

Tularemie in Nederland, terug van weggeweest?

MIRIAM KOENE¹, JOLIANNE RIJKS², MIRIAM MAAS³, MAURO DE ROSA⁴, ELS BROENS⁵, PIET VELLEMA⁶,
MARC ENGELSMA¹, ROAN PIJNACKER³, EWOUT FANOY^{3,7}, DAAN NOTERMANS³, PETER VD TAS⁸,
JOKE VD GIESSEN^{1,3}, ANDREA GRÖNE², HENDRIK JAN ROEST¹

Samenvatting

Tularemie is een zoönose veroorzaakt door de bacterie *Francisella tularensis*. Veel diersoorten kunnen besmet raken, al bestaan er grote verschillen in gevoeligheid. Haasachtigen en knaagdieren zijn erg bevattelijk voor de infectie. Tussen 1953 en 2011 zijn geen Nederlandse gevallen gediagnosticeerd, maar nadien zijn bij zowel hazen als mensen meerdere incidentele besmettingen aangetoond. Begin 2015 is tularemie vastgesteld bij meerdere dood aangetroffen hazen in de omgeving van Akkrum in Friesland. Bovendien werd in deze omgeving melding gemaakt van een hogere sterfte onder hazen dan gebruikelijk. Voor Nederland is dit een uitzonderlijke situatie. Dit artikel gaat dieper in op de ziekte en mogelijke risico's voor dieren.

Summary

Tularemia is a zoonosis caused by the bacterium Francisella tularensis. A broad range of animal species can be

infected, although with variable susceptibility to the disease. Hares and rodents are most susceptible. From 1953 to 2011, no autochthonous infections have been reported in the Netherlands. However, in recent years several cases among both human patients and hares have been detected. Moreover, in the first months of 2015, multiple hares were found positive in the vicinity of Akkrum, Friesland. In this area, an exceptionally high mortality among hares was concurrently reported. This cluster of tularemia cases among hares is regarded as an extraordinary event for the Netherlands. The current paper provides information on the disease and summarizes the risks for domesticated animals.

Introductie

Tularemie is een zoönose die voorkomt op het gehele noordelijke halfmond. Van de veroorzaker van tularemie, de bacterie *Francisella tularensis*, worden vier verschillende subspecies onderscheiden. In Europa is *F. tularensis* subsp. *holarctica*, ook wel type B genoemd, het belangrijkste type. Deze ondersoort wordt vooral geassocieerd met een waterrijke omgeving (sloten, meren, rivieren) en kan overleven en zich vermeerderen in protozoa (1). In Noord-Amerika komt daarnaast de nog virulentere ondersoort *tularensis* (type A) voor. De ondersoorten *novicida* en *mediasiatica* komen vrijwel alleen lokaal voor in respectievelijk Noord-Amerika en Centraal Azië (2). Meerdere transmissieroutes zijn mogelijk bij zowel mens als dier. De transmissieroute bepaalt mede hoe de ziekte zich uit. Mensen kunnen een besmetting oplopen via insectenbeten (dazen, teken, muggen), direct contact met geïnfecteerde dieren (bijvoorbeeld bij het villen van besmette hazen), inname van besmet vlees of water, of via inhalatie. Bij besmettingen via huidlaesies komen vaak zweren op de huid voor en lymfadenopathie (ulceroglandulaire vorm). Andere verschijnselen die voorkomen, zijn koorts, hoofdpijn, spierpijn en longontsteking.

¹ **Afdeling Bacteriologie en TSE's**, Central Veterinary Institute of Wageningen University and Research Center (CVI), Edelhertweg 15, 8219 PH Lelystad.

² **Dutch Wildlife Health Centre (DWHC)**, Yalelaan 1, 3584 CL Utrecht

³ **Centrum Infectieziektebestrijding (CIb)**, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en milieu (RIVM), Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3720 BA Bilthoven.

⁴ **NVWA Incident en Crisiscentrum (NVIC)**, Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, Catharijnesingel 59, 3511 GG Utrecht

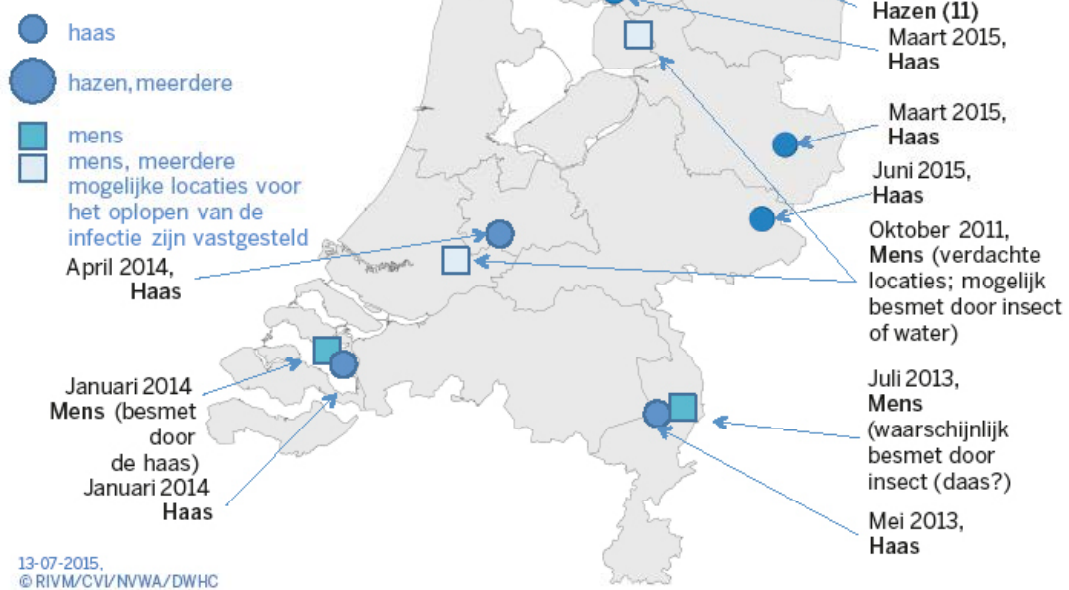
⁵ **Veterinair Microbiologisch Diagnostisch Centrum (VMDC)**, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht.

⁶ **Sector Kleine Herkauwers**, GD, Arnsbergstraat 7, 7418 EZ Deventer.

⁷ **GGD regio Utrecht**, de Dreef 5, 3700AB Zeist.

⁸ **GGD Fryslân**, Harlingertrekweg 58, 8913HR Leeuwarden.

Spreiding in tijd en ruimte van autochtone bevestigde tularemie gevallen in Nederland (2011-2015)



Figuur 1 Locaties van de Nederlandse tularemiegevallen in de periode 2011 tot 2015.

Een besmetting via water of vlees kan resulteren in buikklachten en diarree of in oro-faryngeale tularemie met lymfadenopathie in het hoofd-halsgebied. Besmetting via inhalatie is vooral gerelateerd aan agrarische werkzaamheden zoals maaien of hooien op percelen waarop zich besmette karkassen van hazen of knaagdieren bevinden.

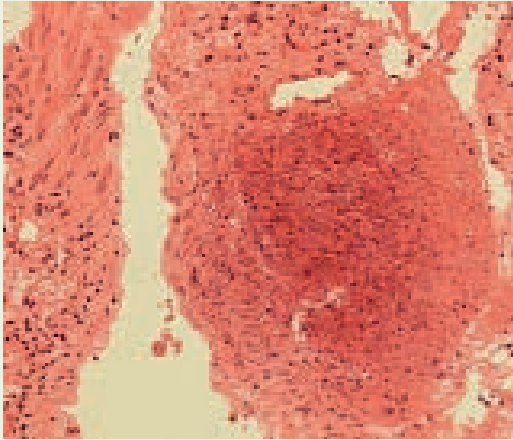
F. tularensis is zeer virulent en kan ook in endemische gebieden leiden tot uitbraken onder dieren en mensen. Hoewel tularemie vooral een ziekte is van knaagdiersoorten en haasachtigen, is *F. tularensis* aangetoond bij meer dan 250 diersoorten, waaronder zoogdieren, vogels, amfibieën, reptielen, vissen en ongewervelden (3, 4).

Tularemie in Nederland

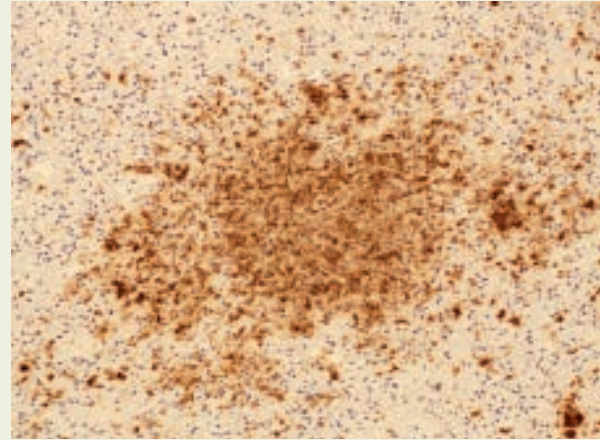
In Nederland zien artsen tularemie bij mensen zeer zelden en tot voor kort was steeds een buitenlandse oorsprong aannemelijk (5). Tot 2011 dateerde de eerste en tevens laatst beschreven infectie die in Nederland was opgetreden, uit 1953; als gevolg van het eten van een dood gevonden haas werden toen zeven gezinsleden ziek (6). Na decennia zonder gerapporteerde inheemse gevallen bleek echter in 2011 een patiënt te lijden aan tularemie zonder dat deze

in de voorafgaande periode in het buitenland was geweest (7).

Sinds begin 2011 worden hazen (*Lepus europaeus*) routinematig onderzocht op aanwezigheid van *F. tularensis*. Het betreft dieren die bij het Dutch Wildlife Health Centre (DWHC) zijn aangeboden voor onderzoek naar ziekte- of doodsoorzaak. In mei 2013 vonden de onderzoekers voor het eerst een positieve haas. Het betrof een ziek dier afkomstig uit Noord-Limburg (8). Enkele weken later liep een bezoeker van een natuurgebied tularemie op, enkele kilometers van de plaats waar eerder de haas was aangetroffen. Waarschijnlijk betrof dit een besmetting via insectenbeten, want er werd geen contact met een haas gemeld. Opmerkelijk is dat het geval uit 1953 ook uit dezelfde regio stamde. In 2014 werd opnieuw tularemie vastgesteld bij een haas, ditmaal gevonden in de provincie Utrecht en in 2015 heeft men besmette hazen aangetroffen in Friesland, Overijssel en Gelderland (figuur 1). In januari 2014 liep in Zeeland een man een infectie op na het villen van een haas die eerder die dag gevangen was door hazewindhonden. Na een paar dagen voelde hij zich griepig en later ontstond een pijnlijk vergrote lymfeknoop in de oksel, waarin onderzoekers *F.*



Figuur 2a Microscopisch beeld van necrosehaardje in longweefsel van haas.



Figuur 2b Immunohistochemie van longweefsel haas.

tularensis konden aantonen. Tevens was de PCR op de ingevroren hazenboutjes positief. Voor zover bekend ontwikkelden de honden geen ziekteverschijnselen; materiaal van de honden voor serologie was niet beschikbaar.

In 2014 ontwikkelden ook in Groningen twee personen ziekteverschijnselen nadat ze een dood gevonden haas hadden gevild om te voeren aan fretten. Beide patiënten hadden ulceroglandulaire tularemie en hoge antistoftiters tegen *F. tularensis*. Er was geen materiaal van de haas beschikbaar om de infectiebron te bevestigen. Wel werd opgemerkt dat de hond van een van beide patiënten, die bloed van de dode haas had opgelikt, een aantal dagen futloos was geweest met verlies van eetlust. De hond herstelde echter spontaan. Bij de fretten zag men geen ziekteverschijnselen. Bij zowel de hond als de fretten gaf serologisch onderzoek geen doorslaggevend resultaat.

Tularemiecluster in Friesland

Recent is een uitbraak van tularemie onder hazen vastgesteld, die wij hier apart beschrijven. Uit de omgeving van Akkrum (gemeente Heerenveen) in Friesland kwamen in de eerste maanden van 2015 via dierenartsen, veehouders en jagers signalen binnen van een ongebruikelijk hoge sterfte onder hazen. Soms vond men op één dag op een kleine oppervlakte meerdere dode hazen. Tussen begin februari en eind maart 2015 werden negen van deze dood aange troffen hazen ingezonden voor onderzoek naar de doodsoorzaak en bij alle negen werd *F. tularensis* aangetoond. Intussen is het aantal bevestigde gevallen opgelopen tot elf. Dit cluster is opmerkelijk aangezien het voorheen incidentele gevallen betrof. Momenteel worden de consequenties van de verhoogde

hazensterfte als gevolg van tularemie voor de dier- en volksgezondheid ingeschat als gering. Aangezien sinds de zomer van 2014 in Friesland ook sprake was van overlast van veldmuizen (*Microtus arvalis*), is nader onderzoek gestart naar een eventuele relatie tussen de muizenoverlast en de verhoogde sterfte bij hazen. Veldmuizen worden in de literatuur beschreven als mogelijk reservoir van *F. tularensis* (9). Resultaten van dit onderzoek komen in de loop van 2015 beschikbaar. Net als bij mensen is bij zoogdieren overdracht van *F. tularensis* via vectoren mogelijk (2). Rond Akkrum onderzoekt men momenteel of vectoren als teken, muggen en dazen besmet zijn. Tevens wordt een inschatting gemaakt van het risico van besmetting via oppervlaktewater.

Gevoeligheid en symptomen per diersoort

Wilde fauna

Hoewel veel verschillende diersoorten geïnfecteerd kunnen raken, zijn hazen en knaagdieren het meest vatbaar voor tularemie. Hierdoor spelen ze een rol bij het vermeerderen van de bacterie in het ecosysteem. Mogelijk zijn ze een belangrijk natuurlijk reservoir.

De meeste gegevens over tularemie bij dieren in het wild zijn gebaseerd op postmortaal onderzoek. De meest voorkomende afwijkingen daarbij zijn een grote milt en kleine necrotische haardjes in milt, lever en/of long (figuur 2). Over de symptomen bij levende dieren weten we veel minder, maar bij zieke -en naar later bleek geïnfecteerde- hazen in Nederland werd melding gemaakt van zwak, apathisch gedrag, gebrek aan schuwheid en een 'dronkemansgang'. Behalve hazen blijken ook diverse muizensoorten uitermate vatbaar te zijn voor infecties met *F. tularensis*. Na experimenteel

geïnduceerde infecties kan binnen één week sterfte optreden, zelfs bij lage doseringen (10). Woelmuizen worden vaak genoemd als belangrijk reservoir van tularemie (3).

Gezelschapsdieren

De klinische verschijnselen die men bij gezelschapsdieren waarneemt, zijn afhankelijk van de gevoeligheid van de gastheer en de infectieroute. De incubatietijd bedraagt één tot tien dagen en het beeld varieert van asymptomatisch tot sepsis. Bij orale opname (bijvoorbeeld het eten van een geïnfecteerd dier) kunnen ulcera en abcessen van de mucosa van de digestietractus optreden, eventueel in combinatie met lymfadenopathie. Verder kan koorts en lethargie optreden. Braakklachten, maar ook anorexie zijn beschreven (2).

Tularemie is beschreven bij honden, al gelden honden als relatief ongevoelig en zijn de ziekteverschijnselen meestal mild. Ze kunnen een paar dagen weinig eetlust hebben, en eventueel koorts hebben en minder fit zijn (11, 12). In Noorwegen en Zweden, waar tularemie endemisch voorkomt, zijn deze specifieke ziekteverschijnselen en soms ook braken en buikpijn beschreven bij honden na contact met besmette knaagdieren en hazen (13).

Bij katten is tularemie beschreven met anorexia, gewichtsverlies en braken (14, 15). Daarbij moeten we aantekenen dat dit Amerikaanse studies zijn endus niet duidelijk is of het gaat om infecties met *F. tularensis* subsp. *holarctica* of het virulentere subsp. *tularensis*.

Experimentele infecties in cavia's, konijnen, ratten en muizen laten verschijnselen zien van lethargie, opstaande vacht, anorexie en ataxie (2). Hoewel veel (Amerikaanse) literatuur is gebaseerd op katoenstaartkonijnen, blijkt ook het Europese konijn (*Oryctolagus cuniculus*) gevoelig voor tularemie (4, 16).

Landbouwhuisdieren en paarden

Bij landbouwhuisdieren zijn incidenteel meldingen gedaan van tularemie, maar ook hier is onduidelijk of ze besmet kunnen raken met *F. tularensis holarctica*, het type dat in Europa voorkomt. Schapen zijn waarschijnlijk het meest vatbaar en het ziektebeeld kan bij deze dieren lijken op caseous lymfadenitis (CL), ook bekend als pseudotuberculose of bultenziekte. Rundren gelden als ongevoelig voor tularemie. Er zijn geen aanwijzingen dat tularemie voorkomt bij paarden.

Samenvattend lijkt het risico dat gehouden dieren geïnfecteerd raken met *F. tularensis* klein, en veroorzaakt de bacterie zelden ernstige ziekte,



behalve bij knaagdieren en lagomorfen. In het acute stadium kan men de diagnose bevestigen door met PCR *F. tularensis* in ontstekingsmateriaal of lymfeknooppmateriaal aan te tonen. De bacterie is lastig te kweken. Bij een vermoeden van tularemie bij huisdieren kan bij het Centraal Veterinair Instituut (CVI) bloedonderzoek worden aangevraagd. Antilichamen kunnen vanaf tien tot twintig dagen na infectie worden aangetoond. Onderzoek vindt bij voorkeur plaats met gepaarde serummonsters.

Indien bij een dier tularemie is vastgesteld, moet men de eigenaar attenderen op het zoönootisch risico, aangezien de eigenaar mogelijk blootgesteld is geweest aan dezelfde bron als het dier, of besmet kan worden via zijn dier. We adviseren na enkele weken de eigenaar te bellen om humane infecties bij directe contacten uit te sluiten, met het oog op kennisverwerving over de risico's voor de publieke gezondheid. In de (Noord-Amerikaanse) literatuur zijn enkele humane infecties via bijt- en krabincidenten door katten beschreven (17, 18). Hoewel minder gevoelige diersoorten zoals honden en katten over het algemeen binnen een paar dagen

spontaan herstellen, kan de behandelaar bij vastgestelde infecties mede vanwege het zoönotisch risico toch een antibioticumbehandeling van het dier overwegen. *F. tularensis* is gevoelig voor tetracyclines, streptomycine, gentamicine en chinolonen. Ons advies is de behandeling gedurende tien tot veertien dagen aan te houden om recidief te voorkomen. Een vaccin is niet beschikbaar.

Gezien de zeer lage infectiedosis voor de mens (tien tot vijftig bacteriën) (2), geldt als advies bij het oppakken van zieke en dode hazen (en andere mogelijk besmette dieren) handschoenen te dragen en een mondkapje op te zetten om het risico op infectie te beperken. We raden aan dergelijke hazen voor onderzoek naar het DWHC te sturen. *F. tularensis* is gevoelig voor standaard desinfectiemiddelen voor oppervlakten en instrumenten.

Meldingsplicht

In Nederland is tularemie bij dieren 'niet zijnde vee of nertsen' (zoals gezelschapsdieren, paarden of wilde dieren) volgens de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren (GWWD) meldingsplichtig voor dierenartsen, laboratoria en dierhouders. Ook wanneer er vermoedens zijn van ziektegevallen bij andere diersoorten, of men vermoedt dat dieren de mogelijke bron zijn geweest van een infectie bij mensen, raden we aan dit te melden bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA).

.....

Er bestaan aanwijzingen dat tularemie in Europa toeneemt

.....

Voor informatie over tularemie kunt u terecht op de websites van DWHC (www.dwhc.nl/), CVI (www.wageningenur.nl/nl/show/Tularemie-hazenpest.htm), RIVM (www.rivm.nl/Onderwerpen/T/Tularemie) en NVWA (www.nvwa.nl/onderwerpen/dierziekten/dossier/tularemie).

Conclusie

Het is duidelijk dat tularemie in Nederland voorkomt. We hebben bij meerdere hazen tularemie vastgesteld (8, 19). Bovendien is de ziekte bevestigd bij een aantal humane patiënten die in Nederland ofwel contact hadden gehad met besmette hazen, of waren gestoken door

insecten en een ziektebeeld ontwikkelden van tularemie (19). Of er sprake is van een herintroductie van tularemie in Nederland, of dat de bevindingen het gevolg zijn van toegenomen aandacht voor deze ziekte, is nog niet duidelijk. Wel passen de Nederlandse bevindingen bij die van omliggende landen. Er bestaan aanwijzingen dat tularemie in sommige Europese landen toeneemt (4).

De situatie in Friesland in 2015 is voor Nederland uitzonderlijk. Van tularemie weten we echter dat er zowel regionale verschillen bestaan in het voorkomen van de ziekte (zogenaamde 'hot-spots') als verschillen in de tijd, waarbij jaren met veel gevallen en jaren waarin de ziekte niet of nauwelijks elkaar afwisselen. De oorzaak hiervan is niet bekend, maar een combinatie van factoren lijkt waarschijnlijk, zoals grote aantallen aanwezige knaagdieren of hazen en grote aantallen insecten, maar ook weersomstandigheden (20). Nader onderzoek in Friesland naar transmissieroutes en reservoirs kan hier mogelijk meer duidelijkheid over verschaffen.

Dankwoord

In Nederland functioneert een signalerings-overleg voor zoönosen (SO-Z). Experts uit het veterinaire en volksgezondheid domein (Cib/RIVM, CVI, GD, DWHC, FD en NVWA) wisselen daarin maandelijks informatie uit met als doel vroegtijdige signalering en bestrijding van opkomende zoönosen. De signalen van tularemie hebben geleid tot een gezamenlijk opgestelde risicobeoordeling en de oprichting van een projectgroep tularemie. Dit artikel komt voort uit deze samenwerking, waarin naast de auteurs meerdere mensen van de verschillende instituten zijn betrokken.

Het inzicht in het voorkomen van tularemie in Nederland komt mede tot stand door inzenders die verdachte sterftegevallen onder hazen melden en naar het DWHC opsturen voor onderzoek. Onderzoek en diagnostiek voor tularemie bij CVI vindt plaats vanuit het project 'aangifteplichtige bacteriële dierziekten en zoönosen', projectnummer WOT-01-002-03.02, gefinancierd door het ministerie van Economische Zaken. ●

Referenties

Kijk voor de referenties op de TvD-website.