

Statusartikel

Tularæmi

Christoffer Ellegård Christensen^{*1}, Karina Horsholt^{*2}, Huma Aftab³, Emil Dariush Lichscheidt⁴, Carsten Schade Larsen⁵, Anne-Mette Lebech⁶, Lotte Ebdrup^{**2} & Marie Helleberg^{**6}

1) Lægehuset Herlev, 2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers, 3) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers, 5) Infektionssygdomme, Aarhus Universitetshospital, 6) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2025;187:V11240819. doi: 10.61409/V11240819

HOVEDBUDSKABER

- Tularæmi er en sjælden, flåtbåren zoonose forårsaget af *Francisella tularensis* med et varierende klinisk billede.
- Tularæmi skal overvejes ved sår, glandelsvulst og flåtbid eller hyppige ophold i naturen.
- Almindelige betalactamantibiotika har ikke effekt, og behandlingen er ciprofloxacin 750 mg × 2 i 14 dage.

Tularæmi, også kaldet harepest, er en sjælden, men potentielt alvorlig zoonose, der ofte er vektorbåren og kan være svær at erkende. Infektionen, der forårsages af *Francisella tularensis*, er udbredt på den nordlige halvkugle. Gennem de sidste ti år er der i flere lande i Europa rapporteret om en tifold stigende incidens [1]. Tularæmi er formentlig underdiagnosticeret i Danmark, og kendskab til sygdommen er sparsomt.

Denne statusartikel vil gennemgå forekomst, smitteveje, symptomatologi, diagnostik, antibiotisk behandling samt forhold omkring smitteforebyggelse.

Mikrobiologi

F. tularensis er en aerob, intracellulær, gramnegativ coccobacillus. Bakterien blev første gang identificeret i 1912 i forbindelse med et udbrud af en pestlignende sygdom hos jordegerne i Tulare County, Californien [2]. Der findes fire underarter af *F. tularensis* (*tularensis*, *holarctica*, *mediasiatica* og *novicida*), hvoraf størstedelen af sygdomstilfælde forårsages af de to førstnævnte. *F. tularensis* subsp. *tularensis* (type A) har ubehandlet høj mortalitet og forekommer primært i Nordamerika; infektion af mennesker i Europa er ikke beskrevet. *F. tularensis* subsp. *holarctica* (type B) er årsag til sygdomstilfælde i Danmark og det øvrige Europa [3]. Type B er forbundet med lavere mortalitet end type A, men kan forårsage betydelig morbiditet og længerevarende infektion [4].

Epidemiologi

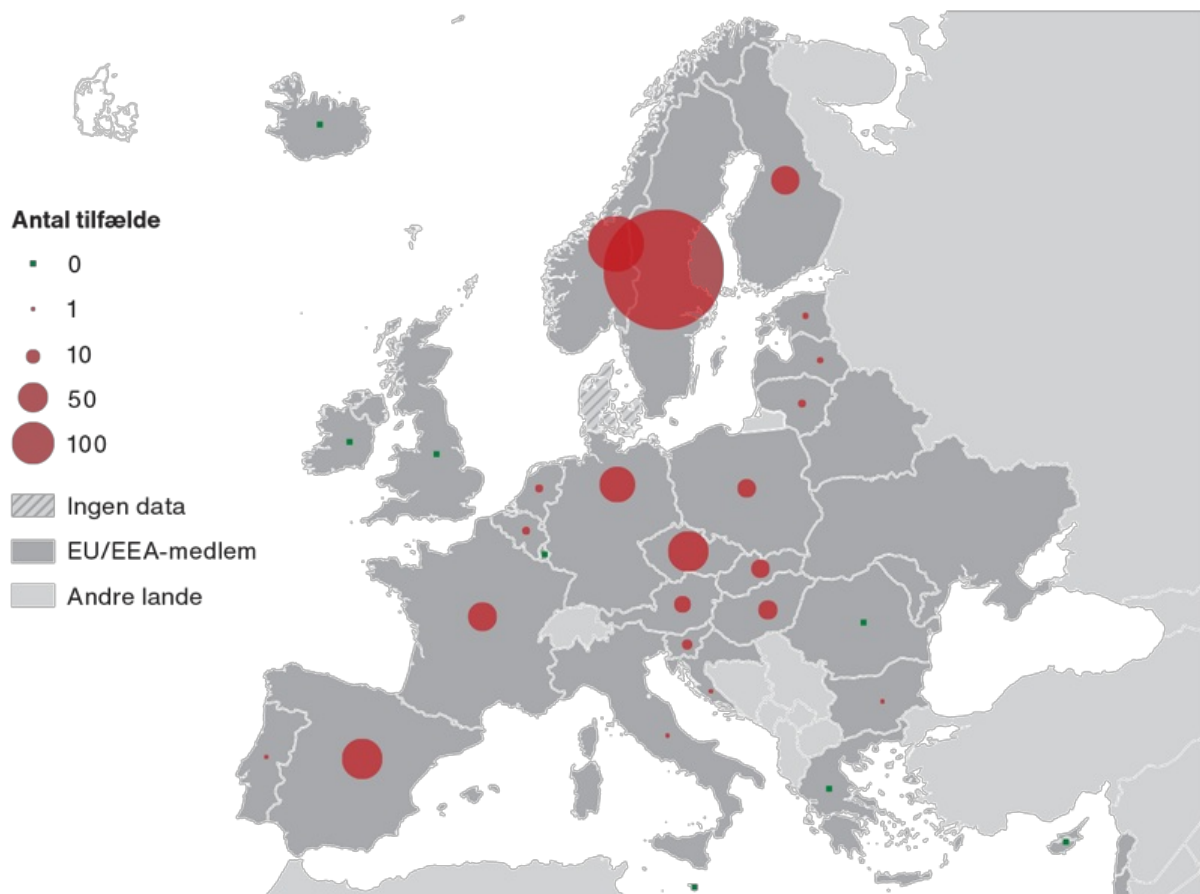
Forekomst

Incidensen af tularæmi er ikke velbeskrevet, varierer over tid og er formentligt underrapporteret. Der ses minimum ca. 1.000 tilfælde årligt på verdensplan, hyppigst i USA, Skandinavien, Tyrkiet og Japan [4]. Tularæmi ses i alle aldersgrupper, og incidensen stiger med alderen med højest forekomst hos midaldrende (45-64 år).

Tidligere er der beskrevet 0-4 tilfælde i Danmark om året, men inden for de sidste fem år har incidensen været 14-25 tilfælde årligt med 25 tilfælde i 2023 [5, 6]. Hvorvidt den øgede incidens skyldes flere værtsdyr, andelen af værtsdyr med infektion eller øget opmærksomhed vides ikke.

Der er markant flere rapporterede tilfælde i vores nabolande. I Sverige blev der rapporteret 812 tilfælde i 2019 og 699 tilfælde i Finland i 2016 (Figur 1) [7].

FIGUR 1 Fordeling af bekræftede tularæmicases fordelt på lande, EU/European Economic Area (EEA), 2019. Baseret på nationale rapporter fra Belgien, Bulgarien, Cypern, Estland, Findland, Frankrig, Grækenland, Holland, Island, Irland, Italien, Kroatien, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Norge, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, Spanien, Sverige, Storbritannien, Tjekkiet, Tyskland, Ungarn og Østrig [4]. Gengivet efter figur 1 i [7]
© European Centre for Disease Prevention and Control, 2021.



Smitte med *F. tularensis* er sæsonbetinget, som det ses ved andre vektorbårne sygdomme som f.eks. borreliose. De fleste smittetilfælde sker fra juli til november. Sæsonvariationen skyldes primært menneskers øgede eksposition for flåtbid og myggestik ved ophold samt aktivitet udendørs, og at flåter og myg er aktive fra marts, til nattefrosten sætter ind.

I ovenstående eksempel fra 2016 i Finland tilskrives den øgede incidens en markant stigning i antallet af lemminger det år [7].

Transmission

F. tularensis er højvirulent med lav infektionsdosis; ti bakterier inokuleret subkutant og 25 bakterier som aerosol

kan medføre infektion. *F. tularensis* er zoonotisk og kan smitte en bred vifte af pattedyr og insekter, men primært gnavere, mus, harer, bævere og lemminger inficeres og bliver syge. Gnaverne, særligt mus og mosegrise, fungerer som reservoir og delingsvært for *F. tularensis*.

Mennesker smittes via adskillige transmissionsveje. I Danmark er flåtbåren smitte den hyppigste transmissionsvej. I Sverige sker smitte hyppigst via myg. Derudover ses direkte smitte ved kontakt til smittede gnavere eller ådsel gennem intakt dermis eller ved eksponering direkte på sår eller rifter på huden. Sjældnere, og ikke dokumenteret i Danmark, ses smitte ved indtag af forurenede overfladevand, der er kontamineret af et dødt dyr, samt luftbåren smitte ved inhalation af aerosol ved f.eks. markarbejde eller græsslåning. Risiko for smitte er størst hos personer, som færdes i naturen (landmænd, jægere og motionister), men kan også forekomme i private haver og på naturstier [8], og der er også beskrevet smitte i laboratorier. Der ses i reglen ikke smitte mellem mennesker, bortset fra meget sjældne tilfælde ved organtransplantation [3, 9].

Den høje smitsomhed afspejles ikke i antallet af humane tilfælde. Årsagerne er ikke komplet afdækkede, men faktorer som fokal udbredelse, hyppigheden af tæt kontakt til vilde dyr og lav sygdomsbyrde blandt dyr, der fungerer som reservoir, men ikke nødvendigvis amplificerende vært, er foreslået.

Patogenese og kliniske manifestationer

F. tularensis har en ekstraordinær evne til at påbegynde infektion direkte i og fra det område, som eksponeres uanset vævstype, og den kliniske manifestation afhænger af transmissionsvejen.

Der er beskrevet seks kliniske manifestationer af tularæmi: ulceroglandulær, glandulær, okuloglandulær, orofaryngeal, pulmonal og tyføs [10]. Da smitte i Danmark primært er flåtbåren, er hyppigste manifestation ulceroglandulær med lokalt nekrotisk sår og regional glandelsvulst (**Figur 2**).

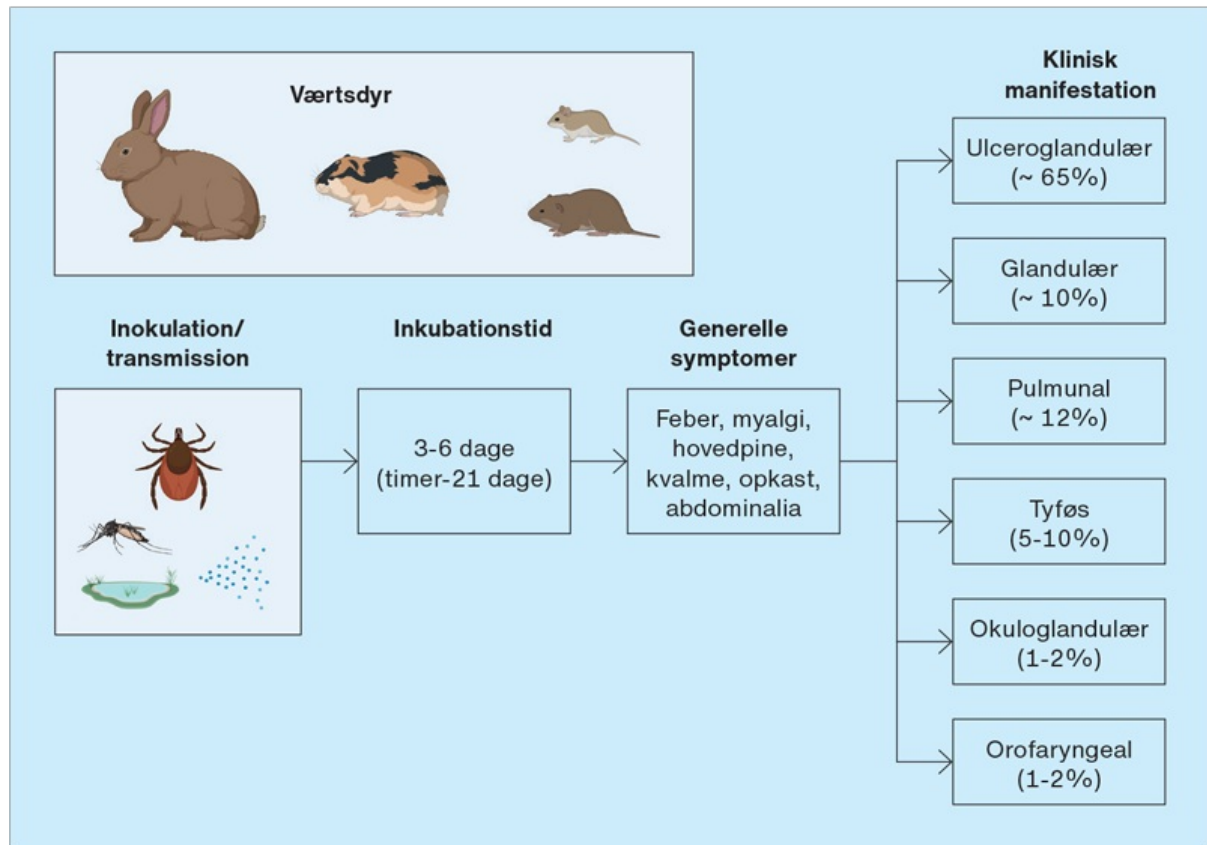
FIGUR 2 A. Klassisk ulceroglandulær tularæmi. **B.** Efter ulceration.



Ved luftbåren smitte manifesterer infektionen sig som nedre luftvejsinfektion. Ved smitte via indtagelse af forurenede vand ses typisk orofaryngeal infektion som orofaryngitis eller tyfoid infektion.

Inkubationstiden er typisk 3-6 dage, men kan variere fra få timer til 21 dage (**Figur 3**) [3].

FIGUR 3 Oversigt over forløbet af tularæmi med procentvis fordeling.



Fælles for alle kliniske manifestationer debuterer sygdommen med klassiske influenzasymptomer og evt. gastrointestinale symptomer. Hos nogle patienter kan de uspecifikke almene symptomer være aftaget, når patienten har sår og/eller glandelsvulst. De kliniske manifestationer kan overlappe.

Den ulceroglandulære form er hyppigst og udgør 60-75% af alle tilfælde globalt og i Skandinavien [3, 9]. Der ses et smertefuldt makulopapulært element, som bliver pustuløst, ulcererende og slutteligt nekrotisk. Størrelsen er typisk 0,5-3 cm i diameter og med voldformede rande. Efter opformering i dermis spreder bakterien sig lymfatisk med lokal, smertefuld lymfeknudesvulst, som kan abscedere evt. med spontan suppuration på trods af relevant antibiotika [2, 3, 4, 9, 11, 12].

I to tredjedele af tilfældene findes lymfadenopati på underekstremiteter, og de resterende tilfælde fordeles lige med en sjettedel på hhv. overekstremiteter og hals [9].

Glandulær form præsenterer sig som ovenfor, men uden hudelement. Smitte sker gennem defekt hudbarriere som f.eks. sår eller rifter [11].

Okuloglandulær tularæmi opstår ved direkte smitte gennem conjunctiva, typisk ved direkte sprøjt eller fingergrubning i øjnene. Der kan ses periorbitalt ødem, purulent konjunktivitis, konjunktivale sår, øjensmerter, tåreflåd og kemose. Periaurikulære eller cervikale lymfeknuder er typisk involverede, og komplikation i form af hornhindsår er beskrevet [11].

Orofaryngeal tularæmi opstår efter oral eksposition og har overhyppighed hos børn. Karakteristika er hals- eller synkesmerter med cervikal lymfadenitis eller abdominalia med diarré, kvalme og opkastning og mesenteriel lymfadenitis. I svære tilfælde kan forekomme ulcus og øvre gastrointestinal blødning [4, 11].

Pulmonal tularæmi udgør omkring 12% af alle tilfælde og opstår efter inhalation af aerosol indeholdende *F. tularensis* eller hæmatogent fra en primær ulceroglandulær infektion. Andelen med respiratoriske symptomer er op til 18% [9]. Symptomerne er tør hoste, åndenød og pleurale brystmerter. Alvorlige tilfælde kan resultere i lobær pneumoni, pleuraeffusion (13%), pleuritis og hilær lymfadenopati. Der kan ses granulomer, og tilstanden kan ligne tuberkulose. Omkring 10% har behov for intubation eller respiratorisk støtte. Pulmonal manifestation er sammen med tyføs sygdom forbundet med den højeste mortalitet på 30-60% ubehandlet og 2-4% på trods af behandling [4, 5, 13].

Tyføs tularæmi er en alvorlig manifestation og er karakteriseret ved mangel på kutan og lymfoid involvering. Præsentationen er præget af svært påvirket almen tilstand, højfebrilia, hovedpine, kvalme samt opkast med ledsagende spleno- og hepatomegali. Patienten kan være septisk. Der ses hyppigt bakteriæmi og få tilfælde af meningitis. Tilstanden er sjælden, med op til 7% af samtlige tilfælde i Sverige over 11 år [9].

Diagnostik

F. tularensis vokser bedst på berigede medier (f.eks. med cystein) og kan være vanskelig at dyrke. Sensitiviteten for dyrkning varierer og afhænger af prøvemateriale (podning, væv eller bloddyrkning). Matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight (MALDI-TOF)-massespektrometri udført på bakterieisolat identificerer *F. tularensis* korrekt. Ved mistanke om tularæmi anbefales specifik PCR på pus fra sår eller lymfeknude. Positivtatsraten for PCR synes at være højere i de to første uger efter symptomdebut [14, 15]. Klinisk mistanke og påvisning af *F. tularensis* ved dyrkning, PCR eller påvisning af specifikke antistoffer med en titer > 100 eller en firefold stigning over 2-3 uger er diagnostisk. Ved akut infektion fremkommer antistoffer efter 1-2 ugers sygdom, hvorfor et negativt antistofsvær i den akutte fase ikke kan udelukke tularæmi. Serologisk test skal gentages efter 2-3 uger med henblik på serokonvertering. *F. tularensis*-IgG-antistoffer persisterer i årevis efter overstået infektion [3, 5]. *F. tularensis* er laboratorieanmeldelsespligtig.

Laboratoriesikkerhed

Tularæmi er på verdensplan fortsat en af de hyppigste laboratorieerhvervede infektioner [16]. *F. tularensis* subsp. *tularensis* forårsager flest tilfælde af laboratoriesmitte. Opformeret materiale udgør en særlig risiko, og håndtering af kulturer finder derfor sted i et klasse II-sikkerhedskabinet, dvs. der arbejdes efter biosikkerhedsniveau 3 (BSL-3)-procedurer i et almindeligt BSL-2-laboratorium. For at dette kan implementeres, er det vigtigt, at det diagnostiske laboratorium adviseres, når prøver, hvor *F. tularensis*-infektion mistænkes, sendes til undersøgelse.

Bakterien klassificeres som potentiel bioterroragens og er af Center for Biosikring og Bioberedskab kontrolbelagt, dvs. at særlige sikkerhedsforanstaltninger er gældende, såfremt prøvemateriale eller isolater gemmes, efter at den diagnostiske undersøgelse er afsluttet.

Behandling

I Danmark anvendes højdosis, peroral ciprofloxacin 750 mg × 2 eller alternativt doxycyclin 100 mg × 2 i 14-21 dage. Andre virksomme antibiotika inkluderer øvrige fluorquinoloner, gentamicin, streptomycin og chloramphenicol [4]. *F. tularensis* er naturligt resistent over for betalactamantibiotika. Ineffektiv behandling er et hyppigt problem på baggrund af de mangeartede manifestationer og deraf talrige differentialdiagnoser (se Tabel 1). Mange patienter har et længere sygdomsforløb på trods af relevant behandling, og omkring en tredjedel genbehandles. Forsinkelse af relevant behandling øger morbiditet i form af længere symptomvarighed og øget behov for gentagen behandling [9].

TABEL 1 Seks sygdomspræsentationer ved tularæmi samt tilhørende symptomer og differentialdiagnoser.

Sygdom	Beskrivelse	Differentialdiagnoser
Ulceroglandulær sygdom	Almen utilpashed, feber, sår på huden, ofte underextremitet, med tilhørende regional lymfadenopati	Streptokok- eller stafylokokinficeret sår, cat-scratch disease, rickettsiose, toksoplasmose, syfilis, lymphogranuloma venereum, cytomegalovirus, mykobakterieinfektion, svampeinfektioner, herpes simplex-virusinfektion samt lymfom eller anden cancer
Glandulær sygdom	Almen utilpashed, feber Regional lymfadenopati Enkel eller flere involverede lymfeknuder Ikke synligt sår	Streptokok- eller stafylokokinficeret sår cat-scratch disease ^a , rickettsiose, toksoplasmose, syfilis, lymphogranuloma venereum, cytomegalovirus, mykobakterieinfektion, svampeinfektioner, herpes simplex-virusinfektion samt lymfom eller anden cancer
Okuloglandulær sygdom	Almen utilpashed, feber, sygdom med tilhørende konjunktival involvering Ofte stammer sygdommen fra sprøjt fra kontamineret materiale eller ved at der er gnedet i øjet med kontaminerede hænder Regional lymfadenopati	Almindelig viral eller bakteriel konjunktivitis
Orofaryngeal sygdom	Almen utilpashed, feber, øm hals, faryngitis/tonsillitis og regional lymfadenopati Smitte via kontamineret mad eller drikkevand Sjælden men opmærksomhed på grund af risiko ved biologisk terror	Streptokok gruppe A-faryngitis, mononukleose, adenovirus, difteritis og tuberkulose
Tyføs sygdom	Almen utilpashed, feber, ledsmerter, halssmerter, hoste, evt. mavesmerter og diarré Immunsupprimerede eller kronisk svækkede personer Primært i USA	<i>Salmonella</i> , <i>Legionella</i> -infektion, Q-feber, dissemineret mykobakteriel eller fungal infektion, rickettsiose, malaria og endokarditis
Pneumonisk sygdom	Almen utilpashed, feber, mediastinal lymfadenopati Multiple infiltrater og hilær lymfadenopati på røntgenundersøgelse af thorax <i>Primær</i> Direkte inhalation af organismen: jægere, landmænd eller laboratoriemedarbejdere <i>Sekundær</i> Hæmatogen spredning til lungerne	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , Q-feber, tuberkulose og andre former for pneumoni

a) *Bartonella henselae*-infektion.

Ved svær indlæggelseskrævende sygdom anbefales i.v.-gentamicin 5 mg/kg, som kan kombineres med ciprofloxacin. Behandling af alvorlige infektioner skal ske i samarbejde med infektionsmediciner.

Ved klinisk mistanke om glandelsvulst med abscesdannelse anbefales ultralydskanning for evt. indikation for drænage. Abscederende lymfeknuder ses hos ca. 30% og bør incideres og dræneres under isolationsforanstaltninger.

Forebyggelse

Tularæmi forebygges bedst ved at undgå eksponering. Flåtbid og myggestik undgås ved brug af lange ærmer og bukser samt brug af myggebalsam. Flåter skal fjernes hurtigst muligt, men overførsel af *F. tularensis* sker næsten momentant efter flåtbid.

Jægere bør bruge handsker og briller ved håndtering af vildt. Vildtkød skal gennemsteges, og man bør undgå unødigt kontakt med ådsler samt at drikke ukogt overfladevand.

Indlagte patienter kræver ikke isolation, men højrisikoprocedurer som ved incision af absces skal foregå under dråbeisolationsforanstaltninger.

Der findes ingen vaccine mod *F. tularensis*.

Konklusion

Tularæmi er en sjælden, zoonotisk, bakteriel infektion i Danmark med stigende incidens på 14-25 tilfælde årligt. Det kliniske billede kan være mangeartet, det kan overlappe, og det afhænger af transmissionsvejen. Smitte i Danmark forekommer primært ved flåtbid. Der bør opstå mistanke om tularæmi ved flåtbid og glandelsvulst, evt. med nekrotisk sår, eller uafklaret infektion med relevant eksponering. Behandlingen er ciprofloxacin eller alternativt doxycyclin i 14-21 dage. Risikoen for komplikationer reduceres, jo hurtigere patienterne kommer i relevant behandling. Det er derfor fordelagtigt at have kendskab til sygdommen i Danmark.

Korrespondance Christoffer Ellegård Christensen. E-mail: christoffer.e.christensen@gmail.com

*) Delt førsteforfatterskab.

**) Delt sidsteforfatterskab

Antaget 21. februar 2025.

Publiceret på ugeskriftet.dk 19. maj 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V11240819

doi 10.61409/V11240819

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Tularaemia

Tularaemia is a rare, zoonotic, vector-borne bacterial infection caused by *Francisella tularensis*, a Gram-negative coccobacillus. Rodents serve as hosts and reservoirs. A significant rise in incidence has been noticed, yet public awareness remains low, as argued in this review. Tick-borne infection is the most common route of transmission in Denmark and usually presents with a necrotic wound and regional adenopathy. Infections can be prolonged and severe. Tularaemia is often mistaken for other infections due to its multifaceted clinical manifestations. Appropriate therapy is ciprofloxacin, alternatively doxycycline.

REFERENCER

1. Appelt S, Faber M, Köppen K et al. *Francisella tularensis* subspecies holarctica and tularemia in Germany. *Microorganisms*. 2020;8(9):1448. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091448>
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, 2000:227, 2759-73.e4.
3. Nigrovic LE, Wingerter SL. Tularemia. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(3):489, ix. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.004>
4. Nelson CA, Winberg J, Bostic TD et al. Systematic review: clinical features, antimicrobial treatment, and outcomes of human tularemia, 1993-2023. *Clin Infect Dis*. 2024;78(suppl 1):S15-S28. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad736>
5. Statens Serum Institut. Tularæmi. EPI-NYT. Uge 7/8 2013. www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2013/uge-7-8---2013 (feb 2025)
6. Statens Serum Institut. Tularæmi (harepest). Statens Serum Institut, 2025. www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/t/tularaemi (feb 2025)
7. European Center of Disease prevention and Control. Tularaemia. Annual Epidemiological Report for 2019, European Centre for Disease Prevention and Control, 2021. www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-tularaemia-2019.pdf

(feb 2025)

8. Haulrig MB, Mathiasen G, Nielsen RM et al. Two cases of tick-borne transmitted tularemia on Southern Zealand, Denmark. *APMIS*. 2020;128(1):61-64. <https://doi.org/10.1111/apm.13008>
9. Plymoth M, Lundqvist R, Nystedt A et al. Targeting tularemia: clinical, laboratory, and treatment outcomes from an 11-year retrospective observational cohort in Northern Sweden. *Clin Infect Dis*. 2024;78(5):1222-1231. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae098>.
10. Degabriel M, Valeva S, Boisset S, Henry T. Pathogenicity and virulence of *Francisella tularensis*. *Virulence*. 2023;14(1):2274638. <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2274638>
11. Ulu-Kilic A, Doganay M. An overview: tularemia and travel medicine. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12(6 pt A):609-16. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2014.10.007>
12. Weber IB, Turabelidze G, Patrick S et al. Clinical recognition and management of tularemia in Missouri: a retrospective records review of 121 cases. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1283-90. <https://doi.org/10.1093/cid/cis706>
13. Wu HJ, Bostic TD, Horiuchi K et al. Tularemia clinical manifestations, antimicrobial treatment, and outcomes: an analysis of US Surveillance Data, 2006-2021. *Clin Infect Dis*. 2024;78(suppl 1):S29-S37. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad689>
14. Johansson A, Berglund L, Eriksson U et al. Comparative analysis of PCR versus culture for diagnosis of ulceroglandular tularemia. *J Clin Microbiol*. 2000;38(1):22-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.1.22-26.2000>
15. Eliasson H, Sjöstedt A, Bäck E. Clinical use of a diagnostic PCR for *Francisella tularensis* in patients with suspected ulceroglandular tularaemia. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(11-12):833-7. <https://doi.org/10.1080/00365540500400951>
16. Wurtz N, Papa A, Hukic M et al. Survey of laboratory-acquired infections around the world in biosafety level 3 and 4 laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(8):1247-58. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2657-1>