

IZBRUH TULAREMIJE - ALGORITEM UKREPANJA

Lokacija dokumenta	http://www.nijz.si/ Področja dela/ Nalezljive bolezni od A do Ž
--------------------	---

Oznaka dokumenta	Izbruh tularemije – ALGORITEM UKREPANJA
Verzija dokumenta	1/2024
Zamenja verzijo	
Uporabnik dokumenta	Epidemiologi CNB in OE, strokovna javnost

Skrbnik dokumenta	Eva Grilc
Pregledal	Eva Grilc, Tatjana Freljih, Nataša Šimac
Odobril	Marta Grgič Vitek

Datum izdaje dokumenta	
------------------------	--

Zgodovina verzij

Verzija	Datum	Razlog za spremembo	Opis spremembe

Namen dokumenta

Dokument je namenjen epidemiologom in drugim zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v obravnavo bolnikov.

Oblikovan je tako, da zagotavlja splošne smernice za obravnavo posamičnih primerov in izbruha bolezni.

Pri pripravi dokumenta so sodelovali:

Marta Grgič Vitek

Eva Grilc

Tatjana Frelih

Nataša Šimac

Urška Rojko

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Kazalo vsebine

1 UVOD	6
1.1 Povzročitelj.....	6
1.2 Epidemiološka situacija.....	6
1.3 Dovzetnost.....	7
1.4 Način prenosa.....	7
1.5 Inkubacija.....	7
1.6 Klinični znaki.....	8
1.7 Obdobje kužnosti.....	8
1.8 Potrditev diagnoze.....	8
1.9 Odvzem kužnin za mikrobiološko potrditev.....	9
2 UKREPI ZA PREPREČEVANJE IN OBVLADOVANJE	9
2.1 Splošni preventivni ukrepi.....	9
3 UKREPANJE OB POJAVU	9
3.1 Obravnava primera – lečeči zdravnik.....	9
3.1.1 Definicija primera za prijavo.....	9
3.1.2 Prijava.....	11
3.1.3 Laboratorijska potrditev.....	11
3.1.4 Obravnava bolnika.....	11
3.1.5 Antibiotično zdravljenje.....	11
3.2 Obravnava primera – epidemiolog OE NIJZ.....	11
3.2.1 Epidemiološko anketiranje.....	11
3.3 Diagram (flow chart) obravnave izbruha tularemije.....	12
3.3.1 Splošna načela.....	12
3.3.2 Ukrepi.....	12
3.3.3 Sum na hidrični izbruh.....	12
3.3.4 Ravnanje s trupli živali med izbruhom tularemije.....	13
3.4.3 Namerna uporaba bakterije <i>Francisella tularensis</i> kot biološko orožje.....	14
3.4.4 Ukrepi za preprečevanje širjenja tularemije med izbruhom.....	14
4 PRILOGE	15
4.1 Priloga 1: Epidemiološka anketa – tularemija.....	15
4.2 Priloga 2: Mikrobiološka diagnostika pri ljudeh.....	18
4.3 Priloga 3: Mikrobiološka diagnostika pri živalih.....	18
4.4 Priloga 4: Shema algoritma.....	19
.....	20
4.5 Priloga 5: Obravnava laboratorijskih delavcev, ki so bili v stiku z bakterijo <i>Francisella tularensis</i>	21
5 LITERATURA	22

Okrajšave:

NIJZ Nacionalni inštitut za javno zdravje

CZE Center za zdravstveno ekologijo NIJZ

CNB Center za nalezljive bolezni NIJZ

CORS Center za obveščanje RS

IMI Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani

LAS Lokalna akcijska skupina

UVHVVR Uprava za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin

ZIRS Zdravstveni inšpektorat RS

VF Veterinarska fakulteta v Ljubljani

NVI Nacionalni veterinarski inštitut VF

VHS Veterinarsko higienska služba NVI

NLZOH Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano

WHO World Health Organization

CDC Centers for Disease Control and Prevention

ZDA Združene države Amerike

1 UVOD

Tularemija je sicer redka, a porajajoča se zoonoza. V Sloveniji beležimo manj kot 10 potrjenih primerov letno. Nekateri raziskovalci menijo, da bolezen v svetu (in pri nas) pogosto ostane neprepoznana, zaradi česar je težko določiti pravo pojavnost te zoonoze.

Za pravočasno diagnosticiranje in zdravljenje je potrebna večja ozaveščenost strokovne in laične javnosti.

Živali, vektorji ter onesnažena voda in hrana so glavni dejavniki, ki vplivajo na prenos povzročitelja tularemije.

1.1 Povzročitelj

Tularemija je zoonoza, bolezen, ki prizadene ljudi in živali. Povzročajo jo bakterija *Francisella tularensis*. *Francisella tularensis* je majhen, po Gramu negativen kokobacil, fakultativni anaerob.

Vrsta ima dve podvrsti *Francisella tularensis* subspecies *tularensis* (prej imenovana tudi tip A) in *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* (prej tip B).

Število bakterij, ki so potrebne za okužbo odrasle osebe, znaša po ocenah 25 mikrobov za aerosolni prenos in 100 mikrobov pri zaužitju hrane ali vode CDC.

Okužbe z bakterijo *Francisella philomiragia* so povezane tudi s slano vodo (Atlantski ocean in Sredozemsko morje). Bakterija ima nizko virulenco, čeprav lahko povzroči bolezen pri imunsko oslabelelih posameznikih.

1.2 Epidemiološka situacija

Epidemiološka situacija v Sloveniji je opisana v letnih poročilih na spletni strani NIJZ (<http://www.nijz.si/sl/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-porocila>).

V Sloveniji je bolezen redka, v povprečju so prijavljeni 1-3 primeri letno. Glavni rezervoar so divji sesalci, pri nas predvsem zajci, veverice, pižmovke, bobri in divjad. Prenos na človeka je možen ob stiku z okuženo živaljo. Bakterijo so potrdili pri več kot 200 vrstah domačih in divjih živali – pri sesalcih, pticah, dvoživkah, ribah in členonožcih. Okužba se širi tudi z vbodom klopa, ki se je hranil na okuženi živali in z uživanjem onesnažene vode ali hrane. Okužbe so najpogostejše od maja do avgusta oziroma v obdobju, ko so aktivni klopi in med lovsko sezono. Tularemija je tudi poklicna bolezen lovcev, mesarjev, krznarjev, veterinarjev ipd.

V skladu z Zakonom o nalezljivih boleznih (Ur. l . RS. št. 16/33 - uradno prečiščeno besedilo, [49/20](#) – ZIUZEOP, [142/20](#), [175/20](#) – ZIUOPDVE, [15/21](#) – ZDUOP, [82/21](#), [178/21](#) – odl. US in [125/22](#)) je tularemijo potrebno v Sloveniji prijaviti. Uvrščamo jo v drugo skupino nalezljivih bolezni, ki se prijavijo v roku treh dni od postavitve diagnoze.

Izbruhi bolezni pri ljudeh pogosto sledijo izbruhom pri glodavcih. Na območjih, kjer je tularemija endemična, protitelesa proti bakteriji *Francisella tularensis* pogosto odkrijejo v serumih ujetih divjih živali, kot npr. pižmovk, bobrov in voluharjev.

Razširjene epizootije tularemije so bile povezane tudi s predhodnim porastom populacije glodavcev. Na Švedskem so v šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja ugotovili povezavo med naraslo populacijo voluharjev ter zajcev in izbruhov tularemije pri ljudeh. Vzorci prenosa tularemije se sčasoma lahko spreminjajo.

Tularemija je razširjena v večini držav severne poloble. Epizootologija tularemije je zelo kompleksna: pojavljanje primerov pri ljudeh je geografsko neenakomerno v smislu, da se v državi ali regiji primeri pogosto pojavljajo na eni lokaciji in ne na sosednjih območjih. Razlog za takšno porazdelitev še ni znan.

O primerih tularemije povezanih s pitno vodo so poročali iz Turčije, Kosova, Bolgarije, Gruzije, Makedonije, Norveške, Švedske, Italije ter Nemčije. V Sloveniji smo leta 2021 pri obravnavi izbruha tularemije v severno-primorski regiji prvič potrdili pitno vodo kot možen vir okužbe. Izbruhi tularemije se običajno pojavijo na manjših, nenadzorovanih vodovodih z neurejeno ali pomanjkljivo pripravo vode.

1.3 Dovzetnost

Je za neodporne posameznike splošna. Okužba zapušča dolgotrajno zaščito. Ponovne okužbe so izjemno redke.

1.4 Način prenosa

Bakterija *Francisella tularensis* lahko vstopa v telo preko kože, sluznic, prebavil in dihal. Človek se lahko okuži na več načinov: z vbodom okuženega členonožca (klopa, muhe, komarjev). Prenos na človeka je možen ob stiku z okuženo živaljo (zato so izpostavljeni lovci, mesarji, krznarji, veterinarji itd.).

Izbruhe tularemije so opisali pri zajcih, v ZDA pri prerijskih psih in kunah. Sesalci lahko nosijo in izločajo bakterije dlje časa. Bakterijo širijo različni kopenski in vodni sesalci, kot so veverice, zajci, bobri, pižmovke in glodavci. Obstajajo tudi dokazi, da lahko bakterija v vodotokih vztraja več mesecev, verjetno v povezavi s protozoji. Vsekakor epizootologija tularemije še ni popolnoma raziskana.

Izbruhom boleznih pri glodavcih pogosto sledijo izbruhi pri ljudeh.

Okužba je nadalje možna z zaužitjem vode in hrane ter vdihavanjem aerosola, kjer se nahajajo bakterije. Okužbe so najpogostejše od maja do avgusta oziroma v času, ko so klopi aktivni in med lovsko sezono. Med ljudmi neposredno se bakterija ne prenaša. Okužba z vodo je pomemben način širjenja, ki bi ga lahko uporabili tudi v bioteroristične namene.

Tvegana opravila za okužbo za:

- aerosolni prenos: košenje trave, nakladanje sena, urejanje krajine;
- kontaktni prenos: odiranje (divjih) živali brez zaščitnih rokavic, daljše bivanje v naravi –stik z okuženo zemljo, vodo, trupli poginulih živali;
- zaužitje bakterije: pitje vode iz površinskih, naravnih virov vode ali nenadzorovanih manjših vodovodov ipd.

Opisane so okužbe pri rekreativnih dejavnostih v vodi kot plavanju, vožnji s kajaki ipd. Zaradi izjemno nizkega odmerka bakterij, ki je potreben za okužbo z bakterijo *Francisella tularensis*, je tularemija tudi ena najpogostejše prijavljenih bakterijskih okužb, povezanih z delom v laboratoriju.

1.5 Inkubacija

Običajno traja od 3 do 5 dni v povprečju oziroma v razponu od 1 do 14 dni.

1.6 Klinični znaki

Klinična slika bolezni je odvisna od mesta, skozi katerega bakterija *Francisella tularensis* vstopa v telo in patogenosti seva.

Obe podvrsti bakterije povzročata najpogosteje (>80%) **ulceroglandularno obliko** bolezni. Začetek bolezni je nenaden z mrzlico, vročino, glavobolom, lahko tudi s kašljem, z bolečinami v mišicah in v trebuhu, bruhanjem in drisko. Pri nezdravljenih bolnikih traja bolezen v povprečju 32 dni.

Na mestu stika z okuženo živaljo ali vboda klopa se pojavi papula, ki je praviloma boleča. Sprememba nekrotizira in preide v bolečo razjedo z dvignjenim robom, ki brez zdravljenja z antibiotiki traja dolgo časa in se praviloma zazdravi z brazgotino. Hkrati s kožno spremembo se pojavi boleča, povečana področna bezgavka (do 10 cm, ki lahko fluktuirajo).

Pri **glandularni obliki** spremembe na koži ne najdemo, sicer pa je potek bolezni enak.

Če je vstopno mesto na očesni veznici (vnos s prstom, obrizganje s kužnim materialom, umivanje z onesnaženo vodo), se razvije **okuloglandularna oblika** bolezni z izrazitim konjunktivitisom, lahko tudi z rumenkastimi razjedami na veznici in povečanimi bezgavkami na vratu.

Redka oblika bolezni je **faringealna tularemija**, ki se razvije po zaužitju okužene hrane ali vode. Bolnik toži za bolečinami v žrelu, ima eksudativni tonzilofaringitis in izrazito povečane bezgavke na vratu.

Pljučna oblika tularemije nastane po vdihavanju aerosola. Je ena najtežjih oblik tularemije, poteka kot huda pljučnica, nezdravljena ima 60% smrtnost. Teoretično se lahko vsaka oblika tularemije, če ni zdravljena, spremeni v pljučno obliko.

Tifoidna tularemija je vročinska bolezen brez značilne kožne spremembe in izrazito povečanih bezgavk. Poteka z mrzlico vročino, bolečinami v žrelu, s kašljem, z bolečinami v trebuhu, bruhanjem in drisko, lahko tudi s hipotenzijo, povečanimi jetri in vranico.

V novejši literaturi predlagajo poenostavljeno delitev na ukeroglandularno in tifoidno obliko.

1.7 Obdobje kužnosti

Prenos iz človeka na človeka ni opisan.

1.8 Potrditev diagnoze

Diagnozo pri ljudeh postavimo na osnovi klinične slike, epidemioloških podatkov in laboratorijskih preiskav (glej Definicijo primera za prijavo). Na endemičnem območju se tularemija lahko pojavi vsako leto, lahko pa je tudi več kot desetletje odsotna. Ko se po dolgem obdobju odsotnosti bolezni pojavi prvi primer, je bolezen lahko bolj ali manj pozabljena in jo zato lahko zaznamo in potrdimo s časovnim zamikom.

Kljub dejstvu, da *Francisella tularensis* pogosto živi več mesecev v blatu ali prsti, vzorce iz okolja, kot so voda, zemlja in iztrebki glodavcev, zbiramo samo v okviru epidemiološke preiskave. Optimalna metoda za identifikacijo bakterije *Francisella tularensis* iz okoljskih vzorcev po mnenju WHO še ne obstaja.

1.9 Odvzem kužnin za mikrobiološko potrditev

Pri zbolelih odvzamemo material za mikrobiološke preiskave (glej 4.2 Mikrobiološka diagnostika); kužnine odvzame izbrani zdravnik, dežurni zdravnik, infektolog.

Kužnine za potrditev bakterije pri živalih in poginulih živalih odvzame veterinar oziroma veterinarsko higienska služba (VHS).

2 UKREPI ZA PREPREČEVANJE IN OBVLADOVANJE

2.1 Splošni preventivni ukrepi

Izobraževanje splošne javnosti. Smiselni so ukrepi v zvezi s klopi (izogibanje predelom, kjer so klopi, ustrezna obleka in obutev, uporaba repelentov, zavestno iskanje in čim prejšnja odstranitev prisanih klopov) ter previdnost pri ravnanju z divjimi živalmi.

Pri bolnikih s tularemijo ukrepi osamitve niso potrebni, ker se okužba ne prenaša s človeka na človeka (1).

Med bolj specifične preventivne ukrepe sodijo uporaba ustrezne zaščitne opreme pri nekaterih opravilih (lovu na živali, odiranju živali, delu v laboratoriju ipd.).

3 UKREPANJE OB POJAVU

3.1 Obravnava primera – lečeči zdravnik

Naloge lečečega zdravnika so:

- da ugotovi sum na tularemijo (glej 3.1.1 Definicija primera za prijavo),
- da primer **prijavi** (glej 3.1.2 Prijava),
- da ga laboratorijsko **potrdi** (glej 3.1.3 Laboratorijska potrditev ter 4.2 Mikrobiološka diagnostika),
- **sledi zdravljenje** primera (glej 3.1.5 Antibiotično zdravljenje),
- **da bolnika pouči** o boleznih in preventivnih ukrepih za preprečevanje širjenja bolezni (glej 3.1.4 Obravnava bolnika).

3.1.1 Definicija primera za prijavo

TULAREMIJA*
(*Francisella tularensis*) A21

Klinična merila

Vsaka oseba z vsaj eno izmed naslednjih kliničnih oblik:

Ulceroglandularna tularemija

-Kožna razjeda

IN

-limfadenopatija regionalnih bezgavk.

Glandularna tularemija

-Povečane in boleče bezgavke brez vidne razjede.

Okuloglandularna tularemija

-konjunktivitis

IN

-limfadenopatija vratnih bezgavk

Orofaringealna tularemija

- Limfadenopatija vratnih bezgavk

IN

vsaj eden izmed naslednjih treh znakov:

-stomatitis,

-faringitis,

-tonzilitis.

Črevesna tularemija

Vsaj eden izmed naslednjih treh znakov:

-bolečina v trebuhu,

-bruhanje,

-driska.

Pljučna tularemija

-Pljučnica.

Tifusna tularemija

Vsaj eden izmed naslednjih dveh znakov:

-povišana telesna temperatura brez zgodnjih lokalnih znakov in simptomov,

-septikemija.

Laboratorijska merila

Vsaj eden izmed naslednjih treh laboratorijskih testov:

-osamitev bakterije *Francisella tularensis* iz kliničnega vzorca,

-odkrivanje nukleinske kisline bakterije *Francisella tularensis* v kliničnem vzorcu,

-porast specifičnih protiteles proti bakteriji *Francisella tularensis*.

Epidemiološka merila

Vsaj ena izmed naslednjih treh epidemioloških povezav:

-izpostavitve skupnemu viru,

-prenos z živali na človeka,

-izpostavitve onesnaženi hrani/pitni vodi.

Razvrstitev primera

A. Možen primer

Se ne uporablja.

B. Verjeten primer

Vsaka oseba, ki izpolnjuje klinična in epidemiološka merila.

C. Potrjen primer

Vsaka oseba, ki izpolnjuje klinična in laboratorijska merila.

3.1.2 Prijava

V skladu s Pravilnikom o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje (Ur. l. RS št.16 / 99) tularemijo uvrščamo v drugo skupino nalezljivih bolezni. Bolezni iz druge skupine Pravilnika se prijavijo v roku treh dni od postavitve diagnoze.

3.1.3 Laboratorijska potrditev

Zdravnik mora potrditi vsak sporadičen primer tularemije.

3.1.4 Obravnava bolnika

Bolnika obravnava zdravnik.

3.1.5 Antibiotično zdravljenje

Predpiše in vodi zdravnik. Antibiotik izbire je streptomycin ali garamicin v trajanju od 7-14 dni. Učinkoviti so tudi ciprofloksacin, tetraciklini in kloramfenikol.

Zdravljenje traja vsaj 14 dni. (Pri nosečnicah se oceni tveganje za hud potek bolezni in se na podlagi tega zdravnik odloči tudi za antibiotik, ki ga sicer med nosečnostjo ne predpisujemo, svetuje WHO).

3.2 Obravnava primera – epidemiolog OE NIJZ

Primere epidemiološko obravnava OE NIJZ, ki prejme prijavo. Epidemiolog poizve ali gre za sporadičen primer ali za izbruh. Tularemija se med ljudmi ne prenaša, zato kontaktov obolelih oseb ne spremljamo razen, če so bili izpostavljeni možnemu skupnemu viru.

3.2.1 Epidemiološko anketiranje

Bolnike s tularemijo anketira epidemiolog. Epidemiolog ugotavlja izvor okužbe oziroma pot prenosa okužbe (glej 4.1. Epidemiološka anketa).

Epidemiološko anketiranje opravi epidemiološka služba čim prej po prejeti prijavi. V primeru, da je prijavljen sum, počaka na laboratorijsko potrditev.

3.3 Diagram (flow chart) obravnave izbruha tularemije

V Prilogi 4.3. tega dokumenta je prikazan diagram obravnave izbruha tularemije. **Shema 2** za hidrični izbruh, **Shema 1** za vse ostale izbruhe.

3.3.1 Splošna načela

Definicija suma izbruha: dva ali več med seboj povezanih primerov.

Glavne naloge obravnave izbruha so odkriti povzročitelja izbruha in zmanjšati izpostavljenost prebivalstva. V večini primerov so izbruhi tularemije manjši in ne trajajo dolgo.

Že pri pojavu tularemije pri eni osebi, je treba preveriti, če se je okužba razširila. To zlasti velja, če se okužba pojavi v letu, ko so se močno namnožili glodavci, ki lahko prenašajo povzročitelje zoonoz, tudi tularemijo. Takim letom pravijo tudi "mišje leto".

Pri obravnavi primerov oziroma izbruha sodelujejo: epidemiologi OE NIJZ in CNB NIJZ, Center za zdravstveno ekologijo NIJZ (CZE), predstavniki UVHVVR, ZIRS, IMI in NLZOH, lokalni zdravstveni dom, Klinika za infekcijske bolezni ali oddelek za infekcijske bolezni regionalne bolnišnice; po potrebi tudi druge organizacije oziroma strokovnjaki, predstavniki lokalne skupnosti, LAS. Glej poglavje 3.3.

Pred začetkom epidemiološke preiskave oziroma odhodom na teren (WHO):

1. se določi cilje načrtovane preiskave, časovni okvir,
2. vrsta in število vzorcev, ki jih je treba zbrati;
3. preveri se osnovno osebno varovalno opremo, ki je na voljo.

3.3.2 Ukrepi

Osebe, okužene s povzročiteljem tularemije, se anketira. Z epidemiološko preiskavo se ugotavlja možne načine okužbe. Obolele osebe in družine prejmejo navodilo o preprečevanju okužb, spremljanju zdravstvenega stanja pri zdravih članih družine ipd.

Pri laboratorijskih delavcih, ki so bili pri delu v stiku s kužninami bolnika s tularemijo, se naredi oceno tveganja in se jih po potrebi zaščiti z antibiotiki (Poglavje 5.0)

V primeru izbruha okužb, se navodila pošlje tudi LAS.

3.3.3 Sum na hidrični izbruh

Če gre za sum na hidrični izbruh tularemije, CNB NIJZ o sumu na izbruh tularemije, ki se prenaša z vodo, obvesti predstojnika Centra za zdravstveno ekologijo, CZE, oz. njegovega namestnika.

Obravnavo suma ali potrjenega hidričnega izbruha tularemije vodi CNB, ki se o odvzemu vzorcev vode, vseh ukrepih na vodovodu, navodilih/priporočilih za upravljavca in uporabnike, posvetuje in uskladi s CZE. Tako usklajene ukrepe, navodila, priporočila CNB NIJZ posreduje upravljavcu vodovoda.

Če gre za sum na hidrični izbruh tularemije, CNB NIJZ o sumu na izbruh tularemije, ki se prenaša z vodo, obvesti **predstojnika Centra za zdravstveno ekologijo, CZE, oz. njegovega namestnika.**

Obravnavo suma ali potrjenega hidričnega izbruha tularemije vodi CNB, ki se o odvzemu vzorcev vode, vseh ukrepah na vodovodu, navodilih/priporočilih za upravljavca in uporabnike, posvetuje in uskladi s CZE. Tako usklajene ukrepe, navodila, priporočila CNB NIJZ posreduje upravljavcu vodovoda.

Vzorčenje (pitne) vode izvede NLZOH, mikrobiološke preiskave za določanje prisotnosti bakterije *Francisella tularensis* v vzorcih vode lahko izvedejo na Inštitutu za mikrobiologijo in parazitologijo NVI, VF ali /in IMI MFLJ. Oba laboratorija imata varnostno stopnjo 3.

Pri obravnavi izbruha tularemije s pitno vodo uporabimo naslednja navodila, priporočila in promocijska gradiva CZE, dostopna na spletni strani NIJZ:

1. **Algoritem ukrepanja** za upravljavce vodovodov, za katere velja Uredba o pitni vodi
2. **Algoritem ukrepanja** za upravljavce vodovodov, za katere ne velja Uredba o pitni vodi in so namenjeni lastni oskrbi s pitno vodo.
3. **Plakati:**
 - Tularemija (splošne informacije);
 - Pojav tularemije v severno-primorski regiji v letu 2021 (kot primer; plakat lahko prilagodimo obravnavanemu izbruhu);
 - Tularemija in pitna voda – priporočila za upravljavce vodovodov;
 - Tularemija in pitna voda – priporočila za upravljavce vodovodov namenjenih lastni oskrbi s pitno vodo;
 - Tularemija in pitna voda – priporočila za prebivalce;
 - Tularemija – algoritem ukrepanja za upravljavce vodovodov, za katere velja Uredba o pitni vodi.

3.3.4 Ravnanje s trupli živali med izbruhom tularemije

Splošna priporočila

Posamezna trupla glodavcev z rokavicami damo v plastično vrečo, ki jo zavežemo in odvržemo v mešane komunalne odpadke. Za ravnanje z **več trupli glodavcev** ali **trupli večjih živali (npr. poljski zajec)** pokličemo **Veterinarsko higiensko službo**: <https://www.vf.uni-lj.si/podrocje/veterinarsko-higienska-sluzba>

Če naletimo na **posamezna trupla glodavcev v naravi**, jih tam pustimo. O najdbi **večjega števila trupel živali v naravi** obvestimo Center za obveščanje RS (**112**) oziroma **Veterinarsko higiensko službo**: <https://www.vf.uni-lj.si/podrocje/veterinarsko-higienska-sluzba>

Ob izbruhu nalezljive bolezni živali vedno preverimo in upoštevamo navodila Uprave za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin (UVHVVR), ki se lahko razlikujejo od navedenih splošnih priporočil.

Odvzem vzorcev

Če se epidemiolog, ki vodi obravnavo izbruha, odloči za odzem vzorcev, pokliče **dežurnega veterinarja patologa NVI** (kontaktni podatki so dosegljivi na spletni strani NVI: NVI; Stalna pripravljenost; Patologija: <https://www.vf.uni-lj.si/osebje-nvi-v-stalni-pripravljenosti>). Dežurni veterinar patolog **odredi odvoz in preiskavo vzorcev** na prisotnost povzročitelja (bakterijo *Francisella tularensis*) skladno z internim algoritmom NVI. Za odvoz vzorcev (trupla živali) aktivira VHS, ki na terenu vzorce zapakira

in jih odpelje na NVI. Sekcijo trupla živali opravijo bodisi na **območni enoti NVI** ali na **Enoti Ljubljana**. Preiskavo na povzročitelja (bakterijo *Francisella tularensis*) izvajajo v laboratoriju varnostne stopnje 3 v Ljubljani na **Inštitutu za mikrobiologijo in parazitologijo NVI**.

O rezultatih dežurni veterinar patolog **obvesti UVHVVR in epidemiologa NIJZ**, ki vodi obravnavo izbruha.

Primerjava sevov

Če je bakterija *Francisella tularensis* potrjena ne samo pri bolnikih temveč tudi pri živalih in/ali v okolju, se seve bakterij medsebojno primerja.

Primerjavo sevov tularemije humanih, živalskih ter okoljskih izolatov, če so na voljo, izvede po dogovoru eden od laboratorijev, ki je izvedel preiskavo, IMI ali VF. O rezultatih preiskave obvesti epidemiologa, ki vodi obravnavo izbruha.

Opomba:

- **NVI** je del Veterinarske fakultete, kjer so laboratoriji in VHS služba.
- **VHS** je zadolžena samo za odvoz trupel.

3.4.3 Namerna uporaba bakterije *Francisella tularensis* kot biološko orožje

Bakterija *Francisella tularensis* ima vse potrebne lastnosti za pripravo učinkovitega bioterorističnega agensa. Odmerek bakterij, potreben za okužbo človeka in živali, je nizek, enostavno jo je pridobiti iz razširjenega naravnega živalskega rezervoarja; lahko se jo razprši z aerosolom, teoretično se jo lahko širi tudi z vodo.

Namerno širjenje aerosolov z bakterijo *Francisella tularensis* bi v nekaj dneh povzročilo pljučnice s težkim potekom. V prvem valu takšnih okužb bi bila smrtnost visoka, tudi zaradi neustreznega zdravljenja ali sevov, odpornih proti antibiotikom.

Pojavil bi se lahko sekundarni, pozni val okužb, ki bi se širile s kontaminirano hrano in vodo. Možna bi bila dolgotrajna kontaminacija okolja, vode in hrane.

Ker se bakterija, ki povzroča tularemijo, pojavlja v naravi, bi v večini primerov nameren napad vsaj na začetku težko razlikovali od naravnega pojava bolezni. Razlika bi bila verjetno v tem, da bi pri namernem napadu nenadoma zbolelo večje število ljudi.

Dodatni razlogi za sum, da je bila bakterija *Francisella tularensis* namerno uporabljena kot bioteroristični agens, bi bili:

- potrditev gensko spremenjene različice bakterije ali bioloških različic, ki so neobičajne v določeni regiji (npr. podvrsta *Francisella tularensis* in *Francisella mediasiatica* se v Evropi običajno ne pojavljata);
- nenavadna odpornost bakterije proti antibiotikom;
- visoka incidenca pljučnih ali orofaringealnih oblik bolezni.

3.4.4 Ukrepi za preprečevanje širjenja tularemije med izbruhom

Orofaringealna tularemija

Okužba, ki se prenaša z vodo:

- izogibanje pitju neprekuhane vode;
- dezinfekcija vode, ki se uporablja za pripravo hrane, pitje, umivanje ali čiščenje zob;
- zaščita vodnih virov pred stikom z živalmi, zlasti glodavci itd.

Okužba s hrano:

- zaščita skladišč hrane pred vdorom živali;
- izogibanje uživanju živil, ki bi bila lahko onesnažena z živalskimi iztrebki;
- previdno pranje onesnaženih živil, ker lahko nastajajo aerosoli in prah, ki so lahko kužni.

Respiratorna oblika bolezni ali ulceroglandularna tularemija

- izogibanje lovu na zajce ter uživanju mesa zajcev in kuncev;
- umivanje rok po stiku z divjimi in domačimi živalmi;
- preverjanje zdravstvenega stanja domačih živali, tudi psov in mačk;
- zmanjševanje nastajanja prahu in aerosolov pri kmečkih opravilih (zlasti pomembno je npr. zapiranje vrat traktorjev med delom, izogibanje prostorom, kjer nastajajo aerosoli ali uporaba maske);
- uporaba repelentov proti pikom klosov.

4 PRILOGE

4.1 Priloga 1: Epidemiološka anketa – tularemija

EPIDEMIOLOŠKA ANKETA - TULAREMIJA

Evidenčna številka (SUR) _ _ _ _ _	Številka izbruha _ _ / _ _ / _ _
Datum prijave _ _ / _ _ / _ _	Prijavitelj (ustanova): _____
Datum anketiranja _ _ / _ _ / _ _	Anketar: _____ NIJZ OE: _____

SPLOŠNI PODATKI O BOLNIKU	
Ime: _____	Priimek: _____
Datum rojstva _ _ / _ _ / _ _	Spol: 1 - moški 2 - ženska 9 - neznano
Stalno bivališče: _____	
Začasno bivališče: _____	
Kolektiv: _____	Zaposlitev (delovna org.): _____

Delo, ki ga opravlja: _____

KLINIČNI PODATKI

Datum pojava prvih bolezenskih znakov ___/___/___ Datum prvega obiska pri zdravniku ___/___/___

Zdravstvena ustanova, zdravnik: _____

Diagnoza in stanje bolnika:

1. diagnoza

datum diagnoze ___/___/___

2. diagnoza

datum diagnoze ___/___/___

3. končna diagnoza (MKB) _ _ . _ . _

datum diagnoze ___/___/___

Klasifikacija primera: 1 - potrjen 2 - verjeten 3 - možen 4 - ni primer

Hospitalizacija
1 - DA 2 - NE

Datum hospitalizacije ___/___/___

Bolnišnica, zdravnik: _____

Trajanje bolezenskih težav: _____ dni

Datum odpusta iz bolnišnice ___/___/___

Izid bolezn: 1 - ozdravel 2 - umrl 9 - ni podatka

Datum smrti ___/___/___

KLINIČNA SLIKA IN POTEK BOLEZNI

temperatura ___°C

kožna razjeda in povečane regionalne bezgavke

konjunktivitis in povečane regionalne bezgavke

stomatitis

faringitis

tonzilitis

bolečina v trebuhu

bruhanje

driska

pljučnica

septikemija

drugo

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Epidemiološka povezava (glede na kriterije): 1 - DA 2 - NE 9 - neznano

Importiran primer: 1 - DA 2 - NE 9 - neznano

Verjetna država okužbe: _____

Ali ste imeli v zadnjem mesecu stik z živalmi? 1 - DA 2 - NE 9 - neznano

Ali ste v zadnjem mesecu:

- pogosto uživali surovo, slabo oprano zelenjavo ? 1 - DA 2 - NE 9 - neznano
- uživali meso zajcev ? 1 - DA 2 - NE 9 - neznano.
- Če ste odgovorili z DA, ali je šlo za divje zajce, kupljene zajce ali doma gojene zajce ?
- Če ste zajce kupili, kje ste jih kupili ? _____

zajci

voluharji

pižmovke

bobri

domače
živali

druge živali
(opis)

Vrsta stika						
Kraj stika						
Datum zadnjega stika	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Ali je voda, ki jo uporabljate za preskrbo, pod zdravstvenim nadzorom? 1 - DA 2 - NE						
Uporaba vode:	Za prehrano in uživanje		Za higienske potrebe			
1 - vodovod	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
2 - kapnica, lasten vodnjak	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
3 - izvir	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
4 - ustekleničena voda	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
5 – površinska voda; 6- drugo						
<hr/>						
Ali ste lovili/odirali živali?	1 - DA	2 - NE	9 – neznano			
Ali ste opazili klopa?	1 - DA	2 - NE	9 – neznano			
Ali so vas pikali komarji?	1 - DA	2 - NE	9 – neznano			
Ali so vas pikale muhe?	1 - DA	2 - NE	9 – neznano			
• Če da, ali ste na mestu pika ali v bližini le-tega opazili razjedo ?	1 - DA	2 - NE	9 – neznano			
Ali uporabljate repelente, če ste v naravi?	1 - DA	2 - NE	9 – neznano			
• Ali ste v bližini bivališča / delovnega mesta opazili večje število glodalcev ali sledov ali iztrebkov glodalcev?	1 - DA	2 - NE	9 – neznano			

LABORATORIJSKI PODATKI	
Primer laboratorijsko potrjen:	1 - DA 2 - NE 9 - neznano
Izpolnjena laboratorijska merila (za dokaz povzročitelja):	
1 - osamitev/izolacija	2 - v skladu z definicijo 9 - neznano
Vrsta kužnine:	_____
Izvid laboratorijske preiskave:	_____
Datum prvega pozitivnega vzorca __/__/__	Laboratorijska potrditev? 1 - DA 2 - NE
Laboratorij, ki je okužbo dokazal:	

4.2 Priloga 2: Mikrobiološka diagnostika pri ljudeh

Bakterijo *Francisella tularensis* uvrščamo med biološke dejavnike skupine tri, kar pomeni, da diagnostiko izvajajo v laboratoriju tretje stopnje biološke varnosti (Uradni list Evropske unije, 2000). Diagnostiko izvajajo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani (IMI) v laboratoriju za diagnostiko zoonoz. <https://imi.si/laboratorij-who/>.

Vodja laboratorija je: doc. znan. sod. dr. Miša Korva, univ. dipl. mikr.
Telefonska številka laboratorija je: 01 543 74 66.

4.3 Priloga 3: Mikrobiološka diagnostika pri živalih

Za dokazovanje bakterije *Francisella tularensis* najpogosteje uporabljajo metodo PCR v realnem času, ker je osamitev bakterije na gojiščih težavna zaradi močne kontaminacije živalskih ali okoljskih vzorcev. Za izolacijo bakterije se praviloma uporabljajo specialna gojišča. Med njimi je najbolj znano Francisovo gojišče. Material za preiskavo so predvsem jetra, vranica, ledvica, pljuča, kostni mozeg, osrčnik in kri (iz srca) oz. t. i. tularemični granulomi v teh organih.

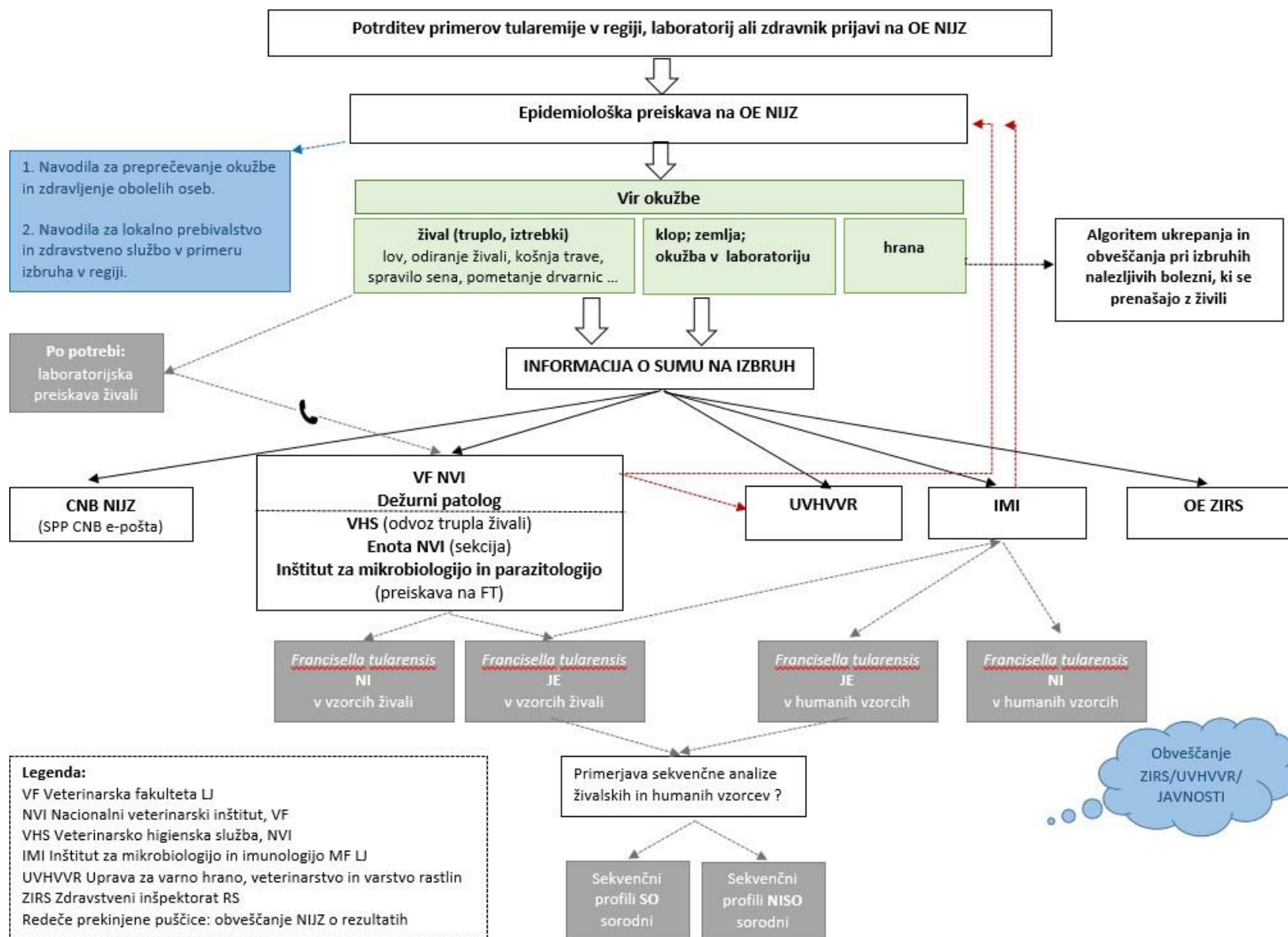
Serološka diagnostika tularemije ima pri živalih manjši pomen kot pri človeku, saj bolj občutljive vrste živali navadno poginejo, še preden bi se lahko razvila protitelesa. Ovce, govedo, prašiči, psi, mačke, divji kopitarji, lisice, ptice in divji prašiči pa so bolj odporni in bolezen lahko prebolijo, zato se lahko uporabijo za epidemiološke študije. V serološki diagnostiki se največ uporablja aglutinacijski test. Problem pri aglutinaciji so navzkrižne reakcije s protitelesi proti brucelam in legioneli. Poleg aglutinacije se lahko v serološki diagnostiki uporablja tudi encimskoimunski test (OIE, 2018).

Diagnostiko izvajajo na Veterinarski fakulteti v Ljubljani, Nacionalni veterinarski inštitut, NVI, Inštitutu za mikrobiologijo in parazitologijo, Enoti za bakteriologijo in mikologijo. Vodja enote je znan. sod. dr. Brane Krt, dr. vet. med.

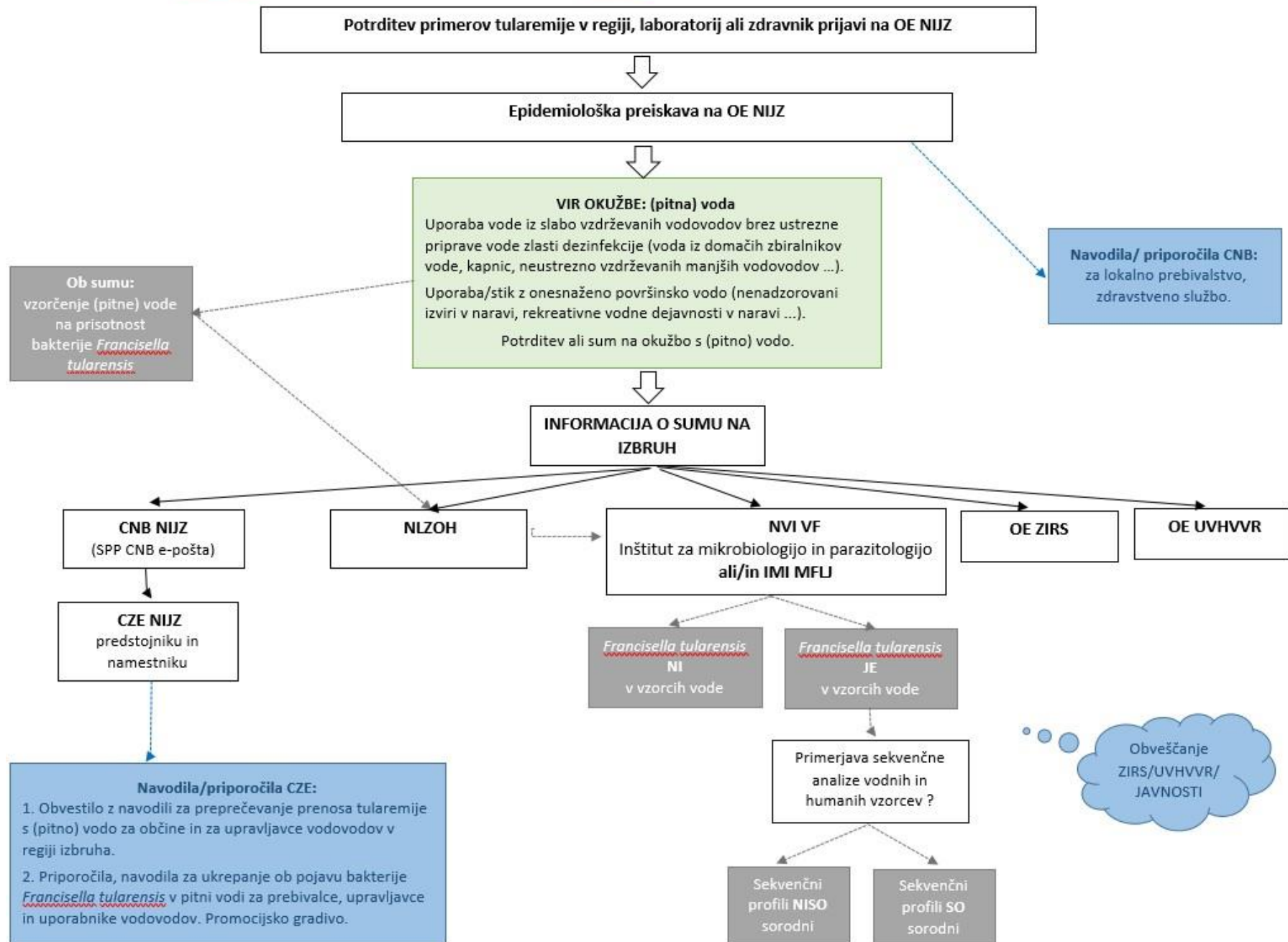
Telefonska številka je: 01 /477 91 67.

4.4 Priloga 4: Shema algoritma

Priloga 4.4.1 Diagram (flow chart) obravnave izbruha tularemije (Shema 1)



Priloga 4.4.2 | Diagram (flow chart) obravnave izbruha tularemije (Schema 2 – hidrični izbruh)



4.5 Priloga 5: Obravnava laboratorijskih delavcev, ki so bili v stiku z bakterijo *Francisella tularensis*

Center for disease control v Atlanti , CDC, priporoča, da laboratorijski delavci, ki pri delu prihajajo v stik z bakterijo *Francisella tularensis*, prejmejo antibiotično profilakso.

Pri tem naj se upošteva način izpostavitve bakteriji. Delavci, ki so brez ustrezne zaščite npr. »vohali« plošče s kulturo bakterije ali izvajali postopke, ki ustvarjajo aerosole, imajo večje tveganje za okužbo. Za antibiotično profilakso pri teh delavcih ,(odraslih) CDC priporoča:

- doksiciklin (100 mg peroralno dvakrat na dan 10–14 dni);
- Ciprofloksacin (500 mg peroralno dvakrat na dan 10–14 dni) je lahko alternativa za bolnike, ki ne morejo jemati doksiciklina.

Cepivo proti tularemiji zaenkrat ni na voljo.

5 LITERATURA

1. Rajter M. Tularemija. In: Tomažič J, Strle F s sod. Infekcijske bolezni. Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo Ljubljana 2015; prva izdaja: 517-8.
2. Karadenizli A, Forsman M, Simsek H, Taner M, Ohrman C, Myrtennas K et al. Genomic analyses of *Francisella tularensis* strain confirm disease transmission from drinking water sources, Turkey, 2008, 2009 and 2012. *Euro Surveill.* 2015;(21). Pridobljeno s spletne stani: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.21.21136>.
3. WHO guidelines on tularemia: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43793>.
4. Hennebique A, Boisset S, Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):1027-1042. doi: 10.1080/22221751.2019.1638734. PMID: 31287787; PMCID: PMC6691783.
5. Abstract: "Consensus Statement: Tularemia as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management": Pridobljeno s spletne stani <https://emergency.cdc.gov/agent/tularemia/tularemia-biological-weapon-abstract.asp>.
6. Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015 ;13:141-4. doi: 10.1586/14787210.2015.986463.
7. Tularemia cases on Martha s vineyard puzzle experts. Cidrap: Pridobljeno s spletne stani:<https://www.cidrap.umn.edu/bioterrorism/tularemia-cases-marthas-vineyard-puzzle-experts>
8. Sklepi. Izvedbeni sklep Komisije EU 2018/945 z dne 22. junija 2018 o nalezljivih boleznih in z njimi povezanih posebnih zdravstvenih problemih, zajetih v epidemiološko spremljanje, ter o zadevnih opredelitvah primerov (Uradni list EU).
9. NIJZ. Definicije prijavljivih nalezljivih boleznih za namene epidemiološkega spremljanja. Pridobljeno s spletne stani: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/definicije-prijavljivih-nalezljivih-bolezni-za-namene-epidemioloskega-spremljanja/>
10. NIJZ. Porast tularemije zajčje mrzlice v Sloveniji (leta 2021). Pridobljeno s spletne stani <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/porast-tularemije-zajcje-mrzlice/11>.
11. NIJZ. Zbornik prispevkov One Health 2021. Pridobljeno s spletne stani: https://www.vf.uni-lj.si/sites/default/files/eno_zdravje_zbornik_2021_web.pdf.
12. Sharma R, Patil RD, Singh B, Chakraborty S, Chandran D, Dhama K, Gopinath D, et al. Tularemia - a re-emerging disease with growing concern. *Vet Q.* 2023 ;43:1-16.
13. CDC, tularemia. For public health officials: Pridobljeno s spletne strani: <https://www.cdc.gov/tularemia/publichealthofficials/index.html>
14. Tularemia fact sheet-managing potential laboratory exposures to *Francisella tularensis*. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.cdc.gov/tularemia/resources/lab/TularemiaLabExposureFactSheet.pdf>.
15. CDC. Tularemia for public health officials. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.cdc.gov/tularemia/publichealthofficials/index.html>.