

Information kring tularemediagnostik

Sedan i slutet av juli har det skett en stor ökning av antalet fall av tularemi (harpest), orsakad av bakterien *Francisella tularensis*, i ett flertal regioner, ffa i Dalarna, Gävleborg och Närke, men relativt många fall har även diagnosticerats på andra håll i landet. På grund av den stora mängden prover som vi erhåller samt de många frågor som ställs, publicerar vi nedanstående.

Hur lång tid tar analysen?

PCR: Sårprover som anländer innan klockan 9.00 analyseras samma dag, dock ej helgdag, och ett positivt svar telefonbesvaras samma eftermiddag. Prover som inkommer efter klockan 9.00, analyseras nästa dag.

Odling: Bakterien är långsamväxande, varför ett svar tidigast skickas ut efter 4-5 dagar efter provets ankomst till laboratoriet. Total odlingstid 7 dagar.

Serologi: Analys utförs normalt tisdagar och torsdagar. Detta innebär att svar på serologisk analys vanligen erhålls inom 3 dagar från det att provet ankommit till laboratoriet. Under utbrott så utförs analysen dagligen.

Odling eller PCR analys

Laboratoriet rekommenderar PCR analys framför odling då PCR analysen är betydligt snabbare liksom svarstiden (se ovan). Provtagningsmaterial för sårodling (tex kolad pinne, eller **ESwab**) fungerar för tularemi odling och tularemi-PCR vid ulceroglandulär tularemi.

Odling

Under pågående epidemi kan laboratoriet ej bistå med konventionella odlingar för påvisande av andra sårpatogener, t.ex. *S. aureus*, betahemolytiska streptokocker etc, från prov med tularemi frågeställning. Laboratoriet rekommenderar därför att utodling utförs lokalt enligt gängse rutin, men att plattorna försluts och förvaras i kyla. Provpinnen kan därefter stoppas tillbaka i transportröret och skickas till referenslaboratorium för utförande av PCR analys. Plattorna på det lokala laboratoriet inkuberas först om PCR analysen inte påvisar *F. tularensis*.

Serologisk analys

Analysen rekommenderas i de fall PCR analys och/eller odling förväntas ge negativt svar eller representativt prov inte kan erhållas. I fall då serologiskt prov tas tidigt i infektionsförloppet

(inom 1 vecka efter exposition) kan analysen vara negativ, då antikropps nivåerna är under detektionsnivån. Uppföljande serologisk undersökning (konvalescensprov) rekommenderas 2-4 veckor efter första provet.

Blododling

F. tularensis växer sällan fram före dygn 4 i en blododlingsflaska. En blododlingsflaska som blir positiv före dygn 4 kan handläggas lokalt med normala säkerhetsföreskrifter för blododling.

Om gramfärgning eller annan teknik inger misstanke om växt av *F. tularensis* eller om en blododlingsflaska med misstanke om tularemi larmar efter tre dygns inkubation, skickas odlingsflaskan till referenslaboratorium för identifiering. Vi rekommenderar att blododlingsflaskor inkuberas under totalt 10 dygn vid tularemimistanke.

Flaskor som skickas inkuberas 10 dygn vid laboratoriet i Umeå. Utodling sker vid ankomst, dag 5 och dag 10. Om växt konstateras vid något av dessa tillfällen, så utförs identifiering av *F. tularensis* och för andra bakteriearter art- och resistens-bestämning.

Anaerob blododling: Det kan inte uteslutas att *F. tularensis* kan växa fram i anaerob blododlingsflaska varför den hanteras på samma sätt som beskrivs ovan.

Resistensbestämning av *Francisella tularensis*

F. tularensis isolat har inte uppvisat resistens mot ciprofloxacin eller doxycyklin. Resistensbestämning utförs därför inte.

Urinodling

Sällan indikation för denna analys. Vid misstanke om UVI kan provet tas om hand lokalt, då *F. tularensis* ej förväntas växa fram inom 2 dygn på CLED platta.

NPH prov

Det finns ingen indikation för NPH odling vid ulceroglandulär tularemi. Om NPH prov med tularemimistanke erhålls, kommer det att handläggas som övriga pinnprov.

Respiratorisk tularemi

Vid respiratorisk tularemi rekommenderas sputumprov eller BAL

Typning på subspecies nivå av *Francisella tularensis*

I Umeå görs inte detta. FOHM kan göra detta på begäran.

I Europa har enbart isolat som tillhör subspecies *holarctica* identifierats i naturen. I Nordamerika förekommer också subspecies *tularensis* och dessa isolat har en högre virulens än den europeiska varianten. Respiratorisk tularemi orsakad av subspecies *tularensis* är en infektion med potentiellt dödligt förlopp, vilket däremot inte är fallet med infektion orsakad av subspecies *holarctica*.

Hur ska misstänkt laboratoriesmitta handläggas?

Rekommendationer har publicerats av CDC, vilka vi ser även är tillämpliga för svenska förhållanden. En sammanfattning av dessa följer nedan

(<https://www.cdc.gov/tularemia/laboratoryexposure/index.html>)

Francisella tularensis är smittsam när den är framodlad på platta eller i flytande medium. Laboratorie-förvärvade infektioner har dokumenterats. Även hantering av preanalytiska prover innehållande bakterien kan innebära en viss, om än låg, smittrisk. Isolering av *F. tularensis* från kliniska prover, speciellt om det inte förväntas, kan skapa oro bland laboratoriepersonal.

De två sätten att handlägga en exposition är "Fever watch" eller antibiotikaproylax. Oavsett tillvägagångssätt rekommenderas att laboratoriet etablerar ett samarbete med infektionsklinik, där misstänkta laboratorie-expositioner hanteras och journalförs. I samband med besöket så tas ett serumprov för tidig serologisk analys. Vid Fever watch ska personen regelbundet kontrollera sin temperatur med instruktioner att omedelbart kontakta infektionsklinik om de utvecklar feber, >38,5°C, eller om vederbörande uppvisar symtom som är förenliga med tularemi och uppge att det finns en misstanke om tularemi pga laboratorieexposition.

Det finns inga fastställda kriterier för att bestämma hur en enskild incidens ska handläggas. Faktorer som påverkar fortsatt handläggning är följande:

Exponeringens art - Personal som rapporterar att man hanterat utodlat material på platta på en arbetsbänk eller genomfört procedurer som kan generera aerosoler har en större smittrisk än de som arbetat med organismen i en mikrobiologisk säkerhetsbänk klass II eller hanterat ett preanalytiskt prov.

Inkubationsperiod - Den typiska inkubationsperioden för tularemi är 3-7 dagar. Om denna period har passerat när organismen identifieras så är risken för infektion mycket låg. Om mer än 14 dagar passerat efter exposition så kan risken avskrivas.

Nivå av oro - Vissa laboratoriearbetare kan vara mycket oroliga för att ha smittats, medan andra kan vara mer bekymrade över att ta onödigt mediciner. Viktigt att i samband med detta informera om att person-person smitta inte förekommer.

Profylax – Doxycyklin, 100 mg x 2 x 14 dagar rekommenderas för vuxna och är godkänt som profylax av FDA.

Ciprofloxacin, 500 mg x 2 är inte FDA-godkänt men sannolikt ett effektivt alternativ för patienter som inte kan ta doxycyklin.

Tularemvaccin. Ett levande vaccin finns och ger ett gott skydd mot laboratorieöverförd smitta, men vaccinet är inte licensierat och kan därför inte ges till allmänheten.

NUS:

Aktuellt

<https://www.regionvasterbotten.se/for-varldgivarer/behandlingsstod-och-vardriftlinjer/laboratoriemedicin/klinisk-mikrobiologi/aktuellt-hos-oss>

Provtagning

PCR/Odling

<https://webappl.vll.se/App/Novo/QNprod.nsf/1/6DB8FC9A6794CB4FC125845F00449B19?OpenDocument>

Serologi

<https://webappl.vll.se/App/Novo/QNprod.nsf/1/55E870F5625FB934C125844A00327D34?OpenDocument>

Statistik

<https://www.regionvasterbotten.se/VLL/Filer/Vecka%2034%202019.pdf>