

JC 19.11.12

Bartonella henselae Prevalence in Domestic Cats in California: Risk Factors and Association between Bacteremia and Antibody Titers

BRUNO B. CHOMEL,^{1*} RACHEL C. ABBOTT,¹ RICKIE W. KASTEN,¹ KIM A. FLOYD-HAWKINS,²

PHILIP H. KASS,¹ CAROL A. GLASER,³ NIELS C. PEDERSEN,² AND JANE E. KOEHLER⁴

Department of Population Health and Reproduction,¹ and Department of Medicine and Epidemiology,² School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, California 95616, and Departments of Epidemiology

and Biostatistics and Pediatrics,³ and Division of Infectious Diseases, Department of Medicine,⁴

School of Medicine, University of California, San Francisco, California 94143-1204

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Sept. 1995

Hintergrund

- Cat scratch disease (CSD) wurde erstmalig in Frankreich von Debrè et al. 1950 beschrieben, damals noch mit unklarem Erreger, dieser wurde erst 1992 diagnostiziert.
- *Bartonella henselae* (B.h.) wurde/wird mit bazillärer Angiomatose (BA) in immuninkompetenten Patienten, mit bazillärer Peliose (BP) und rez. Bakteriämien und Endokarditis, sowie mit CSD assoziiert.
- Das häufigste dieser Syndrome in den USA ist die CSD, eine persistierende, nekrotisierende Entzündung der Lymphknoten in immunkompetenten Menschen. Nach Jackson et al. gab es 24'000 Fälle von CSD in Menschen 1992, wovon 2000 hospitalisiert wurden.
- Kontakt mit Katzen war eines der Kriterien, welche bei der Diagnose der Erkrankung benutzt wurde; die Rolle der Katze als Vektor oder Reservoir war nicht klar.
- Zwei epidemiologische Studien, eine über Risikofaktoren assoziiert mit BA und die andere über Risikofaktoren assoziiert mit CSD zeigten einen statistischen Zusammenhang zwischen traumatischen Kontakt mit Katzen und der Entwicklung von BA oder CSD.
- Tappero et al. zeigten in ihrer Studie dass Menschen, welche von Katzen gekratzt oder gebissen wurden fast 4 -mal häufiger eine BA oder eine BP entwickelten.
- Zangwil et al. zeigten in ihrer Studie in Connecticut, dass Patienten mit CSD 15 -mal mehr Katzenbesitzer waren, 27 -mal häufiger von einer jungen Katze gebissen wurden und 29 -mal mehr mindestens eine junge Katze mit Flöhen hatten.
- Die Isolation von B.h. aus dem Blut von natürlich - infizierten Katzen und der Nachweis, dass Katzen während mehreren Monaten bakteriäm bleiben, lässt darauf schliessen, dass Katzen eine grosse Rolle als Reservoir für B.h. spielen.
- Eine serologische und epidemiologische Studie von aufbewahrtm Katzenserum, gesammelt zwischen 1980 bis 1985 in Baltimore, zeigte eine B.h. AK - Prävalenz von 14,7% (87 von 592). Die Prävalenz von B.h. - AK stieg signifikant mit dem Alter der Katze und dem Gewicht und war ausserdem assoziiert mit einer Seropositivität von Toxoplasma gondii.

Studienziele

- Bestimmung der Risikofaktoren assoziiert mit einer B.h. Bakteriämie und einer Seropositivität, aus Proben von Katzen von verschiedenen Orten (ausgesetzte Katzen, Klinikkatzen, streunende Katzen, Hauskatzen) in Nord-Kalifornien.
- Bestimmung des Zusammenhanges zwischen dem B.h. AK-Titer und dem Grad (Level) der Bakteriämie in infizierten Katzen.
-> mit dem Ziel, den Zusammenhang zwischen Bakteriämie und AK - Prävalenz aufzuzeigen, Festlegung einer diagnostischen, um infektions-freie Katzen als Haustiere zu selektionieren, insbesondere für immuninkompetente Menschen.

Methoden

Tiere

- 205 Katzen aus Nord-Kalifornien, Einschluss von Juni 1992 – September 1994.

- 4 verschiedenen Gruppen: 1) Davis pet group (68), 2) San Francisco pet cat group (44), 3) Davis impounded cat group (49) und 4) Sacramento former stray group (44). **Table 1.**

- Alle Katzen wurden von Tierärzten zum Zeitpunkt der Blutentnahme klinisch untersucht.

- Insgesamt wurden 2,5 ml Blut aus der V. jugularis oder der V. saphena entnommen

- 1,5 ml Blut wurde in einer pädiatrischen Zentrifugentube gesammelt zur Isolation von B.h., ausserdem wurde Blut in einem separaten Serumröhrchen für serologische Tests gesammelt.

- Für die Davis und San Francisco pet cat groups und die Sacramento former stray cat group füllten die Besitzer Fragebögen aus bezüglich Alter, Geschlecht, Ernährung, Umgebung, Zeitdauer des Besitzes, wo die Katze herkommt, in welchem Alter sie aufgenommen wurde, Flohbefall, sowie andere

Katzen und/oder Hunde im gleichen Haushalt. Für die Davis impounded cat group wurden nur limitierte Daten gesammelt bezüglich Alter, Geschlecht und Flohbefall.

- Von allen beschlagnahmten Katzen (diejenigen der impounded groups) wurde angenommen, dass sie draussen lebende oder streunende Katzen waren.

- Die Fragebögen und das Protokoll zu den Blutentnahmen wurden revidiert und akzeptiert von der University of California, Davis, Animal Care and Use Comitee.

Analysen

Blutkulturen: Ansetzen, tägliche Kontrolle, Aufzeichnung der colony forming units /Mililiter Blut.

Isolation und Identifikation von B.h. aus dem Katzenblut: Phänotyp, Bestätigung mittels PCR.

DNA Extraction: Zur Amplifikation genutzt.

PCR Analyse: Probe und Kontrolle (aus einer natürlich - infizierten Katze) wurden verglichen.

Indirekter B.h. Immunofluoreszenz AK-Test: Die Intensität der Bakterien-spezifischen Fluoreszenz wurde in einem Scoringssystem von 1-4 festgelegt; ein Fluoreszenzscore \geq 2 bei einer Dilution von 1:64 war positiv. Doppel-verblindete Beurteilung bei positivem Resultat.

Andere serologische Tests: Felines Immunodefizienzvirus - AK (FIV) sowie Felines Leukämievirus – AG (FeLV).

Statistik: Für univariate Analysen wurden nichtparametrisches Tests (chi-Square, Fischer`s exact test) verwendet, um die Assoziation zwischen positiven Kulturen und mutmasslichen Faktoren (Alter, Geschlecht, Herkunft, Flohbefall) aufzuzeigen. Das gleiche wurde für die Seropositivität und die genannten Faktoren durchgeführt. Desweiteren wurde der Mantel-Cox Test (logrank Test), sowie multivariante logistic-binominal regression Tests durchgeführt. Software: Epi Info und EGRET.

Resultate

Beschreibung der Katzenpopulation

- Von den 205 Katzen waren 56,6 % weiblich, 61% waren geimpft oder kastriert.
- Das Alter variierte von 4 Monaten bis 20 Jahre (mean 4,5 Jahre). 151 Katzen (73,7%) waren $>$ 1 Jahr alt. Hauskatzen (mean 5,97 Jahre) waren älter als ausgesetzte Katzen (mean 2,7 Jahre), weil Katzen $<$ 1 Jahr 13,4 % der Hauskatzen ausmachten und 42% der ausgesetzten Katzen.
- Bei 21 Katzen waren die Krallen entfernt worden.
- 63% der 205 Katzen und 82,7 % von den 156 Katzen mit Besitzern lebten meistens oder komplett drinnen zum Zeitpunkt der Studie, aber $>$ 50 % der Katzen lebte draussen vor Adoption.
- 82% der Katzen lebten in einer urbanen Gegend.
- $>$ 3/4 der Katzen (160 von 205) waren zu einem Zeitpunkt ihres Lebens streunende Katzen.
- Von den 156 Katzen mit Besitzern, waren 106 Katzen (68%) schon über 1 Jahr bei ihrem Besitzer, 36 Katzen 6 Monate oder weniger zum Zeitpunkt der Studie.
- 80% (125 von 156) der Katzen mit Besitzern lebten in einem Haushalt mit anderen Tieren, meistens mit anderen Katzen.
- 96% (141 von 205) der Katzen waren mit Flöhen befallen zum Zeitpunkt der Blutentnahme.
- 5% (10 Katzen) waren assoziiert mit einem menschlichen Fall von CSD oder BA.

Bakteriologische und serologische Daten

- Isolation von B.h. im Blut von 81 (39,5%) der 205 Katzen. Bestätigung mittels PCR. **Table 1.**
- Die Prävalenz der Bakteriämie reichte von 4,4% in der Davis pet cat group bis zu 70,4% in der Sacramento former stray cat group.
- Die Anzahl der CFU variierte von 8 bis über 4000 CFU/ml.
- 42 Katzen (52%) zeigten einen Bakterienlevel \geq 1000 CFU/ml.
- 76% (32 von 42) wurden als ehemalige oder immer noch streunende Katzen beschrieben.
- 90,5% (38 von 42) waren mit Flöhen befallen.
- 50% dieser Katzen (21 von 42) waren weniger als 1 Jahr alt.
- Die Prävalenz einer Bakteriämie war höher bei Katzen $<$ 1 Jahr als bei Katzen $>$ 1 Jahr. **Table 2.**
- 161 Katzen (81%) wurden positiv auf B.h. - AK mittels Immunofluoreszenz getestet.
- 77 Katzen (37,5%) waren bakteriäm und hatten B.h. - AK.
- 89 Katzen (43,4%) hatten B.h.- AK und waren nicht bakteriäm und 4 Katzen (2%) waren bakteriäm und hatten keine B.h.- AK.
- Die restlichen 35 Katzen waren bakteriologisch und serologisch negativ.
- AK -Titer waren signifikant höher in bakteriämen Katzen als in nicht-bakteriämen.
- Katzen $<$ 1 Jahr hatten eine höhere AK - Prävalenz als Katzen \geq 1 Jahr. **Table 2.**
- 19 Katzen (9,3%) waren positiv für das FeLV - AG, 60 Katzen (29,3%) hatten AK gegen FIV und 6 Katzen (2,9%) hatten AG und AK. 7 Katzen (3,4%) hatten AK gegen T. gondii.

- Von den 10 Katzen, welche zu Menschen mit einer CSD oder einer BA gehörten, waren 7 bakteriäm.

Univariate analysis

- Katzen die draussen leben, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Bakteriämie als Hauskatzen, aber diese Assoziation war nicht statistisch signifikant.
- Junge Katzen < 1 Jahr hatten häufiger eine Bakteriämie als ältere Katzen.
- Unter den bakteriäm Katzen hatten die jungen Katzen 1,7 –mal häufiger eine Bakteriämie > 1000 CFU/ml.
- Bakteriäm Katzen waren häufiger mit Flöhen befallen.
- Flohbefall war kein Risikofaktor, welcher assoziiert war mit einer Seropositivität mit B.h. Aber: je höher der AK-Titer, umso eher waren die Katzen mit Flöhen befallen ($p = 0.002$).
- Das Alter zum Zeitpunkt des Erwerbens der Katze, oder ob sie früher eine streunende Katze war, waren nicht assoziiert mit einer B.h. Bakteriämie oder einer Seropositivität.
- Die Präsenz von FIV - AK oder FeLV - AG war nicht assoziiert mit einer Bakteriämie oder Seropositivität mit B.h.
- Alte Katzen > 1 Jahr waren häufiger seropositiv für FIV, wohingegen junge Katzen < 1 Jahr häufiger seropositiv für B.h. waren.
- Es bestand keine Korrelation zwischen der Prävalenz der AK von B.h. und *T. gondii*.
- Von den bakteriäm Katzen waren 95% (77 von 81) serologisch positiv, aber von den nicht-bakteriäm Katzen waren nur 28,2 % serologisch negativ.
- 3 von 4 seronegativen, aber bakteriäm Katzen waren ältere Katzen mit einem tiefen Level von Bakterien. Eine dieser 3 Katzen hatte ausserdem FIV - AK. Die 4. Katze war 6 Monate alt mit einem hohen Level an Bakterien (>/gleich 4000 CFU/ml). Kein follow-up bei diesen Katzen.
- Bei den seropositiven Katzen waren weniger als 50% (77 von 166) bakteriäm, 89,7% der seronegativen Katzen waren nicht bakteriäm.
- Es bestand keine Korrelation zwischen serologischen Titern und Bakteriämie-Levels **Fig. 1.**, aber Katzen mit einem AK - Titer >/gleich 1: 512 hatten häufiger eine Bakteriämie.

Logistic regression

- Die Resultate lassen vermuten, dass Alter, das Leben im Freien, sowie Seropositivität Risikofaktoren waren, welche signifikant mit einer Bakteriämie assoziiert waren.
- Katzen >/gleich 1 Jahr waren seltener bakteriäm, hatten B.h. AK oder waren seropositiv als Katzen < 1 Jahr.
- Je höher der AK - Titer, umso häufiger waren die Katzen bakteriäm.
- Hauskatzen hatten weniger eine Bakteriämie, aber der Wohnort war nicht assoziiert mit der Präsenz oder Absenz von B.h. AK.
- Katzen mit FIV - AK hatten seltener eine Bakteriämie als Katzen, welche FIV - AK negativ waren.
- Katzen, welche mit Flöhen befallen waren hatten ein höheres Risiko für eine Bakteriämie, aber diese Assoziation war nicht statistisch signifikant.
- Faktoren wie Geschlecht, Dauer des Besitztums, Alter bei Aufnahme, FeLV - AG, waren nicht signifikant assoziiert mit B.h. Bakteriämie oder Seropositivität.
- Multivariate logistic regression, durchgeführt, um unabhängige Risikofaktoren festzulegen, zeigte an, dass Katzen >/gleich 1 Jahr weniger häufig bakteriäm oder seropositiv waren als Katzen < 1 Jahr und dass Hauskatzen weniger bakteriäm waren. **Table 3.** -> je höher der AK Titer, um umso eher waren die Katzen bakteriäm.

Diskussion

- Katzen wurden als hauptsächliches Reservoir für B.h. identifiziert.
- Bakteriämie ist häufiger bei Katzen < 1 Jahr; -> Infektion im 1 Lebensjahr. Die Dauer der Bakteriämie betrug einige Wochen, bis einige Monate, mit einer Fluktuation im Level der Bakteriämie bis zu 100-fach mit zum Teil negativen Kulturen dazwischen, aber die Dauer und der Verlauf der felines B.h. Infektion verbleiben unklar.
- Flohbefall war häufiger in bakteriäm Katzen. Die Assoziation war sogar stärker, wenn nur die Hauskatzen ausgewertet wurden. Je höher der AK-Titer, umso eher waren die Katzen mit Flöhen befallen. Weil der Flohbefall bei den Studienkatzen sehr häufig war (90% der bakteriäm Katzen und 69% von allen Katzen), konnte keine Assoziation zwischen Flohbefall und B.h. Bakteriämie mittels multivariate analysis hergestellt werden. Nichtsdestotrotz suggerieren die Daten eine grosse Rolle dieses arthropoden Vektors in der Rolle der Transmission von B.h. unter Katzen.
- Eine serologische Studie, durchgeführt bei Hauskatzen in ganz Nord - Amerika zeigte eine höhere Seroprävalenz von B.h. in den Hauskatzenpopulationen aus warmen, feuchten Klimas als bei

Katzen aus kalten, trockenen Klimata. Diese Daten unterstützen die These, dass Flöhe in der Transmission von B.h. involviert sind, weil diese mehr in wärmeren Klimata vorkommen.

- Köhler et al. konnten B.h. DNA mittels PCR aus einem Floh isolieren, sowie den Nachweis von lebenden Organismen in Flöhen von bakteriämischen Katzen zeigen.
- 5 % (4 von 81) der bakteriämischen Katzen hatten keine B.h. - AK. Da es eine cross-sectional Studie war, konnten die Katzen nicht erneut getestet werden. Möglich ist eine frühe Phase der Infektion mit noch fehlender Bildung von AK. 1 der anderen 3 Katzen hatte whs. einen Immundefekt, assoziiert mit der FIV Infektion, aber für die 2 anderen Katzen mit einer Bakteriämie, aber fehlenden AK, bleibt es unklar.
- Es gab keine lineare Relation zwischen AK - Titer und dem Level der Bakteriämie, trotzdem erscheint die Titration sinnvoll, da bei einem Titer \geq 1: 512 die Katzen häufiger bakteriämisch waren.
- Es bestand keine Korrelation zwischen B.h. AK und T. gondii AK, auch wenn in einer früheren Studie diese aufgezeigt wurde. Dieser Unterschied könnte erklärt werden durch die niedrige Prävalenz von T. gondii in der Katzenpopulation dieser Studie.
- FIV und B.h. Infektion treten häufiger bei Katzen auf, die draussen leben.
- FIV - AK wurden häufiger in alten Katzen gefunden, in einem Alter, wo AK für B.h. weniger prävalent sind.
- Das Entfernen der Krallen konnte nicht als Schutzfaktor gegen eine Infektion etabliert werden.
- Auf der Basis dieser Daten, sowie Daten aus vorhergehenden Studien, empfehlen die Autoren immunkompromittierten Tierliebhabern sich eine alte Hauskatze mit bekannter Herkunft zuzulegen. Junge und streunende Katzen sollten nicht angeschafft werden. Ausserdem sollten Floh-bändigende Massnahmen durchgeführt werden.
- Die Resultate dieser Studie zeigen die grosse Verteilung von B.h. (in Nord Kalifornien), vor allem in jungen, floh-befallenen Katzen, die draussen leben.

+/-

- Die Kultur von Blutproben bleibt immer noch die einzige Technik um bakteriämische Katzen zu identifizieren; aber die Kultur ist schwierig und die Katzen können nur passager bakteriämisch sein, sodass der Test nur limitiert nützlich ist um eine mögliche zukünftige Infektion für den Halter auszuschliessen.
- Vielleicht ist die Information, dass man keine B.h. AK nachweisen konnte wichtig für die Prädiktive Aussage bezüglich einer Bakteriämie; insbesondere für Immunkompromitierte.
- Es müssen experimentelle Studien bezüglich der Dauer und dem Verlauf der B.h. Infektion durchgeführt werden.
- Ausserdem braucht es weitere Studien, um die Übertragung/Übertragungsform von Katze zu Katze und von Katze zu Mensch zu verstehen, um weitere B.h. Infektionen zu verhindern.
- Ein serologisches Screening für B.h. AK ist whs. nicht hilfreich um bakteriämische Katzen zu identifizieren, aber das Fehlen von B.h.-AK hatte eine hohe Prädiktivität bezüglich einer Absenz einer Bakteriämie.