Bugt i 2012 er så lave (0,07 per døgn i august), at de vanskelig kan ses på figuren.

I Sverige er der påvist store fluktuationer i forekomsten af tularæmi fra år til år. Senest er set meget høj forekomst af smitte hos mennesker i 2019, hvor 1048 humane tilfælde blev registreret. Alle undtagen 8 af disse personer antages at være smittet i Sverige. Overvågning af positivt testede døde harer (passiv overvågning) og mennesker i Sverige tyder på, at den geografiske og tidsmæssige udvikling i sygdomsforekomst hos harer og mennesker følges ad. Igennem de seneste 2 årtier har der været en epidemiologisk udvikling i forekomsten af tularæmi hos mennesker og dyr i Sverige, hvor forekomsten er øget især i områder syd for de oprindeligt identificerede endemiske områder i den nordlige og centrale del af Sverige.

9. Eksisterende overvågningsstrategier (eksisterende og mulige fremtidige); early detection, silent spread, risk based surveillance af transmission

Der er i øjeblikket ikke en strategi for overvågning af tularæmi hos dyr i Danmark. Harer er sporadisk blevet testet i forbindelse med overvågning af sygdomme hos dødfundet vildt (faldvildt). Der er generelt en stor risiko for, at sygdommen underdiagnosticeres, fordi bakterien er vanskelig at dyrke, og værtsdyr kan være inficeret, uden at det er forbundet med karakteristiske sygdomsmæssige fund. Hos de harer, vi har i Danmark (*Lepus europaeus*), er der som regel ingen eller kun uspecifikke obduktionsfund, mens der hos skovharen (*Lepus timidus*), som findes udbredt i Sverige, ofte er mere udtalte og karakteristiske fund. Det er sandsynligt, at ændringer i klimaet fremadrettet vil kunne påvirke relevante værtsarter, vektorer og miljøforhold og derigennem forekomsten af tularæmi i Danmark. En mere systematisk overvågning for

tularæmi vil derfor have stigende relevans. En mulig fremtidig strategi kunne være, at man (tilsvarende den overvågning, der foregår i Sverige) rutinemæssigt udfører PCR-test af prøver udtaget fra dødfundet vildt (især relevante arter som harer og gnavere), samt eventuelt prøver fra et antal harer nedlagt med henblik på konsum. Det er også muligt med tilsvarende metoder at teste relevante arter af arthropoder.

10. Diagnostik

Det nationale reference-laboratorie for tularæmi har etableret lokaler til modtagelse, obduktion samt tests for påvisning af *F. tularensis*. Diagnostik på dyr sker fortrinsvis ved påvisning af virusgenomet ved PCR-teknik eventuelt efterfulgt af patogenecitetsbestemmelse ved sekventering. PCR-undersøgelse kan udføres på svabere fra sår eller væv udtaget fra dyr, som lever, milt og knoglemarv. Sekventering af dele af, eller hele genomet, kan anvendes til at identificere virulensfaktorer og til epidemiologiske udredninger. Eksempelvis er fuldlængdesekventering blevet anvendt til at undersøge et cluster af humane tilfælde af lungetularæmi i Sverige, som på baggrund af sekventeringen viste sig ikke at stamme fra samme smittekilde, men derimod var et sammenfald af en lang række forskellige introduktioner fra miljøet. Immunhistokemiske metoder som immunfluorescens har også været anvendt til agenspåvisning i organprøver. Dyrkning af bakterien er vanskelig, og en negativ dyrkning udelukker derfor ikke tularæmi. Derfor har denne metode begrænset anvendelighed i diagnostikken. Serologiske metoder anvendes også diagnostisk til screening for *F. tularensis*-infektion hos dyr og mennesker. I det akutte forløb kan man dog ikke forvente positiv serologi. For humane prøver anses en enkelt serologisk prøve med titer > 100 eller en 4-foldsstigning i titeren over 2-3 uger for diagnostisk. Der kan være risiko for smitte af laboratoriepersonale, derfor bør prøver til undersøgelse for *F. tularensis* kun indsendes efter aftale med laboratoriet.

11. Muligheder for forebyggelse af infektion hos dyr (af introduktion af agens samt etablering/udvikling af forebyggende vaccinationsstrategier)

Tularæmi forekommer endemisk hos vildtlevende dyr i Danmark. Man kender meget lidt til smitteveje mellem de dyr, og der er ikke umiddelbart mulighed for at forebygge infektion hos vildtlevende værter. Der findes ingen vaccine mod sygdommen.

12. Muligheder for kontrol, inddæmning og bekæmpelse (af spredning) herunder nedslånings- og standstill-strategier baseret på simuleringsmodeller

F. tularensis antages at forekomme endemisk hos vildtlevende dyr i Danmark, og det er i dag ikke muligt at kontrollere eller begrænse smitteforekomsten hos de arter, der kan være inficeret med tularæmi (især harer og gnavere). Forebyggelse af smittespredning kan omfatte beskyttelse mod vektorer (myg og flåter), samt almindelige smitteforebyggende foranstaltninger som eksempelvis skadedyrsbekæmpelse, beskyttelse af vand og fødevarer mod kontamination og hygiejnisk håndtering af døde vilde dyr. Tularæmi smitter ikke mellem mennesker og kan behandles med antibiotika.

13. Muligheder for forebyggelse og behandling (vacciner og pharma) af mennesker

Der er ikke nogen kendt virksom vaccine. Smitte forebygges ved at bryde smittekæden. Eksempelvis med påklædning, der beskytter mod flåtbid og myg, god håndhygiejne, samt at undgå opsprøjt og indånding af aerosoler ved håndtering af vildtlevende dyr eller kadavere. Ved indsendelse af prøver eller kadavere mistænkt for tularæmi bør laboratoriet varsles, da *F. tularensis* kan udgøre en risiko for laboratoriepersonale, og diagnostiske prøver skal håndteres på BSL3 biosikkerhedsniveau. *F. tularensis* kan overleve op til 10-12 uger i vand og tørt materiale (eksempelvis plantemateriale eller støv). Det er ikke spore-dannende bakterier, som er relativt følsomme overfor flere standard desinfektionsprocedurer og kan inaktiveres af 1% hypochlorit og andre almindeligt anvendte kemiske desinfektionsmidler som 70% ethanol, samt glutaraldehyd og formaldehyd. Effekten af varmebehandling afhænger af forholdene. Bakterien kan inaktiveres af fugtig varme (121° C i 15 min) og tør varme (160-170° C i mindst en time). Opvarmning til 60 °C i 1 time vil inaktivere bakterier i suspension, men den temperatur

og tid, der er nødvendig for at dræbe bakterierne, vil afhænge af forhold som bakteriestammen, densitet af suspensionen og suspensionsmediet.

Tularæmi kan behandles med antibiotika, dog er en korrekt diagnose en forudsætning for effektiv behandling af smittede personer, fordi de fleste almindeligt anvendte antibiotika ikke er virksomme mod *F. Tularensis*. Fluorquinoloner anvendes til peroral behandling af tularæmi.

14. Effekten af fremtidige risikofaktorer – herunder klimaændringer (højere temperaturer og ekstreme nedbørsbegivenheder) og betydningen af ændringer i produktionsforhold, introduktion af eksotiske vektorer, mellem-værter og reservoir-værter samt resultatet af nye rewilding indsatser i naturen

Der er meget begrænset viden om, hvilke risikofaktorer der påvirker forekomsten af tularæmi hos mennesker og dyr. I nogle lande er udbrud af tularæmi blevet associeret med stigninger i populationer af gnavere eller harer, men dette har ikke været tilfældet i Sverige. Siden man begyndte at afrapportere tilfælde af tularæmi i Sverige i 1937, har der været store fluktuationer i antallet af humane tilfælde per år. Der er gennem de sidste to årtier konstateret epidemiologisk udvikling i tilfælde påvist hos både mennesker og dyr. Der er især set en stigning i udbredelse og forekomst syd for de oprindeligt identificerede endemiske regioner i de nordlige og centrale dele af Sverige (incidensen er steget næsten ti gange mere i Sydsverige end den er i de nordlige områder). Det berørte område strækker sig nu ned til Gøteborg på den svenske vestkyst, hvor den årlige incidens dog er under 5 per 100.000 mennesker. Den geografiske og tidsmæssige udvikling i forekomsten af tilfælde hos harer og mennesker ser ud til at følges ad. Der er stadig meget begrænset viden omkring smitteveje, og hvad der driver de epidemiologiske fluktuationer og ændringer i forekomsten af tularæmi i Sverige. Det er heller ikke belyst, hvordan og hvor sygdommen overlever mellem udbrud (sygdomsreservoir).

Det er sandsynligt, at forekomsten af tularæmi i Danmark vil kunne påvirkes af variationer i populationstæthed og udbredelse for værtsarter og flåt- og insektvektorer, hvilket igen kan påvirkes af andre faktorer som forekomst af rovdyr, andre sygdomme, vejr og klimaforhold. Danske myggeovervågningsdata viser, at antallet af *Aedes cinereus* myg stiger markant i forbindelse med oversvømmelser, som dem der ramte store dele af Danmark i 2011. Klimamodeller prædikterer, at de forventede klimaændringer vil medføre flere tilfælde af ekstremregn i Danmark i fremtiden. I Østeuropa skyldes humane tilfælde af tularæmi primært bid af flåten *Dermacentor reticulatus*, en flåtart, der breder sig nordpå i Vesteuropa, formodentlig som følge af et varmere klima. Netop denne flåt er i de seneste år fundet i det sydlige Danmark, og arten er nu helt etableret i Holland og Nordtyskland.

15. Litteratur

- Andersen LK, Davis MD. Climate change and the epidemiology of selected tick- borne and mosquito-borne diseases: update from the International Society of Dermatology Climate Change Task Force. *Int J Dermatol*. 2017 Mar;56(3):252-259. doi: 10.1111/ijd.13438. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27696381.
- Azaki M, Uda A, Tian D, Nakazato K, Hotta A, Kawai Y, Ishijima K, Kuroda Y, Maeda K, Morikawa. Effective methods for the inactivation of *Francisella tularensis*. *PLoS One*. 2019 Nov 14;14(11):e0225177.
- Bregenholt S, Haurum J. Pathogen-specific recombinant human polyclonal antibodies: biodefence applications. *Expert Opin Biol Ther*. 2004 Mar;4(3):387-96.
- Byström M, Böcher S, Magnusson A, Prag J, Johansson A. Tularemia in Denmark: identification of a *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strain by real-time PCR and high-resolution typing by multiple-locus variable-number tandem repeat analysis. *J Clin Microbiol*. 2005 Oct;43(10):5355-8.
- Edfors R, Smith B, Lillebaek T. Harepest hos jæger [A case of tularemia in a Danish hunter]. *Ugeskr Laeger*. 2010 Feb 1;172(5):381-2. Danish. PMID: 20122335.
- Haulrig MB, Mathiasen G, Nielsen RM, Kromann CB, Krogfelt KA, Wiese L. Two cases of tick-borne transmitted tularemia on Southern Zealand, Denmark. *APMIS*. 2020 Jan;128(1):61-64.

- Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, Hannant D, Hutchings MR, Mattsson R, 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.
- Oaaland T, Christiansen E, Jonsson B, Kapperud G, Wiger R. A survey of tularemia in wild mammals from fennoscandia. *J Wildl Dis.* 1977 Oct;13(4):393-9.
- Pedersen S, Böcher S, Schiellerup P, Andresen K, Hertz B. Tularaemi erhvervet i Danmark hos et otteårigt barn [Tularemia acquired in Denmark by an eight-year-old child]. *Ugeskr Laeger.* 2005 Feb 14;167(7):773-4.
- World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on Tularemia. 1st edn. Geneva, Switzerland: WHO Press. 2007.
- Ørbæk M, Lebech AM, Helleberg M. The clinical spectrum of tularemia—Two cases. *IDCases.* 2020 Jun 27;21: e00890.