

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Das Risiko der Übertragung von multiresistenten Bakterien
zwischen Haustier und Mensch: Eine Untersuchung mittels
systematischer Literaturrecherche und Meta-Analyse

The risk of transmission of multidrug-resistant bacteria
between domestic animals and humans: a systematic
literature review and meta-analysis

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carolin Hackmann

aus Rathenow

Datum der Promotion: 25. November 2022

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	1
1.1 Abstract Deutsch	1
1.2 Abstract Englisch	2
2. Einleitung	3
3. Methodik	4
3.1 Studienauswahl und Datenextraktion	4
3.2 Statistische Auswertung	6
4. Ergebnisse	7
4.1 Thema 1: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit MRSA	7
4.2 Thema 2: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit 3GCRE/CRE	9
4.3 Thema 3: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit VRE	13
5. Diskussion	14
5.1 Thema 1: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit MRSA	14
5.2 Thema 2: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit 3GCRE/CRE	16
5.3 Thema 3: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit VRE	18
5.4 Fazit	19
6. Literaturverzeichnis	21
7. Eidesstattliche Versicherung	29
8. Anteilserklärung	30
9. Auszug aus der Journal Summary List	31
10. Publikation – Pet husbandry as a risk factor for colonization or infection with MDR organisms: a systematic meta-analysis	32
11. Lebenslauf	46
12. Publikationsliste	48
13. Danksagung	49

1. Abstract

1.1 Abstract Deutsch

Hintergrund: Multiresistente Erreger (MRE) stellen ein relevantes Gesundheitsrisiko für Patienten dar. Obwohl das Halten von Haustieren in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet ist und Besitzer*innen und Haustiere häufig in engem Kontakt stehen, ist noch unklar, ob der Besitz von Haustieren als Risikofaktor für eine Kolonisation mit MREs bei Aufnahme im Krankenhaus berücksichtigt werden sollte.

Methodik: Es wurden drei separate systematische Literaturrecherchen und Meta-Analysen anhand der Vorgaben der PRISMA-Richtlinien durchgeführt. Der Kontakt zu Haustieren wurde als Risikofaktor für den Erwerb von MRSA, VRE und multiresistenten Gram-Negativen (hier: 3. Generation-Cephalosporin-resistente Enterobakterien (3GCRE) und Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE)) analysiert.

Ergebnisse: Es wurde ein erhöhtes Risiko für eine MRSA-Kolonisation bei Hundebesitzer*innen festgestellt (Relatives Risiko (RR) 2,28, 95 % CI 1,47-3,56). Die Meta-Analyse ergab kein signifikant erhöhtes Risiko für eine Besiedlung mit 3GCRE bei Besitzer*innen verschiedener Haustierarten im Vergleich zu Nicht-Haustierbesitzer*innen (RR 1,18, 95 % CI 0,83-1,68 bei Berücksichtigung aller Haustiere, RR 0,88, 95 % CI 0,56-1,40 bei Hunden, RR 1,16, 95 % CI 0,58-2,34 bei Katzen, RR 1,34, 95 % CI 0,43-4,18 bei Nagern, RR 0,91, 95 % CI 0,38-2,18 bei Vögeln, und RR 2,34, 95 % CI 0,33-16,63 bei Eidechsen/Fröschen). Für die Auswertung des Risikos einer VRE Besiedlung lagen nicht genügend Daten vor, um eine Meta-Analyse durchzuführen.

Fazit: Die vorliegende Arbeit deutet darauf hin, dass der Kontakt zu Haustieren einen Risikofaktor für eine Besiedlung mit MRSA, jedoch nicht mit 3GCRE/CRE darstellen kann. Die Auswertung der zugrundeliegenden Literatur deutet auf eine mögliche Rolle von Haustieren als Vektoren für die Übertragung von MRE zwischen Nutztieren und Menschen dar, sowie als Reservoir für MREs. Haustiere könnten somit die Übertragung und Reinfektion von Menschen mit MREs begünstigen.

1.2 Abstract English

Background: Today, pet animals are an inherent part of many peoples lives and the contact between pets and humans is usually close. Colonization or infection with multidrug resistant organisms (MDROs) can affect both humans and animals. Although they pose a relevant risk for patients in healthcare, it is still unclear whether pet ownership should be considered as a risk factor for MDRO acquisition prior to hospitalization.

Methods: According to the PRISMA guidelines, we performed three meta-analyses. We assessed the contact to pet animals as a risk factor for the acquisition of MRSA, VRE and MDR Gram-negatives. The MDR-Gram-negatives comprise third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales (3GCRE) and carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE).

Results: For dog owners, we were able to calculate an increased risk of MRSA carriage [risk ratio (RR) 2.28, 95% CI 1.47–3.56]. We did not calculate a significantly higher risk for 3GCRE colonization for pet owners (RR 1.18, 95% CI 0.83–1.68 for pet owners in general, RR 0.88, 95% CI 0.56–1.40 for dog owners, RR 1.16, 95% CI 0.58–2.34 for cat owners, RR 1.34, 95% CI 0.43–4.18 for rodent owners, RR 0.91, 95% CI 0.38–2.18 for bird owners, and RR 2.34, 95% CI 0.33–16.63 for lizard/frog owners). We were not able to perform a meta-analysis on the topic of VRE due to a lack of sufficient data.

Conclusions: Based on our analyses contact to pet animals may pose a risk for MRSA acquisition, but not for 3GCRE or CRE acquisition. The results of our systematic literature search suggested a possible role of pet animals both as vectors for the transmission of MDROs between livestock and humans and as a reservoir for MDROs. It is possible that pets promote transmission and reinfection of humans. (21)

2. Einleitung

Multiresistente Erreger (MRE) stellen ein bedeutendes Problem im Gesundheitswesen dar. 2015 wurden über 670.000 Infektionen mit multiresistenten Erregern in der Europäischen Union und dem Europäischen Wirtschaftsraum berichtet (1). Bei 63,5 % dieser Infektionen handelte es sich um nosokomiale Infektionen. Diese können endogenen Ursprungs und von Patient*innen ins Krankenhaus eingetragen sein oder exogenen Ursprungs und damit erst im Krankenhaus erworben (2). Ein wichtiges Werkzeug zur Verhinderung nosokomialer Infektionen sind präventive Maßnahmen wie Risikofaktor-adjustierte Screeningprogramme. Um diese zu entwickeln ist es jedoch notwendig, die entsprechenden Risikofaktoren zu kennen und somit eine MRE-Besiedlung und damit verbundene Risiken schon zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes zu erkennen.

Das Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité befasst sich neben der Infektionsprävention im Krankenhaus auch im Forschungsbereich mit der Surveillance nosokomialer Infektionen und multiresistenter Erreger, der Umsetzung von Infektionspräventionsmaßnahmen sowie der Untersuchung von Infektionsketten. Unsere Arbeitsgruppe untersucht die Übertragung von MRE zwischen Haustieren und Menschen und verfolgt damit einen One-Health-Ansatz. Ziel ist es, herauszufinden, ob der Kontakt zu Haustieren einen Risikofaktor für eine MRE-Besiedlung von Patient*innen schon bei Aufnahme im Krankenhaus darstellt und wie damit in Zukunft umzugehen ist. Damit wollen wir die Forschungslücke im Vergleich zu Nutztieren schließen, die bereits - neben vorangegangenen Krankenhausaufenthalten, Antibiotikaeinnahme und Reisen in Risikogebiete - als Risikofaktor für eine MRE Besiedlung gelten (3-7). Es wurde bereits nachgewiesen, dass auch Haustiere wie Hunde und Katzen mit MRE besiedelt sein können (8, 9) und auch, dass eine gleichzeitige Besiedlung von Mensch und Haustier innerhalb eines Haushaltes vorkommen kann (10, 11). Es ist jedoch noch unklar, in welchem Umfang eine Übertragung stattfindet und ob Haustiere in die Liste der Risikofaktoren aufgenommen werden sollten. Bisher existieren keine systematischen Übersichtsarbeiten, die das Risiko einer MRE Besiedlung bei Haustierbesitzer*innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung explizit benennen. Deshalb führten wir eine systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse der veröffentlichten Studien mit Blick auf Haustiere als Risikofaktor für eine MRE-Besiedlung der Haustierbesitzer*innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung durch. Dabei analysierten wir Daten für die relevantesten MRE bei Menschen, Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), 3.-Generation-Cephalosporin-resistente *Enterobacteriaceae* (3GCRE), Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae* (CRE) sowie Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).

3. Methodik

3.1 Studienauswahl und Datenextraktion

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden drei separate systematische Literaturrecherchen und Meta-Analysen zu MRSA, 3GCRE/CRE sowie VRE durchgeführt.

MRSA werden typischerweise in *healthcare-associated* (HA-MRSA), *community-associated* (CA-MRSA) und *livestock-associated* (LA-MRSA) unterteilt. Diese Unterteilung wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls berücksichtigt, obwohl eine klare Abgrenzung zwischen den Gruppen nicht möglich ist. CA-MRSA werden zunehmend auch im Krankenhaus nachgewiesen und HA-MRSA in der Allgemeinbevölkerung. Genauer ist eine Klassifikation auf Grundlage von molekularen Typisierungen wie *multilocus sequence types* (MLST), *spa types*, *SCCmec types* oder *dru types*. Dabei werden Isolate zu klonalen Linien oder klonalen Komplexen zugeordnet. (12-15) Wo immer eine genauere Klassifikation angegeben war, wurde sie in der vorliegenden Arbeit auch berücksichtigt. Die Resistenz von MRSA wird auf dem genetischen Element *SCCmec*-Element codiert. Üblicherweise ist dafür das *mecA*-Gen verantwortlich, 2011 wurde jedoch auch die *SCCmecC*-Variante erstmals beschrieben und in der Folge auch von uns berücksichtigt. (16)

Für die Meta-Analyse zu 3GCRE/CRE wurden *Enterobacteriaceae* mit Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. oder 4. Generation sowie *extended spectrum beta lactamase* (ESBL) bildende *Enterobacteriaceae* unter 3GCRE zusammengefasst. Diese Beta-Laktamasen sind molekularepidemiologisch hauptsächlich verantwortlich für die Resistenz gegenüber Cephalosporinen (17). Die ESBL-Gene sind auf Plasmiden lokalisiert und damit zwischen verschiedenen Erregerspezies übertragbar. Am weitesten verbreitet ist die ESBL-Bildung in den Spezies *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Lag bei den Erregern darüber hinaus noch eine Resistenz gegenüber Carbapenemen vor, wurden sie als CRE definiert. Dies entspricht einer internationalen Einteilung der Erreger nach Resistenzen. In Deutschland wird hingegen die Klassifikation von multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) nach Anzahl der Antibiotikaklassen, gegen den ein Erreger resistent ist, vorgenommen (18). So ist ein 3MRGN resistent gegen 3 der 4 Antibiotikaklassen, einschließlich den Cephalosporinen der 3. Generation. Ein 4MRGN ist zusätzlich auch gegen Carbapeneme resistent. Da es sich bei 3GCRE und CRE um die gleichen zugrundeliegenden Erregerspezies handelt, wurden diese gemeinsam analysiert. Die VRE umfassen die bei Menschen überwiegend vorliegenden Erreger VR-*E. faecium* und VR-*E. faecalis*. Die Vancomycin-Resistenz dieser Erreger wird über die *vanA* oder *vanB* Gencluster codiert, wobei *vanA* die dominante Variante darstellt. (19)

Um eine hohe Qualität zu gewährleisten, wurde die Arbeit gemäß den „Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis“ (PRISMA) Richtlinien (Version von 2009) durchgeführt (20). Für die Ausarbeitung der Veröffentlichung wurde die Prisma Checklist berücksichtigt. Die Auswahl der in den Meta-Analysen berücksichtigten Veröffentlichungen wurde mit dem Prisma Flowchart dargestellt (21, Abbildungen S1-S3). Die Studie wurde bei PROSPERO, einer internationalen Datenbank zur Registrierung von systematischen Literaturrecherchen und Meta-Analysen registriert, um Überschneidungen mit möglicherweise bereits geplanten vergleichbaren Analysen zu vermeiden. Im Vorfeld der Studien wurde ein Protokoll erstellt, anhand dessen die Literaturrecherche und Auswertung erfolgte. Gemäß den Richtlinien wurden die Literaturrecherche und Datenextraktion von zwei unabhängigen Untersucher*innen durchgeführt. Dafür wurde ein im Vorfeld vorbereitetes Formular zur Datenextraktion verwendet, um die relevanten Informationen aus den Studien zusammenzufassen (z.B. Publikationsjahr, Herkunftsland, Studiendesign, Studienpopulation, demographische Daten, Haustierarten, mikrobiologische Methodik). Ebenso wurde im Vorfeld festgelegt, welche Studien für den Einschluss in die Analysen geeignet waren. Gesucht wurde nach Studien, die eine Kolonisation oder Infektion mit MRE bei Personen mit und ohne Haustiere thematisierten, dabei wurden zunächst keine Einschränkungen zur Art des Haustiers vorgenommen. Ausgeschlossen wurden lediglich Pferde, die als Nutztiere kategorisiert wurden, da sie nicht direkt im Haushalt leben und damit der Kontakt weniger eng ist, als dies bei anderen Haustierarten der Fall ist. Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, jedoch keine Fallberichte, Konferenzabstracts oder „*letters to the editors*“. Darüber hinaus wurden auch die Referenzen von einschlägigen Übersichtsarbeiten gesichtet. Es wurden lediglich Volltextartikel in deutscher oder englischer Sprache aus den medizinischen Datenbanken Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) und Cochrane Library eingeschlossen. Die detaillierte Suchstrategie mit allen gelisteten Suchwörtern lässt sich mit Hilfe der Tabelle S1 in Hackmann et al. 2021 nachvollziehen. (21)

3.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse der Daten wurde die Cochrane ReviewManager Software verwendet. Es wurde anhand der Daten jeder eingeschlossenen Studie jeweils das relative Risiko (RR) berechnet, also das Risiko einer MRE Besiedlung bei Haustierbesitzer*innen im Vergleich zu Nicht-Haustierbesitzer*innen. Zudem wurde das dazugehörige 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) angegeben. Anschließend wurden daraus die gepoolten RRs berechnet, um das Gesamtrisiko über die Studien einzuschätzen. Dafür wurde eine Random-Effects-Modellierung angewendet, die sich für heterogene Datensätze eignet (22). Aufgrund der Thematik wurde eine hohe Heterogenität der Daten erwartet, zum Beispiel durch die Auswahl und Größe der Studienpopulation sowie der betrachteten Haustierarten. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde automatisch berechnet und mit Hilfe des χ^2 - und I^2 -Wertes angegeben (22). In der vorliegenden Arbeit wurde die Heterogenität anhand des I^2 -Wertes bewertet. Dieser gibt an, welcher Anteil der Homogenität auf klinische und methodische Variabilität und nicht auf Zufall zurückzuführen ist. Ein Wert von unter 40 % ist dabei vernachlässigbar, bei Werten darüber sollte die Heterogenität hingegen mit geeigneten Mitteln aufgelöst werden (22). Im Falle hoher Heterogenität wurde diese mit Hilfe von Subgruppenanalysen, z.B. getrennten Analysen nach Haustierarten, oder Sensitivitätsanalysen untersucht.

Um die Qualität der eingeschlossenen Publikationen zu bewerten, wurde die Newcastle-Ottawa-Scale angewandt (23). Darin wurden festgelegte Aspekte jeder Studie einzeln bewertet und anschließend in einem Gesamtscore zusammengeführt. Bewertet wurden dabei z.B. die Auswahl von exponierter und Vergleichsgruppe, die Messung des Outcomes und die Erfassung der Exposition. Je mehr Punkte eine Studie erreichen konnte, desto höher war die Qualität der Studie zu bewerten. Bei einer Gesamtpunktzahl von 9 Punkten wurde die Qualität von Studien mit 7-9 Punkten als hoch eingeschätzt, bei 4-6 Punkten als mittelwertig und bei 0-3 Punkten als niedrig. Das Risiko eines Publikationsbias wurde durch Funnel Plots dargestellt, die ebenfalls mit Hilfe des Cochrane ReviewManagers erstellt wurden. Dabei handelt es sich um Streudiagramme, in denen die berechnete Effektgröße (RR) der einzelnen Studien auf der x-Achse abgetragen wird. Auf der y-Achse wird die Genauigkeit der Studien mit Hilfe des Standardfehlers ($SE(\log[RR])$) dargestellt. Da kleinere Studien eine geringere Präzision aufweisen, sind sie am unteren Ende des Diagramms angesiedelt und weisen eine größere Streuung der Effektgröße auf. Große Studien werden als präziser eingestuft und befinden sich im oberen Teil des Diagramms, die Effektstreuung fällt dabei geringer aus. Auf dieser Grundlage ergibt sich bei fehlendem Publikationsbias die Form eines umgekehrten Trichters. (24)

4. Ergebnisse

4.1 Thema 1: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit MRSA

Aus 2.525 Publikationen, die in der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden und weiteren 27 Publikationen aus der händischen Suche konnten nach Sichtung aller Titel und Abstracts sowie der Volltextanalyse von 139 Publikationen sechs Publikationen in die Meta-Analyse aufgenommen werden (21). Der Auswahlprozess wurde mit einem Flowchart nach PRISMA-Vorgaben visualisiert (21, Abbildung S1).

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde anhand der Kriterien der Newcastle-Ottawa-Scale bewertet und in einer Tabelle zusammengefasst (21, Tabelle S2 und S3). Hier wurden die Arbeiten von Denis et al. (25) und Bearman et al. (26) als qualitativ hochwertig, die übrigen Studien als qualitativ mittelwertig eingestuft.

Die Meta-Analyse umfasste insgesamt 4.304 Teilnehmende aus sechs Studien. Die wichtigsten Charakteristika sowie die berechneten Effektgrößen (RR, 95 % CI) sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Drei der Studien zeigten ein höheres Risiko einer MRSA-Kolonisation bei Haustierbesitzer*innen an, nur eine Studie kam zum Ergebnis eines niedrigeren Risikos für Haustierbesitzer*innen. Anhand der Daten einer Studie konnte kein RR berechnet werden, da weder bei Hundebesitzer*innen noch bei den Vergleichspersonen MRSA nachgewiesen werden konnte. Die errechneten RR-Werte variierten zwischen 0,72 und 4,54. Das daraus berechnete gepoolte RR betrug 1,64 (95 % CI 0,79-3,40) und war damit nicht signifikant. Anhand von I^2 wurde die Heterogenität eingeschätzt und lag mit 74 % im hohen Bereich. Aufgrund der geringen Studienanzahl wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wurde die Studie ausgeschlossen, in der die Art des Haustieres nicht näher definiert wurde. In den übrigen Studien wurden nur Hundebesitzer*innen betrachtet. So wurde ein homogeneres Ergebnis erzielt, der I^2 -Wert lag anschließend bei 18 %. Auch das gepoolte RR zeigte nun ein signifikant erhöhtes Risiko einer MRSA-Besiedlung bei Hundebesitzer*innen an (RR 2,28; 95 % CI 1,47-3,56).

Für die Einschätzung des Publikationsbias lagen nicht genügend Studien zur Auswertung vor.

Erstautor*in	Publikations- jahr	Studien- design	Studiengruppe	Tiere	Fallzahl (exponiert/nicht exponiert) [ausgeschlossen]	RR	95% CI
Fritz (27)	2008	Kohorten- studie	Kinder unter 18 Jahren	Haustiere	1.300 (675/625)	0,72	0,36 – 1,44
Denis (25)	2009	Kohorten- studie	Mitarbeiter*innen der Schweinezucht	Hunde	127 (20/107)	2,67	1,86 – 3,85
Bearman (26)	2010	Kohorten- studie	Ambulante Patient*innen	Hunde	1.000 (403/597)	1,48	0,56 – 3,91
Chanchaithong (28)	2014	Fall- Kontroll- studie	Hundebesitzer*innen/ Kleintierärzt*innen ^a / Kontrollgruppe	Hunde	400 (100/100) [200] ^a	– ^b	– ^b
Ye (29)	2016	Fall- Kontroll- studie	Mitarbeiter*innen der Schweinezucht ^a / Haustierbesitzer*innen/ Kontrollgruppe	Hunde	1.402 (200/978) [224] ^a	1,13	0,32 – 3,92
Van Balen (30)	2017	Fall- Kontroll- studie	Hundebesitzer*innen/ Kontrollgruppe	Hunde	499 (284/215)	4,54	1,03 – 20,08

Tabelle 1 Studiencharakteristika und Effektgröße (RR, 95% CI) der eingeschlossenen Studien zum Thema 1: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit MRSA.

Eigene Abbildung, alle Daten sind der Publikation Hackmann et al., 2021 (21) entnommen.

^a Gruppe wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt, da sie nicht studienrelevant war

^b konnte nicht berechnet werden

4.2 Thema 2: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit 3GCRE/CRE

Die systematische Literaturrecherche identifizierte 1.888 Publikationen, per Handsuche wurden weitere 20 Publikationen eingeschlossen. Diese wurden zunächst nach Titel und Abstract gescreent, 117 Publikationen wurden für die Volltextanalyse ausgewählt. Insgesamt konnten 13 Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Das Flowchart in (21), Abbildung S2 visualisiert den Auswahlprozess.

Die Qualität der Studien wurde mit Hilfe der Newcastle-Ottawa-Scale bewertet und für alle Studien mit hoch oder mittelwertig bewertet (21, Tabellen S2 und S3).

Im Thema 2 variierten die eingeschlossenen Studien erheblich voneinander. Es wurden verschiedene Haustierarten betrachtet (Hunde, Katzen, Nagetiere, Vögel und Reptilien/Amphibien), für die zum Teil separate Analysen möglich waren. Daher wurde die Meta-Analyse anhand der betrachteten Tierart in Subgruppen aufgeteilt. Insgesamt lagen für dieses Thema 13 Studien mit 10.820 Teilnehmenden vor. Alle eingeschlossenen Studien untersuchten die Infektion oder Kolonisation mit 3GCRE, wobei der Schwerpunkt auf ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) lag, besonders häufig vertreten war dabei der Erreger *Escherichia coli*. Eine Kolonisation mit CRE wurde in keiner der Publikationen festgestellt. Die wichtigsten Studiencharakteristika sowie die Effektgrößen (RR, 95 % CI) sind in Tabelle 2 zusammengefasst. In keiner der Meta-Analysen konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für eine 3GCRE Kolonisation bei Haustierbesitzer*innen festgestellt werden. In die Meta-Analyse für Haustierbesitzer*innen (ohne weitere Spezifikation der Tierart) konnten 7 Studien mit insgesamt 6.041 Teilnehmenden eingeschlossen werden, das gepoolte RR betrug 1,18 (95 % CI 0,83-1,68). Fünf Studien betrachteten Hundebesitzer*innen, es konnten insgesamt 4.069 Teilnehmende analysiert werden. Das RR lag bei 0,88 (95 % CI 0,56-1,40). Für Katzenbesitzer*innen wurde aus vier Studien mit insgesamt 3.914 Teilnehmenden ein RR von 1,16 (95 % CI 0,58-2,34) errechnet. Drei Studien mit 3.674 Teilnehmenden wurden in die Meta-Analyse für Nagetierbesitzer*innen eingeschlossen und ein RR von 1,34 (95 % CI 0,43-4,18) errechnet. Mit zwei Studien und 1.492 Teilnehmenden wurde für Vogelbesitzer*innen ein RR von 0,91 (95 % CI 0,38-2,18) berechnet. Nur eine einzige Studie beschäftigte sich mit Eidechsen und Fröschen und wurde deshalb separat betrachtet. Zudem war es die einzige Studie, in der als Erreger Salmonellen betrachtet wurden. Das RR betrug hier 2,34 (95 % CI 0,33-16,63).

In den Metaanalysen zu Haustierbesitzer*innen, Hundebesitzer*innen und Vogelbesitzer*innen war die Heterogenität gering bis mäßig ($I^2 = 0\%$ bis 59%). Eine kritische Heterogenität wurde bei den Analysen zu Katzen- und Nagetierbesitzer*innen beobachtet ($I^2 = 83\%$ und 74%). Aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Studien war keine weitere Subgruppenanalyse möglich

und es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Studien variierten in ihren klinischen und methodischen Merkmalen, eine Änderung der Studienauswahl, der Effektgröße oder die Anwendung des Fixed-Effect-Modells brachten keine signifikante Verbesserung der Heterogenität. Die Meta-Analysen wurden deshalb in unveränderter Form beibehalten um den Informationsgehalt nicht zu schmälern, mussten jedoch kritisch diskutiert werden.

Für eine Einschätzung des Publikationsbias lagen nicht genügend Studien vor, insgesamt schienen die Ergebnisse jedoch symmetrisch um den gepoolten RR Wert zu streuen (21, Abbildung S5).

Erstautor*in	Publikations-jahr	Studien-design	Studiengruppe	Tiere	Fallzahl (exponiert/nicht exponiert)	RR	95% CI
Varma (31)	2006	Fall-Kontroll-Studie	Salmonellen-Patient*innen/ Kontrollgruppe	Frösche, Eidechsen	1369 (23/1184)	2,34	0,33 – 16,63
Meyer (32)	2012	Kohorten-studie	Gesundes Hygienepersonal	Haustiere	231 (94/137)	4,37	0,90 – 21,20
Huijbers (33)	2013	Kohorten-studie	Bewohner*innen von Regionen mit Masthuhn Anlagen	Haustiere Katzen Hunde Nager Vögel	1025 (527/496) (163/860) (302/721) (144/879) (83/940)	1,51 1,76 1,49 1,28 0,94	0,87 – 2,60 0,96 – 3,22 0,87 – 2,57 0,64 – 2,56 0,35 – 2,55
Leistner (34)	2013	Fall-Kontroll-Studie	ESBL-E positive Krankenhauspatient*innen/ ESBL-E negative Kontrollgruppe	Haustiere	258 (89/166)	0,97	0,67 – 1,39
Barreto Miranda (35)	2016	Kohorten-studie	Reisende mit gastrointestinaler Symptomatik	Katzen	211 (6/55)	2,82	1,35 – 5,90
Carvalho (36)	2016	Fall-Kontroll-Studie	Hundebesitzer*innen/ Kontrollgruppe	Hunde	178 (134/44)	0,38	0,14 – 0,98
Harries (37)	2016	Kohorten-studie	Asymptomatische Kinder	Haustiere Nager	224 (134/90) (39/185)	2,69 7,12	0,31 – 23,65 1,23 – 41,17

Tabelle 2 Studiencharakteristika und Effektgröße (RR, 95% CI) der eingeschlossenen Studien zum Thema 2: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit 3GCRE/CRE. Eigene Abbildung, alle Daten sind der Publikation Hackmann et al., 2021 (21) entnommen.

Erstautor*in	Publikations- jahr	Studien- design	Studiengruppe	Tiere	Fallzahl (exponiert/nicht exponiert)	RR	95% CI
Chung (38)	2017	Fall- Kontroll- Studie	Hundebesitzer*innen/ Kontrollgruppe	Hunde	48 (14/34)	0,47	0,02 – 9,15
Jozsa (39)	2017	Kohorten- studie	Mitarbeiter*innen im Gesundheitswesen	Haustiere	107 (26/81)	0,34	0,02 – 6,07
Manges (40)	2018	Kohorten- studie	US Veteranen	Hunde Katzen Vögel	469 (167/302) (121/348) (9/460)	1,18 0,45 0,79	0,74 – 1,85 0,23 – 0,89 0,12 – 5,06
McNulty (41)	2018	Kohorten- studie	Freiwillige Erwachsene	Hunde Katzen Nager ^a	2427 (362/1898) (422/1939) (111/2316)	0,68 0,87 0,51	0,44 – 1,04 0,61 – 1,25 0,22 – 1,22
Rodriguez- Revuelta (42)	2018	Kohorten- studie	Neugeborene	Haustiere	96 (33/63)	0,36	0,11 – 1,14
van den Bunt (43)	2019	Kohorten- studie	Allgemeinbevölkerung	Haustiere	4177 (2016/2089)	1,32	0,99 – 1,76

Tabelle 2 Fortsetzung Studiencharakteristika und Effektgröße (RR, 95% CI) der eingeschlossenen Studien zum Thema 2: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit 3GCRE/CRE. Eigene Abbildung, alle Daten sind der Publikation Hackmann et al., 2021 (21) entnommen.

^a in diesem Fall Hasen, Meerschweinchen, Hamster

4.3 Thema 3: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit VRE

In der systematischen Literaturrecherche wurden 554 Publikationen zum Thema 3 identifiziert und um 8 weitere Arbeiten aus der händischen Suche ergänzt. Alle Arbeiten wurden zunächst nach Titel und Abstract gescreent, 34 Artikel wurden der Volltextanalyse unterzogen. Keine der Studien lieferte die notwendigen Daten, um in eine Meta-Analyse eingeschlossen werden zu können (21, Abbildung S3).

Als Ergebnis dieser Literaturrecherche lässt sich festhalten, dass eine VRE Übertragung zwischen Menschen und Haustieren noch nicht umfassend untersucht wurde. Es lagen hauptsächlich Fallberichte und Studien zur Prävalenz von VRE bei Haustieren vor. In Studien zur Übertragung von VRE zwischen Mensch und Haustier konnten in den meisten Fällen keine VRE Kolonisation in der betrachteten Studiengruppe festgestellt werden.

5. Diskussion

5.1 Thema 1: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit MRSA

Die vorliegende Meta-Analyse identifizierte den Besitz von Hunden als Haustier als einen signifikanten Risikofaktor für eine MRSA-Kolonisation. Für die Haltung anderer Haustiere konnte aufgrund mangelnder Daten keine Analyse durchgeführt werden.

Da Katzen neben Hunden zu den häufigsten Haustieren in Deutschland zählen (44), wäre eine Analyse von hoher Relevanz. Der Mangel an Studien bezüglich Katzen und ihrer Rolle bei der Übertragung von MRSA wurde bereits von Bramble et al. (10) in einer narrativen Übersichtsarbeit beschrieben. Ein Grund dafür könnte die geringere Prävalenz von MRSA bei Katzen im Vergleich zu Hunden sein, die von Harrison et al. (8) und Köck et al. (9) beschrieben wurde. Allerdings liegen auch Studien vor, die eine ähnliche Prävalenz bei Hunden und Katzen beschreiben (45, 46). Die durchgeführte Meta-Analyse legt nahe, dass Hundebesitzer*innen ein mehr als zweifach höheres Risiko einer MRSA-Kolonisation haben als Menschen ohne Hunde. Dieses Ergebnis ist auf Grundlage der Literatur kritisch zu betrachten. Die Überprüfung der Literatur zeigte, dass eine Übertragung zwischen Mensch und Tier zwar möglich ist, die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung jedoch gering. So berichteten Ferreira et al. (47), Hanselman et al. (48) und Kottler et al. (45) von einer geringen Anzahl an übereinstimmender MRSA-Kolonisation bei Mensch und Hund (0-6%). In allen drei Studien lag eine höhere MRSA Prävalenz bei Menschen als bei Hunden vor, was vermuten lässt, dass die Übertragung primär von Mensch auf Hund und nicht anders herum stattfindet (45, 47, 48).

In den Studien der Meta-Analyse wurde die Übertragung von MRSA zwischen Mensch und Tier eines Haushalts nicht durch eine Analyse der Erreger direkt untersucht. Es bleibt somit unklar, ob eine Übertragung stattgefunden hat oder ob die Ergebnisse durch andere Risikofaktoren zustande gekommen sind, die hier nicht untersucht wurden. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass auch andere Studien Haustierkontakt nicht als Risikofaktor für eine MRSA-Kolonisation identifizieren konnten. Zwar konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko einer MRSA-Kolonisation bei Menschen in Haushalten mit einem MRSA-positiven Haustier höher war, jedoch war eine MRSA Infektion in Haustieren sehr selten und der Haustierkontakt spielte bei MRSA-Infektionen im Menschen insgesamt keine bedeutende Rolle. (49, 50)

Betrachtet man die MRSA Stämme in Hunden und Katzen, zeigt sich, dass diese hauptsächlich den in Menschen verbreiteten HA- und CA-Stämmen entsprechen (51). Auch das spricht für einen Übertragungsweg, der ursprünglich von Mensch auf Tier zurückgeht. Es besteht jedoch die

Möglichkeit, dass anschließend eine wechselseitige Übertragung zwischen Mensch und Tier stattfindet oder die besiedelten Tiere den Erreger auf andere Menschen übertragen (8, 49, 52, 53). Auch bei den Studien dieser Meta-Analyse betrachteten nur zwei Studien LA-MRSA Stämme (25, 29), diese sollen hier jedoch noch einmal näher diskutiert werden. Denis et al. (25) untersuchten Mitarbeiter*innen in der Schweinezucht auf eine LA-MRSA Kolonisation und identifizierten den Kontakt zu Hunden als signifikanten Risikofaktor. Ye et al. (29) hingegen konnten den Kontakt zu Hunden nicht als Risikofaktor für die betrachteten Personen identifizieren. Die Ergebnisse von Denis et al. (25) könnten demnach auf den Kontakt der Hunde zu Nutztieren zurückzuführen sein und dementsprechend nicht übertragbar auf Hundebesitzer*innen im Allgemeinen sein. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Arbeiten von Kaspar et al. (46) und Fessler et al. (54), die ebenfalls erhöhte MRSA-Kolonisationsraten bei Haustieren im Umfeld von Viehzuchtbetrieben feststellten.

Hier lässt sich bereits eine wesentliche Limitation der vorliegenden Arbeit feststellen. Die Studie von Denis et al. (25) beschreibt die höchste Prävalenz von MRSA bei Menschen und zeigt den höchsten Effekt des Kontakts zu Hunden als Risikofaktor. Sie wird in der Meta-Analyse sehr hoch gewichtet (21, Abbildung 1) und führt somit wahrscheinlich zu einer Überschätzung des Risikofaktors bezogen auf die Allgemeinbevölkerung.

Weitere Limitationen waren die geringe Anzahl an qualitativ hochwertigen Studien, die Daten für eine Meta-Analyse enthielten sowie die große Variabilität im Studiendesign. Zudem konzentrierten sich zwei der Studien auf Kinder und junge Erwachsene (26, 27). Entgegen anderer Studien, die eine höhere Übertragungsrate bei Kindern beschrieben (55), konnte in den eingeschlossenen Studien kein erhöhtes Risiko einer MRSA-Übertragung bei Kindern festgestellt werden und der Kontakt zu Hunden stellte keinen signifikanten Risikofaktor dar (26, 27).

Eine weitere potentielle Limitation stellt die Unterrepräsentation von *mecC*-positiven MRSA Stämmen dar, von denen erst 2011 erstmals berichtet wurde (16, 56) und die bisher noch nicht oft in Haustieren nachgewiesen wurden (46, 57, 58).

5.2 Thema 2: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit 3GCRE/CRE

In der vorliegenden Meta-Analyse konnte der Kontakt zu keinem der untersuchten Haustiere als Risikofaktor für eine Kolonisation mit 3GCRE oder CRE identifiziert werden. Es lagen Studien vor, die den Kontakt zu Haustieren als Risikofaktor, aber auch als protektiven Faktor darstellten. Die gepoolten RR der Meta-Analyse zeigten jedoch kein statistisch signifikantes Risiko an.

Die Sichtung der entsprechenden Literatur weist jedoch darauf hin, dass der Kontakt zu Haustieren durchaus einen Effekt auf das Risiko einer 3GCRE-Kolonisation haben kann. Zum Beispiel konnten Huijbers et al. (33) den Kontakt zu Haustieren zwar nicht direkt als Risikofaktor darstellen, das Risiko einer 3GCRE-Kolonisation stieg jedoch interessanterweise mit der Anzahl an verschiedenen Haustierarten im Haushalt. Die Ergebnisse von Barreto Miranda et al. (35) weisen darauf hin, dass Haustiere als Erregerreservoir für 3GCRE dienen können. Es wurden Reisende mit gastrointestinalen Symptomen bei Reiserückkehr und 6 Monate später untersucht und Katzen stellten einen signifikanten Risikofaktor für eine 3GCRE-Kolonisation 6 Monate nach Reiserückkehr dar (35). Auch Mughini-Gras et al. (59) führten in einem Source Attribution Modell 7,9 % von ESBL- oder AmpC-produzierenden *E. coli* Kolonisationen auf Haustierkontakt zurück. Nur zwei der eingeschlossenen Studien untersuchten die CRE-Kolonisation (41, 43). Während van den Bunt et al. (43) keine CRE nachweisen konnten, wurde bei McNulty et al. (41) zwei Studienteilnehmer*innen mit CRE identifiziert. Dieses Ergebnis spiegelt die geringe Prävalenz von CRE wieder (60). Auch in Haustieren konnte bisher nur eine sehr geringe CRE Prävalenz nachgewiesen werden (9, 61-63), die hauptsächlich auf die Carbapenemasen OXA-48 und NDM zurückzuführen waren (9, 61, 62). Ein wahrscheinlicher Grund für die geringe Prävalenz von CRE in Haustieren ist der mangelnde Einsatz von Carbapenemen bei Haus- und Nutztieren (9, 64).

Resistenzen gegen Cephalosporine hingegen sind weiter verbreitet in Erregern bei Mensch (60) und Tier (36, 46, 65-72). Fast alle Studien in dieser Meta-Analyse befassten sich mit 3GCR *E. coli* oder 3GCR *Klebsiella pneumoniae*. Nur eine Studie untersuchte *Salmonella enterica* Kolonisationen (31). Cephalosporine und β -Laktam-Antibiotika sind im Gegensatz zu Carbapenemen auch für den Einsatz in Tieren empfohlen, was ein Grund für die höhere Prävalenz von 3GCRE in Haustieren sein kann (73, 74).

Eine direkte Übertragung von 3GCRE zwischen Mensch und Haustier wurde nur in einer der eingeschlossenen Arbeiten untersucht (36). Mittels PFGE-Typisierung konnten Carvalho et al. (36) in 1 % der untersuchten Haushalte übereinstimmende 3GCR *E. coli* Isolate bei Mensch und Haustier feststellen. Auch in der weiterführenden Literatur wurde die zeitgleiche Kolonisation mit 3GCRE von Mensch und Tier beschrieben und konnte in 7,1 % bzw. 9 % der Haushalte nachgewiesen werden (70, 75).

Eine Übertragung von 3GCRE zwischen Mensch und Haustier ist in beide Richtungen möglich. Es stellt sich die Frage, welche Richtung den relevanteren Übertragungsweg darstellt. Die Daten hierzu sind nicht eindeutig. Es liegen Studien vor, in denen die 3GCRE Prävalenz bei Tieren höher ist als bei den Haustierbesitzer*innen, was für eine überwiegende Übertragung von Haustieren auf ihre Besitzer*innen spricht (68). Andere Studien hingegen zeigen das entgegengesetzte Bild (75, 76). Interessanterweise stimmten die Erreger bei Menschen und Haustieren nicht immer genotypisch überein, auch wenn die phänotypischen Resistenzeigenschaften identisch waren und zum Teil selbst übereinstimmende Resistenzgene vorlagen (68, 76). Das kann ein Hinweis auf die Übertragung von Resistenzen zwischen den Erregern mittels mobiler genetischer Elemente sein. Salinas et al. vermuten eine Zirkulation von Resistenzgenen via Plasmidübertragung zwischen verschiedenen Erregern (76). Unterstützt wird diese Vermutung durch die Ergebnisse von de Been et al. (77), die ebenfalls die Plasmidübertragung als dominanten Übertragungsweg von ESBL-Resistenzen zwischen verschiedenen Wirten identifizierten.

Auch bei 3GCRE scheint die Übertragung zwischen Nutztieren und Haustieren eine Rolle zu spielen (78, 79). Hier lohnt sich ein genauer Blick auf die Verbreitung von Resistenzgenen bei Menschen, Haus- und Nutztieren. Die wichtigsten Resistenzgene für eine ESBL Bildung und damit auch die 3GCR sind die bla_{CTX-M} Gene (17). Die häufigsten Varianten in Menschen sind die bla_{CTX-M-1} und die bla_{CTX-M-15} Gene, während in Nutztieren die bla_{CTX-M-1} Variante dominiert. Auch bei Haustieren wurden hauptsächlich bla_{CTX-M-1} und bla_{CTX-M-15} Varianten detektiert (59, 68, 80, 81). Der höhere Anteil von bla_{CTX-M-1} bei Haustieren in der Analyse von Ewers et al. (82) kann ein Hinweis auf eine häufige Übertragung zwischen Nutz- und Haustieren sein, zumal auch der Verzehr von rohem Fleisch bereits als Risikofaktor für eine 3GCRE Kolonisation bei Haustieren identifiziert wurde (74, 83).

Der Nachweis von human-assoziierten ESBL-E Stämmen in Haustieren sowie die weitgehende Übereinstimmung der Resistenzgene ist jedoch ein klarer Hinweis darauf, dass auch die Übertragung zwischen Menschen und Haustieren hier von hoher Relevanz ist (82).

Zu den Limitationen dieser Meta-Analyse zählt vor allem die hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Einen großen Einfluss darauf hatte die Variabilität der 3GCRE Prävalenz, die zwischen verschiedenen Ländern erheblich abweichen kann (60), was sich auch in den eingeschlossenen Studien und damit der Meta-Analyse niederschlägt. Zudem gab es auch große Unterschiede in der Studiengröße und dem Studiendesign (21, Tabelle 2). Wichtig ist hierbei auch der Entnahmeort der Erregerproben. Während einige Studien eine Kolonisation durch Stuhlproben identifizierten, untersuchten andere klinische Proben aus Wunden oder Urinproben. Die Prävalenz und das Übertragungsrisiko unterscheiden sich jedoch deutlich zwischen

Kolonisationen und Infektionen, was die Vergleichbarkeit der Studien einschränkt und einen Einfluss auf die Effektgröße hat. Die Übertragung von 3GCRE wurde in den vorliegenden Studien lediglich mittels PFGE und PCR Typisierung untersucht. Um die genetische Übereinstimmung der Erreger genauer bestimmen zu können und auch einen Transfer über Plasmide nachweisen zu können, braucht es umfangreiche Untersuchungen mittels Ganzgenomsequenzierung inklusive der mobilen genetischen Elemente.

5.3 Thema 3: Haustierkontakt als Risikofaktor für eine Besiedlung mit VRE

Aufgrund der vorliegenden Datenlage war keine Meta-Analyse zum Thema 3 möglich. Trotzdem lagen einige Studien vor, die sich mit der VRE-Kolonisation bei Mensch und Haustier und mit Haustieren als Erregerreservoir beschäftigten.

Die Prävalenz von VRE bei Haustieren variierte erheblich zwischen den verschiedenen Studien. In den meisten Studien konnte kein VRE in den Haustierproben nachgewiesen werden (84-96).

Vor allem in neueren Studien wurden zudem nur niedrige Prävalenzen nachgewiesen. Z.B. ermittelten Bertelloni et al. (97) 2016 eine Prävalenz von 3,6 % in Hunden und Aslantas et al. (98) 2019 eine Prävalenz von 0,13 % bei Hunden und 0,8 % bei Katzen. Bei älteren Studien hingegen wurde eine deutlich höhere VRE Prävalenz in Hunden festgestellt, so z.B. in van Belkum et al. (99), Torres et al. (100) und Herrero et al. (101), die in den Jahren 1996, 2003 und 2004 Prävalenzen von 26 %, 22,7 % und 12,6 % nachwiesen. Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede liefert der Einsatz des Glykopeptid-Antibiotikums Avoparcin als Wachstumsbeschleuniger in der Nutztierhaltung in der EU bis 1997 (9). Dieser führte zu einer Kreuzresistenz gegen Vancomycin bei Nutztieren und in der Allgemeinbevölkerung. Nach dem Verbot von Avoparcin sank die VRE Prävalenz in Nutztieren und der Allgemeinbevölkerung vermutlich aufgrund des fehlenden Selektionsdrucks wieder. Auch hieraus lässt sich ein Hinweis lesen, dass Haustiere als Vektor bei der Übertragung von Erregern zwischen Nutztieren und Menschen dienen können. So haben Devriese et al. (102) und Bates et al. (103) noch vor dem Verbot von Avoparcin VRE Prävalenzen von bis zu 8 % in Hunden und 5 % in Katzen festgestellt, die auf Bauernhöfen mit VRE-positiven Nutztieren lebten. Von Interesse wären nun aktuellere Studien von Haustieren mit Nutztierkontakt, um festzustellen, ob hier noch immer ein relevanter Übertragungsweg vorliegt.

Es ist unwahrscheinlich, dass Haustiere ein eigenes, unabhängiges Erregerreservoir darstellen, da Glykopeptid-Antibiotika bei ihnen nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden und damit der Selektionsdruck hin zu einer Resistenzentwicklung fehlt (104). Wahrscheinlicher ist daher der

Übertragungsweg vom Menschen zum Haustier. Dieser wurde jedoch trotz steigender Bedeutung von VRE bei Krankenhausinfektionen bisher noch nicht ausreichend belegt (60). Das Hauptproblem stellt dabei der mangelnde Nachweis einer VRE-Kolonisation in den jeweiligen Studien dar. Selbst bei Studien, die Mitarbeiter*innen des Gesundheitswesens untersuchten, konnten keine VRE nachgewiesen werden, was jedoch am zu geringen Stichprobenumfang liegen kann (32, 39). Chung et al. (88) und Leite-Martins et al. (96) konnten zwar eine Übertragung von sensiblen *Enterococci* nachweisen, detektierten aber ebenfalls keine VRE. Auch van den Bunt et al. (65) konnten keine direkte Übertragung von VRE zwischen Mensch und Haustier nachweisen. Einen Anhaltspunkt für die Übertragung zwischen Mensch und Haustier liefern Studien, die übereinstimmende genetische Elemente in VRE Isolaten von Menschen und Haustieren nachweisen konnten (105-107). Der Großteil aller VRE-Isolate in Hunden und Katzen gehören zum Genotyp vanA, nur in zwei Studien wurde auch der vanB Genotyp nachgewiesen (108, 109). Diese Verteilung spiegelt die allgemeine Epidemiologie von vanA als dominante Variante gegenüber von vanB wieder (19).

Eine wichtige Limitation der Studien, die in dieser Literaturrecherche identifiziert wurden, ist die Nutzung älterer molekulargenetischer Methoden wie zum Beispiel PFGE und PCR Typisierung zum Vergleich von Erregerisolaten (88, 96). Hier bedarf es aktueller Studien, die Erreger mittels Ganzgenomsequenzierung vergleichen, um Übertragungen eindeutig identifizieren zu können und auch die Möglichkeit bieten, eine Übertragung von Resistenzen über mobile genetische Elemente untersuchen zu können.

5.4 Fazit

Unsere Daten konnten lediglich den Kontakt zu Hunden als Risikofaktor für eine MRSA Kolonisation bei Menschen identifizieren. Dieses Ergebnis übersteigt bisherige Einschätzungen in der Literatur und sollte mit Vorsicht interpretiert werden, da aufgrund der Studiendesigns eine Überschätzung dieses Effekts vorliegen kann. Der Kontakt zu verschiedenen Haustierarten konnte nicht als Risikofaktor für eine 3GCRE oder CRE Kolonisation bei Menschen identifiziert werden. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen zu wenige Studien vor und die Heterogenität zwischen den vorhandenen Studien ist zu groß, um eine zuverlässige Einschätzung vornehmen zu können. In unserer systematischen Literaturrecherche konnten wir keine Studien zum Haustierkontakt als Risikofaktor für eine VRE-Kolonisation bei Menschen identifizieren. Eine Meta-Analyse war somit nicht möglich.

Zu allen drei Erregerarten konnten in der Literatur Hinweise darauf gefunden werden, dass eine Übertragung zwischen Menschen und Haustieren durchaus möglich ist. Die Daten deuten darauf hin, dass die Übertragung ursächlich eher vom Menschen ausgeht und Haustiere ein Erregerreservoir bilden, von dem Reinfektionen und Übertragungen auf andere Haustiere und Menschen möglich sind.

Auch wenn unsere Daten noch keine endgültige Antwort auf die Frage geben können, ob der Kontakt zu Haustieren einen Risikofaktor für die verbreiteten MRE bei Menschen darstellt, so liefern sie doch einen umfangreichen und aktuellen Überblick zur Verbreitung und den Übertragungswegen zwischen verschiedenen Wirten. Diese Daten sind aufschlussreich um im Sinne des One Health Ansatzes übergreifende Lösungswege zur Verhinderung von MRE Kolonisation und Infektion zu erarbeiten. Eine wichtige Schlussfolgerung unserer Arbeit ist, dass vor allem Studien zur Häufigkeit von Übertragungen notwendig sind, um auch zur klinischen Relevanz Aussagen treffen zu können und die gesamtgesellschaftliche Effektgröße einschätzen zu können. Zudem mangelt es an Arbeiten, in denen die genetische Übereinstimmung zwischen Erregern verschiedener Wirte mit aktuellen Methoden untersucht wird. Hier sollten Analysen auf Basis einer Ganzgenomsequenzierung erfolgen, die sowohl die genetische Übereinstimmung der Erreger auf chromosomaler Ebene erfassen kann, aber auch eine Übereinstimmung von plasmidcodierten genetischen Elementen ermöglicht.

Die vorliegende Arbeit fügt sich daher nahtlos in die Forschung unserer Arbeitsgruppe ein und untermauert die Notwendigkeit einer Studie mit großem Stichprobenumfang unter Einsatz modernster Sequenzierungsverfahren um die Übertragung von MRE oder Resistenzen via Plasmidübertragung zwischen Menschen und Haustieren zu untersuchen.

Ein interessantes weiteres Ergebnis unserer Analysen war die mögliche Rolle von Haustieren als Vektor für die Übertragung von MRE von Nutztieren auf den Menschen. Hinweise darauf ließen sich in den Literaturlauswertungen aller drei Themenbereiche finden. Aufgrund der weiterhin hohen Relevanz von MRE im Gesundheitswesen wäre eine tiefergehende Analyse dieses Befundes von Interesse. Auch die Rolle von Katzen sollte unbedingt tiefergehend untersucht werden, da die analysierten Arbeiten sich zu einem großen Teil auf Hunde konzentrieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2019;19(1):56-66.
2. Stiefel U, Donskey CJ. The Role of the Intestinal Tract As a Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. *Curr Infect Dis Rep*. 2004;6(6):420-5.
3. Liu W, Liu Z, Yao Z, Fan Y, Ye X, Chen S. The prevalence and influencing factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in people in contact with livestock: A systematic review. *American journal of infection control*. 2015;43(5):469-75.
4. Xue Y, Gyi AA. Predictive Risk Factors for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Colonisation among Adults in Acute Care Settings: A Systematic Review. *JBI Evidence Synthesis*. 2012;10(54):3487-560.
5. McKinnell JA, Miller LG, Eells SJ, Cui E, Huang SS. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Factors Associated with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization at Time of Hospital or Intensive Care Unit Admission. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;34(10):1077-86.
6. Humphreys H. Controlling the spread of vancomycin-resistant enterococci. Is active screening worthwhile? *The Journal of hospital infection*. 2014;88(4):191-8.
7. Cohen MJ, Adler A, Block C, Gross I, Minster N, Roval V, Tchakirov R, Moses AE, Benenson S. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci in internal medicine wards. *American journal of infection control*. 2009;37(2):111-6.
8. Harrison EM, Weinert LA, Holden MT, Welch JJ, Wilson K, Morgan FJ, Harris SR, Loeffler A, Boag AK, Peacock SJ, Paterson GK, Waller AS, Parkhill J, Holmes MA. A shared population of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 15 circulates in humans and companion animals. *mBio*. 2014;5(3):e00985-13.
9. Kock R, Daniels-Haardt I, Becker K, Mellmann A, Friedrich AW, Mevius D, Schwarz S, Jurke A. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24(12):1241-50.
10. Bramble M, Morris D, Tolomeo P, Lautenbach E. Potential role of pet animals in household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a narrative review. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY)*. 2011;11(6):617-20.
11. Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd D. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004;54(2):321-32.
12. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, Friedrich AW, Kearns AM, Westh H, Mackenzie FM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *International journal of antimicrobial agents*. 2012;39(4):273-82.
13. Song J-H, Hsueh P-R, Chung DR, Ko KS, Kang C-I, Peck KR, Yeom J-S, Kim S-W, Chang H-H, Kim Y-S, Jung S-I, Son JS, So TM-k, Lalitha MK, Yang Y, Huang S-G, Wang H, Lu Q, Carlos CC, Perera JA, Chiu C-H, Liu J-W, Chongthaleong A, Thamlikitkul V, Van PH, on behalf of the ASG, Song J-H, Chung DR, Yeom J-S, Lee H, Kim S-W, Chang H-H, Kim Y-S, Jung S-I, Son JS, So TMK, Thamlikitkul V, Chongthaleong A, Hsueh P-R, Chiu C-H, Liu DJ-W, Lalitha MK, Mathai D, Perera J, Hung Van P, Van Ngoc T, Carlos CC. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(5):1061-9.

14. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2008;8(6):747-63.
15. Ho C-M, Ho M-W, Li C-Y, Lu J-J. Fine typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates using direct repeat unit and staphylococcal interspersed repeat unit typing methods. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015;48(4):370-5.
16. Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brennan G, O'Connell B, Monecke S, Ehricht R, Coleman DC. Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(8):3765-73.
17. Pfeifer Y, Eller C, Leistner R, Valenza G, Nickel S, Guerra B, Fischer J, Werner G. ESBL-Bildner als Infektionserreger beim Menschen und die Frage nach dem zoonotischen Reservoir. Robert Koch-Institut, Infektionskrankheiten / Erreger; 2013.
18. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2012;55(10):1311-54.
19. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(4):686-707.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097.
21. Hackmann C, Gastmeier P, Schwarz S, Lübke-Becker A, Bischoff P, Leistner R. Pet husbandry as a risk factor for colonization or infection with MDR organisms: a systematic meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2021.
22. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)* Cochrane, 2021 [Available from: Available from www.training.cochrane.org/handbook].
23. Wells GS, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2019* [Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp].
24. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rücker G, Harbord RM, Schmid CH, Tetzlaff J, Deeks JJ, Peters J, Macaskill P, Schwarzer G, Duval S, Altman DG, Moher D, Higgins JPT. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d4002.
25. Denis O, Suetens C, Hallin M, Catry B, Ramboer I, Dispas M, Willems G, Gordts B, Butaye P, Struelens MJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in swine farm personnel, Belgium. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(7):1098-101.
26. Bearman GM, Rosato AE, Assanasen S, Kleiner EA, Elam K, Haner C, Wenzel RP. Nasal carriage of inducible dormant and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an ambulatory population of predominantly university students. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010;14 Suppl 3:e18-24.
27. Fritz SA, Garbutt J, Elward A, Shannon W, Storch GA. Prevalence of and risk factors for community-acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *staphylococcus aureus* colonization in children seen in a practice-based research network. *Pediatrics*. 2008;121(6):1090-8.
28. Chanchaithong P, Perreten V, Schwendener S, Tribuddharat C, Chongthaleong A, Niyomtham W, Prapasarakul N. Strain typing and antimicrobial susceptibility of methicillin-

- resistant coagulase-positive staphylococcal species in dogs and people associated with dogs in Thailand. *Journal of applied microbiology*. 2014;117(2):572-86.
29. Ye X, Fan Y, Wang X, Liu W, Yu H, Zhou J, Chen S, Yao Z. Livestock-associated methicillin and multidrug resistant *S. aureus* in humans is associated with occupational pig contact, not pet contact. *Scientific reports*. 2016;6:19184.
30. Van Balen JC, Landers T, Nutt E, Dent A, Hoet AE. Molecular epidemiological analysis to assess the influence of pet-ownership in the biodiversity of *Staphylococcus aureus* and MRSA in dog- and non-dog-owning healthy households. *Epidemiology and infection*. 2017;145(6):1135-47.
31. Varma JK, Marcus R, Stenzel SA, Hanna SS, Gettner S, Anderson BJ, Hayes T, Shiferaw B, Crume TL, Joyce K, Fullerton KE, Voetsch AC, Angulo FJ. Highly resistant *Salmonella* Newport-MDRampC transmitted through the domestic US food supply: A FoodNet case-control study of sporadic *Salmonella* Newport infections, 2002-2003. *Journal of Infectious Diseases*. 2006;194(2):222-30.
32. Meyer E, Gastmeier P, Kola A, Schwab F. Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infection*. 2012;40(6):685-7.
33. Huijbers PM, de Kraker M, Graat EA, van Hoek AH, van Santen MG, de Jong MC, van Duijkeren E, de Greeff SC. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in humans living in municipalities with high and low broiler density. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(6):E256-9.
34. Leistner R, Meyer E, Gastmeier P, Pfeifer Y, Eller C, Dem P, Schwab F. Risk factors associated with the community-acquired colonization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *Escherichia Coli*. an exploratory case-control study. *PLoS One*. 2013;8(9):e74323.
35. Barreto Miranda I, Ignatius R, Pfuller R, Friedrich-Janicke B, Steiner F, Paland M, Dieckmann S, Schaufler K, Wieler LH, Guenther S, Mockenhaupt FP. High carriage rate of ESBL-producing Enterobacteriaceae at presentation and follow-up among travellers with gastrointestinal complaints returning from India and Southeast Asia. *Journal of travel medicine*. 2016;23(2).
36. Carvalho AC, Barbosa AV, Arais LR, Ribeiro PF, Carneiro VC, Cerqueira AM. Resistance patterns, ESBL genes, and genetic relatedness of *Escherichia coli* from dogs and owners. *Braz J Microbiol*. 2016;47(1):150-8.
37. Harries M, Dreesman J, Rettenbacher-Riefler S, Mertens E. Faecal carriage of extended-spectrum [beta]-lactamase-producing Enterobacteriaceae and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in asymptomatic nursery children in Lower Saxony (Germany), 2014. *Epidemiology and infection*. 2016;144(16):3540-8.
38. Chung YS, Park YK, Park YH, Park KT. Probable secondary transmission of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* between people living with and without pets. *J Vet Med Sci*. 2017;79(3):486-91.
39. Jozsa K, de With K, Kern W, Reinheimer C, Kempf VAJ, Wichelhaus C, Wichelhaus TA. Intestinal carriage of multidrug-resistant bacteria among healthcare professionals in Germany. *GMS infectious diseases*. 2017;5:Doc07.
40. Manges AR, Thuras P, Porter S, Johnson JR. Self-reported risk factors for having *Escherichia coli* sequence type 131 or its H30 subclone among US Veterans with a clinical *E. coli* isolate. *Epidemiology and infection*. 2018:1-7.
41. McNulty CAM, Lecky DM, Xu-McCrae L, Nakiboneka-Ssenabulya D, Chung KT, Nichols T, Thomas HL, Thomas M, Alvarez-Buylla A, Turner K, Shabir S, Manzoor S, Smith S,

- Crocker L, Hawkey PM. CTX-M ESBL-producing Enterobacteriaceae: Estimated prevalence in adults in England in 2014. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(5):1368-88.
42. Rodríguez-Revuelta MJ, López-Cerero L, Serrano L, Luna-Lagares S, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Incidence and Risk Factors for Acquisition of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Newborns in Seville, Spain: A Prospective Cohort Study. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;52(6):835-41.
43. van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L, Scharringa J, de Greeff SC, Schürch AC, Mughini-Gras L, Bonten MJM, Fluit AC. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2019;24(41).
44. ZZF, IVH. Anzahl der Haustiere in privaten Haushalten in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2020 Der deutsche Heimtiermarkt 2020: Statista; 2021 [Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/156836/umfrage/anzahl-der-haushalte-mit-haustieren-in-deutschland-2010/>].
45. Kottler S, Middleton JR, Perry J, Weese JS, Cohn LA. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in three populations. *Journal of veterinary internal medicine*. 2010;24(1):132-9.
46. Kaspar U, von Lutzau A, Schlattmann A, Roesler U, Kock R, Becker K. Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208364.
47. Ferreira JP, Anderson KL, Correa MT, Lyman R, Ruffin F, Reller LB, Fowler VG, Jr. Transmission of MRSA between Companion Animals and Infected Human Patients Presenting to Outpatient Medical Care Facilities. *PLOS ONE*. 2011;6(11):e26978.
48. Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, Weese JS. Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. *The Canadian veterinary journal = La revue vétérinaire canadienne*. 2009;50(9):954-8.
49. Loeffler A, Lloyd DH. Companion animals: a reservoir for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community? *Epidemiology and infection*. 2010;138(5):595-605.
50. Faires MC, Tater KC, Weese JS. An investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in people and pets in the same household with an infected person or infected pet. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2009;235(5):540-3.
51. Nienhoff U, Kadlec K, Chaberny IF, Verspohl J, Gerlach GF, Schwarz S, Simon D, Nolte I. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between humans and dogs: two case reports. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(3):660-2.
52. Morgan M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62(6):1181-7.
53. Sing A, Tuschak C, Hormansdorfer S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a family and its pet cat. *The New England journal of medicine*. 2008;358(11):1200-1.
54. Fessler AT, Olde Riekerink RG, Rothkamp A, Kadlec K, Sampimon OC, Lam TJ, Schwarz S. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 obtained from humans and animals on dairy farms. *Veterinary microbiology*. 2012;160(1-2):77-84.
55. Fritz SA, Hogan PG, Singh LN, Thompson RM, Wallace MA, Whitney K, Al-Zubeidi D, Burnham CA, Fraser VJ. Contamination of environmental surfaces with *Staphylococcus aureus* in households with children infected with methicillin-resistant *S aureus*. *JAMA pediatrics*. 2014;168(11):1030-8.
56. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, Walpole E, Brooks K, Pickard DJ, Teale C, Parkhill J, Bentley SD, Edwards GF, Girvan EK, Kearns AM, Pichon B, Hill RL, Larsen AR, Skov RL, Peacock SJ, Maskell DJ, Holmes MA. Methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *The Lancet Infectious diseases*. 2011;11(8):595-603.

57. Walther B, Wieler LH, Vincze S, Antao EM, Brandenburg A, Stamm I, Kopp PA, Kohn B, Semmler T, Lubke-Becker A. MRSA variant in companion animals. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(12):2017-20.
58. Drougka E, Foka A, Koutinas CK, Jelastopulu E, Gioromezis N, Farmaki O, Sarrou S, Anastassiou ED, Petinaki E, Spiliopoulou I. Interspecies spread of *Staphylococcus aureus* clones among companion animals and human close contacts in a veterinary teaching hospital. A cross-sectional study in Greece. *Preventive veterinary medicine*. 2016;126:190-8.
59. Mughini-Gras L, Dorado-Garcia A, van Duijkeren E, van den Bunt G, Dierikx CM, Bonten MJM, Bootsma MCJ, Schmitt H, Hald T, Evers EG, de Koeijer A, van Pelt W, Franz E, Mevius DJ, Heederik DJJ. Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing beta-lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. *The Lancet Planetary Health*. 2019;3(8):e357-e69.
60. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>].
61. Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, Scheufen S, Hassdenteufel E, Guenther S, Bethe A, Pfeifer Y, Ewers C. Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(12):2802-8.
62. Li J, Bi Z, Ma S, Chen B, Cai C, He J, Schwarz S, Sun C, Zhou Y, Yin J, Hulth A, Shen Z, Wang S, Wu C, Nilsson LE, Walsh TR, Borjesson S, Shen J, Sun Q, Wang Y. Inter-host transmission of carbapenemase-producing *Escherichia coli* among humans and backyard animals. *Environmental Health Perspectives*. 2019;127(10):107009.
63. Shaheen BW, Nayak R, Foley SL, Kweon O, Deck J, Park M, Rafii F, Boothe DM. Molecular characterization of resistance to extended-spectrum cephalosporins in clinical *Escherichia coli* isolates from companion animals in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(12):5666-75.
64. Abraham S, Wong HS, Turnidge J, Johnson JR, Trott DJ. Carbapenemase-producing bacteria in companion animals: A public health concern on the horizon. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(5):1155-7.
65. van den Bunt G, Top J, Hordijk J, de Greeff S, Mughini-Gras L, Corander J, van Pelt W, Bonten M, Fluit A, Willems R. Intestinal carriage of ampicillin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in humans, dogs and cats in the Netherlands. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(3):607-14.
66. Rusdi B, Laird T, Abraham R, Ash A, Robertson ID, Mukerji S, Coombs GW, Abraham S, O'Dea MA. Carriage of critically important antimicrobial resistant bacteria and zoonotic parasites amongst camp dogs in remote Western Australian indigenous communities. *Scientific reports*. 2018;8(1):8725.
67. Abdel-Moein KA, Samir A. Occurrence of extended spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among pet dogs and cats: an emerging public health threat outside health care facilities. *American journal of infection control*. 2014;42(7):796-8.
68. Abbas G, Khan I, Mohsin M, Sajjad Ur R, Younas T, Ali S. High rates of CTX-M group-1 extended-spectrum beta-lactamases producing *Escherichia coli* from pets and their owners in Faisalabad, Pakistan. *Infection and drug resistance*. 2019;12:571-8.
69. Liu B, Wu H, Zhai Y, He Z, Sun H, Cai T, He D, Liu J, Wang S, Pan Y, Yuan L, Hu G. Prevalence and molecular characterization of *oqxAB* in clinical *Escherichia coli* isolates from

companion animals and humans in Henan Province, China. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2018;7(1):18.

70. Derakhshandeh A, Eraghi V, Boroojeni AM, Niaki MA, Zare S, Naziri Z. Virulence factors, antibiotic resistance genes and genetic relatedness of commensal *Escherichia coli* isolates from dogs and their owners. *Microbial pathogenesis*. 2018;116:241-5.

71. Gandolfi-Decristophoris P, Petrini O, Ruggeri-Bernardi N, Schelling E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy companion animals living in nursing homes and in the community. *American journal of infection control*. 2013;41(9):831-5.

72. Karkaba A, Grinberg A, Benschop J, Pleydell E. Characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from companion animals in New Zealand. *New Zealand veterinary journal*. 2017;65(2):105-12.

73. Wieler LH, Ewers C, Guenther S, Walther B, Lubke-Becker A. Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2011;301(8):635-41.

74. Trott D. beta-lactam resistance in Gram-negative Pathogens isolated from animals. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(2):239-49.

75. Ljungquist O, Ljungquist D, Myrenas M, Ryden C, Finn M, Bengtsson B. Evidence of household transfer of ESBL-/pAmpC-producing Enterobacteriaceae between humans and dogs - a pilot study. *Infection ecology & epidemiology*. 2016;6:31514.

76. Salinas L, Cardenas P, Johnson TJ, Vasco K, Graham J, Trueba G. Diverse Commensal *Escherichia coli* Clones and Plasmids Disseminate Antimicrobial Resistance Genes in Domestic Animals and Children in a Semirural Community in Ecuador. *mSphere*. 2019;4(3).

77. de Been M, Lanza VF, de Toro M, Scharringa J, Dohmen W, Du Y, Hu J, Lei Y, Li N, Tooming-Klunderud A, Heederik DJ, Fluit AC, Bonten MJ, Willems RJ, de la Cruz F, van Schaik W. Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. *PLoS genetics*. 2014;10(12):e1004776.

78. Guenther S, Falgenhauer L, Semmler T, Imirzalioglu C, Chakraborty T, Roesler U, Roschanski N. Environmental emission of multiresistant *Escherichia coli* carrying the colistin resistance gene *mcr-1* from German swine farms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(5):1289-92.

79. Chatzopoulos DC, Sarrou S, Vasileiou NGC, Ioannidi KS, Peteinaki E, Valiakos G, Tsokana CN, Papadopoulos E, Spyrou V, Mavrogianni VS, Giannakopoulos A, Sbiraki A, Lacasta D, Bueso JP, Athanasiou LV, Billinis C, Fthenakis GC. Dissemination of intestinal pathogens between lambs and puppies in sheep farms. *Small Rumin Res*. 2016;141:5-10.

80. Meireles D, Leite-Martins L, Bessa LJ, Cunha S, Fernandes R, de Matos A, Manaia CM, Martins da Costa P. Molecular characterization of quinolone resistance mechanisms and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* isolated from dogs. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. 2015;41:43-8.

81. Dahmen S, Haenni M, Châtre P, Madec JY. Characterization of blaCTX-M IncFII plasmids and clones of *Escherichia coli* from pets in France. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(12):2797-801.

82. Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH. Extended-spectrum beta-lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(7):646-55.

83. Van Den Bunt G, Fluit AC, Spaninks MP, Timmerman AJ, Geurts Y, Kant A, Scharringa J, Mevius D, Wagenaar JA, Bonten MJM, Van Pelt W, Hordijk J. Faecal carriage, risk factors, acquisition and persistence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in dogs and cats and co-carriage with humans belonging to the same household. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(2):342-50.
84. Wagenvoort J, Burgers D, Wagenvoort T, Burgers E. Absence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in companion dogs in the conurbation of Parkstad Limburg, The Netherlands. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;52(3):532.
85. Damborg P, Sorensen AH, Guardabassi L. Monitoring of antimicrobial resistance in healthy dogs: first report of canine ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* clonal complex 17. *Veterinary microbiology*. 2008;132(1-2):190-6.
86. Damborg P, Top J, Hendrickx AP, Dawson S, Willems RJ, Guardabassi L. Dogs are a reservoir of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* lineages associated with human infections. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(8):2360-5.
87. Ossiprandi MC, Bottarelli E, Cattabiani F, Bianchi E. Susceptibility to vancomycin and other antibiotics of 165 *Enterococcus* strains isolated from dogs in Italy. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. 2008;31(1):1-9.
88. Chung YS, Kwon KH, Shin S, Kim JH, Park YH, Yoon JW. Characterization of veterinary hospital-associated isolates of *Enterococcus* species in Korea. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2014;24(3):386-93.
89. Abdel-Moein KA, El-Hariri MD, Wasfy MO, Samir A. Occurrence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* carrying *esp* gene in pet animals: An upcoming threat for pet lovers. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2017;9:115-7.
90. Iseppi R, Messi P, Anacarso I, Bondi M, Sabia C, Condo C, de Niederhausern S. Antimicrobial resistance and virulence traits in *Enterococcus* strains isolated from dogs and cats. *The new microbiologica*. 2015;38(3):369-78.
91. Kataoka Y, Umino Y, Ochi H, Harada K, Sawada T. Antimicrobial susceptibility of enterococcal species isolated from antibiotic-treated dogs and cats. *J Vet Med Sci*. 2014;76(10):1399-402.
92. Kwon K, Moon B, Hwang S, Park Y. Detection of CC17 *Enterococcus faecium* in Dogs and a Comparison with Human Isolates. *Zoonoses and public health*. 2012;59(6):375-8.
93. Jackson CR, Fedorka-Cray PJ, Davis JA, Barrett JB, Frye JG. Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance of enterococci isolated from dogs and cats in the United States. *Journal of applied microbiology*. 2009;107(4):1269-78.
94. Lefebvre SL, Waltner-Toews D, Peregrine AS, Reid-Smith R, Hodge L, Arroyo LG, Weese JS. Prevalence of zoonotic agents in dogs visiting hospitalized people in Ontario: implications for infection control. *The Journal of hospital infection*. 2006;62(4):458-66.
95. Rodrigues J, Poeta P, Martins A, Costa D. The importance of pets as reservoirs of resistant *Enterococcus* strains, with special reference to vancomycin. *Journal of veterinary medicine B, Infectious diseases and veterinary public health*. 2002;49(6):278-80.
96. Leite-Martins L, Meireles D, Bessa LJ, Mendes A, de Matos AJ, da Costa PM. Spread of multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* within the household setting. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)*. 2014;20(5):501-7.
97. Bertelloni F, Salvadori C, Lotti G, Cerri D, Ebani VV. Antimicrobial resistance in *Enterococcus* strains isolated from healthy domestic dogs. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2017;64(3):301-12.
98. Aslantas O, Tek E. Isolation of ampicillin and vancomycin resistant enterococcus faecium from dogs and cats. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*. 2019;25(2):263-9.
99. van Belkum A, van den Braak N, Thomassen R, Verbrugh H, Endtz H. Vancomycin-resistant enterococci in cats and dogs. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9033):1038-9.

100. Torres C, Tenorio C, Portillo A, Garcia M, Martinez C, Del Campo R, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M. Intestinal colonization by vanA- or vanB2-containing enterococcal isolates of healthy animals in Spain. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)*. 2003;9 Suppl 1:S47-52.
101. Herrero IA, Fernández-Garayzábal JF, Moreno MA, Domínguez L. Dogs Should Be Included in Surveillance Programs for Vancomycin-Resistant Enterococci. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;42(3):1384-5.
102. Devriese LA, Ieven M, Goossens H, Vandamme P, Pot B, Homme J, Haesebrouck F. Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(10):2285-7.
103. Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1994;34(4):507-14.
104. Kwon KH, Hwang SY, Moon BY, Park YK, Shin S, Hwang CY, Park YH. Occurrence of antimicrobial resistance and virulence genes, and distribution of enterococcal clonal complex 17 from animals and human beings in Korea. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*. 2012;24(5):924-31.
105. Simjee S, White DG, McDermott PF, Wagner DD, Zervos MJ, Donabedian SM, English LL, Hayes JR, Walker RD. Characterization of Tn1546 in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from canine urinary tract infections: evidence of gene exchange between human and animal enterococci. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4659-65.
106. Willems R, Top J, Braak van den N, van Belkum A, Endtz H, Mevius D, Stobberingh E, van den Bogaard A, van Embden J. Host Specificity of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *J infect dis*. 2000;182(3):816-23.
107. Prescott JF, Hanna WJ, Reid-Smith R, Drost K. Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*. 2002;43(2):107-16.
108. Ribeiro T, Abrantes M, Lopes Mde F, Crespo MT. Vancomycin-susceptible dairy and clinical enterococcal isolates carry vanA and vanB genes. *International journal of food microbiology*. 2007;113(3):289-95.
109. Ghosh A, Kukanich K, Brown CE, Zurek L. Resident Cats in Small Animal Veterinary Hospitals Carry Multi-Drug Resistant Enterococci and are Likely Involved in Cross-Contamination of the Hospital Environment. *Frontiers in microbiology*. 2012;3:62.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carolin Hackmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das Risiko der Übertragung von multiresistenten Bakterien zwischen Haustier und Mensch: Eine Untersuchung mittels systematischer Literaturrecherche und Meta-Analyse. The risk of transmission of multidrug-resistant bacteria between domestic animals and humans: a systematic literature review and meta-analysis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Anteilserklärung

Carolin Hackmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Hackmann C, Gastmeier P, Schwarz S, Lübke-Becker A, Bischoff P, Leistner R, Pet husbandry as a risk factor for colonization or infection with MDR organisms: a systematic meta-analysis, The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2021

Beitrag im Einzelnen: Die Studie wurde von Rasmus Leistner und mir auf Grundlage der Thematik unserer Arbeitsgruppe entwickelt und geplant. Das Studienprotokoll sowie die Suchstrategie wurden von mir erarbeitet. Die Datenbanksuche, Sichtung der Publikationen sowie die Datenextraktion wurden parallel und unabhängig von mir und Peter Bischoff durchgeführt. Die statistische Analyse und Auswertung der Daten wurde von mir durchgeführt. Das schließt alle Abbildungen und Tabellen ein. Die übrigen Autor*innen standen mir beratend zur Seite. Das Manuskript wurde vollständig von mir verfasst. Alle Autor*innen lasen, überarbeiteten und bestätigten das finale Manuskript. Die Hinweise und Überarbeitungsvorschläge wurden von mir eingearbeitet.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCIS
 Selected Categories: **“INFECTIOUS DISEASES”** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 93 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET INFECTIOUS DISEASES	25,163	24.446	0.077510
2	Lancet HIV	3,301	14.813	0.018090
3	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	66,656	8.313	0.123760
4	CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION	19,393	7.117	0.038010
5	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	2,659	7.089	0.006360
6	Eurosurveillance	8,874	6.454	0.024950
7	EMERGING INFECTIOUS DISEASES	30,705	6.259	0.055920
8	Journal of the International AIDS Society	4,956	5.553	0.018220
9	Virulence	4,334	5.542	0.009420
10	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	32,470	5.439	0.048840
11	JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	45,480	5.022	0.074340
12	JOURNAL OF INFECTION	7,320	4.842	0.013990
13	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL HEALTH	5,502	4.801	0.008380
14	One Health	351	4.694	0.001310
15	INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS	12,403	4.621	0.017890
16	ACS Infectious Diseases	2,184	4.614	0.007710
17	Travel Medicine and Infectious Disease	1,783	4.589	0.004330

10. Publikation – Pet husbandry as a risk factor for colonization or infection with MDR organisms: a systematic meta-analysis

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkab058

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Pet husbandry as a risk factor for colonization or infection with MDR organisms: a systematic meta-analysis

Carolin Hackmann¹, Petra Gastmeier¹, Stefan Schwarz^{1,2}, Antina Lübke-Becker^{2,†}, Peter Bischoff^{1,3*†} and Rasmus Leistner^{1,3†}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Hindenburgdamm 27, 12203, Berlin, Germany; ²Institute of Microbiology and Epizootics, Centre of Infection Medicine, Department of Veterinary Medicine, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Hindenburgdamm 30, 12203, Berlin, Germany

*Corresponding author. E-mail: peter.bischoff@charite.de

†These authors contributed equally to this work.

Received 12 November 2020; accepted 8 February 2021

Background: MDR organisms (MDROs) pose a relevant risk for patients in modern healthcare. Although ownership of pet animals is common and owners and pets commonly live in close contact, it is still unclear whether pet ownership may be considered as a risk factor for MDRO acquisition prior to hospitalization.

Methods: We performed three separate meta-analyses in accordance with the PRISMA guidelines, assessing contact to pets as a risk factor for acquisition of MRSA, VRE and MDR Gram-negatives [namely third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales (3GCRE) and carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)].

Results: We calculated an increased risk of MRSA carriage for dog owners [risk ratio (RR) 2.28, 95% CI 1.47–3.56]. Meta-analysis did not show a significantly higher risk for 3GCRE colonization among owners of different pet species compared with non-pet owners (RR 1.18, 95% CI 0.83–1.68 for pet owners in general, RR 0.88, 95% CI 0.56–1.40 for dog owners, RR 1.16, 95% CI 0.58–2.34 for cat owners, RR 1.34, 95% CI 0.43–4.18 for rodent owners, RR 0.91, 95% CI 0.38–2.18 for bird owners, and RR 2.34, 95% CI 0.33–16.63 for lizard/frog owners). For VRE, there were insufficient data to perform a meta-analysis.

Conclusions: Our analyses suggest contact to pet animals is a risk factor for MRSA, but not for 3GCRE/CRE acquisition. Evaluation of the underlying literature suggested a possible role of pet animals as: (i) vectors for the transmission of MDROs between livestock and humans; as well as (ii) a reservoir for MDROs. Pets, therefore, may promote transmission and reinfection of humans.

Introduction

MDR organisms (MDROs) are of high relevance for modern healthcare as they pose a relevant risk for patient mortality and morbidity. In 2015, the burden for public health caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU was studied by Cassini *et al.*¹ They reported 33 110 attributable deaths in the EU and the European Economic Area alone.¹ Nosocomial infections with resistant bacteria can originate from endogenous bacteria already colonizing the patient or exogenous bacteria acquired in the hospital.² In order to develop preventive measures, such as one health interventions and specific risk factor-adjusted screening approaches for healthcare, it is crucial to be aware of the risk factors for MDRO acquisition before hospitalization. Well-known risk factors are, e.g. prior hospitalizations, antimicrobial drug intake,

travel to high-risk countries and contact with livestock animals.^{3–7} In addition to human MDRO colonization, MDRO infection and colonization occurs in pet animals such as cats and dogs, although prevalence rates vary strongly.^{8,9} Various studies reported MDRO colonization in owners and pets living in the same household.^{10,11} Therefore, transmission of MDROs between humans and pets is possible.^{12–15} However, it is still unclear as to which extent contact to pets predicts MDRO colonization, and if and how this could be influenced. While veterinarians have a higher risk for MDRO colonization,^{14,16,17} a similar effect in pet owners is not yet clarified. Therefore, we conducted systematic reviews and meta-analyses of all published studies with regard to pet animals as a risk factor for MDRO colonization in pet owners in the general population. As risk factors for MDRO acquisition depend also on the type of pathogen, we analysed the most relevant MDROs in human healthcare,

namely MRSA, third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales (3GCRE), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) and VRE.

Methods

Search strategy

We performed the systematic reviews according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines;¹⁸ the trial was registered on 5 July 2020 (PROSPERO CRD42020181223). A prospective study protocol concerning the objective, search strategy and planned analyses was developed and applied during the whole work process. Ethics approval was not required.

Two independent investigators performed the literature search based on a prospectively prepared protocol. We searched for studies that examined the role of pet animals as a risk factor for the colonization or infection with MDROs. This review comprises three separate literature searches performed for: (1) MRSA, (2) 3GCRE or CRE, and (3) VRE. In the literature, MRSA lineages are grouped into healthcare-associated (HA), community-associated (CA) and livestock-associated (LA) MRSA. In the meta-analysis on Topic 1, this categorization was applied as well. However, it has to be considered, that due to the spread of CA-MRSA to hospitals and the transmission of HA-MRSA outside the hospital, this classification is becoming indistinct and focusing on multilocus sequence types, *spa* types, SCCmec types or even *dru* types is recommended.^{19–22} For Topic 2 we subsumed Enterobacterales resistant to third- and fourth-generation cephalosporins and Enterobacterales producing ESBL under the term 3GCRE, since production of β -lactamases represents the main reason for the extended resistance to cephalosporins.^{23,24} Enterobacterales presenting additional resistance to carbapenems such as ertapenem or imipenem were defined as CRE. Magiorakos *et al.*²⁵ developed a resistance classification for Enterobacterales based on the resistance to antimicrobial agents belonging to different antimicrobial classes. Applying this classification, the pathogens considered in this meta-analysis belong to the group of MDR pathogens.²⁵

Studies eligible for this analysis were randomized controlled trials (RCTs), cohort studies and case-control studies. Based on the level of evidence, RCTs were the preferred type of study, followed by cohort studies and case-control studies. We excluded case reports, letters to the editor and conference abstracts. Narrative and systematic reviews analysing the topic of transmission of MDROs between humans and pets were screened and the reference lists were searched for other relevant articles. In addition, we manually searched the reference list of eligible articles for relevant publications.

The primary outcome was the relative risk of carrying one of the above-mentioned MDROs in humans with contact to pet animals compared with humans without contact to pet animals.

We searched for full-text articles in the English or German language without any time limit. The search for Topic 1 was performed in November 2019, for Topic 2 in April 2020 and for Topic 3 in March 2020. We searched the databases Medline via PubMed, Embase via Ovid and the Cochrane Library. The detailed search strategy for all three databases is available in the [Supplementary data](#) (Table S1, available as [Supplementary data](#) at [JAC Online](#)).

Study selection

Two independent investigators reviewed the list of articles that met the inclusion criteria. Disagreement was resolved by consensus through discussion among the reviewers. The PRISMA flow diagrams (Figures S1–S3) illustrate the phases of the study selection process.

Two independent investigators extracted data from the eligible articles using a prospectively prepared data extraction form. This included year of

publication, country of origin, study design, study population, demographic data, analysed pets, method of sample acquisition and laboratory methods. Disagreement was resolved by consensus.

Statistical analysis

For all statistical analyses, we used the Cochrane Review Manager software and calculated the risk ratios (RRs) for carriage of a MDRO and their 95% CI.²⁶ We used the Mantel-Haenszel method with random-effects modelling to calculate the pooled RRs and CIs. The statistical heterogeneity of the included studies was evaluated using the Cochrane χ^2 and I^2 statistic.²⁶ If necessary, a subgroup analysis or sensitivity analysis was performed to investigate high rates of heterogeneity.

Quality assessment and risk of bias

All included studies in the meta-analysis were assessed for quality using the Newcastle-Ottawa Scale.²⁷ Although widely applied and listed in the Cochrane handbook as a ‘tool for assessing methodological quality or risk of bias in non-randomized studies’, the scientific evaluation of the scale is currently in progress. We evaluated funnel plots to estimate the risk of publication bias.²⁶ In these scatter plots, the effect size (RR) of included studies is represented on the x-axis. The precision of the studies is represented on the y-axis using the standard error (SE(log[RR])). Smaller studies with lower precision and wider scattering effect sizes are to be found on the bottom of the plots, whereas larger studies with higher precision and narrow effect sizes are to be found on the top of the plot. If there is no publication bias, the funnel plot resembles a symmetrical inverted funnel.²⁸

Results

Topic 1: effect of pet animal contact on the risk of MRSA carriage in humans

Our systematic search identified 2525 publications (Figure S1). An additional hand search and the search of reference lists of eligible articles and reviews identified 27 further publications. After removing the duplicates, 1869 publications were screened for title/abstract. Considering the eligibility criteria and relevance to the study topic, 139 publications were selected for full-text review. After full-text screening, six publications were included in the meta-analysis. The exclusion criteria for full-text articles are listed in Figure S1.

Among the included studies, there were three cohort studies and three case-control studies. The basic characteristics of the studies included in meta-analysis are listed in Table 1.

Fritz *et al.*²⁹ studied the prevalence of and risk factors for MRSA and MSSA colonization in 1300 children in the USA. Pet ownership was not found to be a significant risk factor for MRSA colonization, but was significant for MSSA colonization in children (OR 1.53, 95% CI 1.17–1.99). In addition, children colonized with an HA-MRSA strain were more likely to live together with pets than children colonized with an CA-MRSA strain ($P=0.046$).²⁹

Denis *et al.*³⁰ assessed the prevalence of and risk factors for carriage of MRSA ST398—an LA-MRSA strain typically occurring in swine farmers—in 127 swine farm residents and personnel in Belgium. They identified regular contact to pet dogs as a significant risk factor for MRSA colonization (OR 19.8, 95% CI 4.3–91.2).³⁰

Bearman *et al.*³¹ studied risk factors for MRSA colonization with inducible dormant MRSA (ID-MRSA) and CA-MRSA predominantly

Table 1. Basic characteristics of the included studies for Topic 1

First author	Year of publication	Study location	Study design	Study group	Sample size total (groups)	Female (%), total (groups)	Mean age (years), total (groups)	Culture type	Considered animals
Fritz	2008	USA	cohort study	children <18 years	1300	48.4	5.1	nasal swab	pets (not specified)
Denis	2009	Belgium	cohort study	swine farm residents	127	-	-	nasal + wound swabs	dogs
Bearman	2010	USA	prospective cohort study	ambulatory patients	1000	64	23.5	nasal swab	dogs
Chanchaithong	2014	Thailand	case-control study	dog owners/small animal veterinarians/people without pet association	400 (100/200/100)	-(63/57.5/64)	-(32.7/28.6/24.5)	nasal swab	dogs
Ye	2016	China	case-control study	pig workers/pet-owning workers/control workers	1402 (224/200/978)	41.9 (32.9/47.5/41.9)	- ^a	nasal swab	dogs
Van Balen	2017	USA	case-control study	dog-owning healthy volunteers/non-dog-owning healthy volunteers	499 (284/215)	-	-	nasal swab	dogs

^aAge groups reported.

in university students in the USA ($n = 1000$). They performed a prospective cohort study and identified dog ownership as a significant risk factor for CA-MRSA colonization (OR 1.450, $P = 0.019$).³¹

Chanchaithong *et al.*³² assessed methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci (MRCoPS) in dogs and people with contact to dogs in Thailand. In a case-control study, 100 dog owners, 200 small animal veterinarians and 100 control persons were tested for MRSA colonization (among other staphylococci). In addition, 100 dogs underwent nasal, groin and perineum swabbing. LA-MRSA was isolated in one dog and three veterinarians. No MRSA isolates were obtained from dog owners and control persons. Therefore, the assessment of dog ownership as a risk factor for MRSA carriage was not possible.³²

Ye *et al.*³³ investigated the association of LA-MRSA with occupational pig contact and pet contact. They performed a case-control study in which 224 pig workers, 200 pet-owning workers and 978 control workers were tested for MDR *Staphylococcus aureus* (MDRSA) and MRSA. There was no significant difference in the prevalence of MRSA between pet owners and controls (prevalence 1.5% and 1.3%, respectively, $P = 0.849$).³³

Van Balen *et al.*³⁴ assessed the influence of pet ownership in the biodiversity of *S. aureus* and MRSA in households. The prevalence of MRSA differed significantly between the 284 dog-owning persons and 215 non-dog-owning persons (prevalence 4.2% and 0.9%, respectively). However, no dogs were tested positive for MRSA carriage in the nasal or perianal region in this case-control study. No association was detected between MRSA carriage and the ownership of other pets, such as cats, reptiles, small mammals, or fish.³⁴

We used the Newcastle-Ottawa scale to assess the quality of the studies included in the meta-analysis. Two of the cohort studies were found to be of high quality, the other four studies were of moderate quality (Tables S2 and S3). All studies had an appropriate ascertainment of the outcome (MRSA colonization) that was measured in the same way in exposed and non-exposed persons. Studies varied in the comparability of cohorts or cases and controls based on study design or analysis.

Overall, our meta-analysis consisted of six studies and included 4304 participants (range 127–1300). It did not show a significantly higher risk of MRSA carriage in pet owners (RR 1.64, 95% CI 0.79–3.40). However, the heterogeneity was high among these studies ($I^2 = 74\%$) (Figure 1). The number of included studies was too small to perform a subgroup analysis divided into dog owners and owners of pets of different species. Therefore, we performed a sensitivity analysis with focus on the species of pet animals. For the sensitivity analysis, we excluded the only study that did not specify the species of pet animal.²⁹ The remaining five studies all focused on dog owners.^{30–34} The analysis of the remaining studies showed a more homogeneous result ($I^2 = 18\%$) and demonstrated a significantly higher risk of MRSA carriage for dog owners (RR 2.28, 95% CI 1.47–3.56) (Figure 2).

Because of the small number of included studies in this meta-analysis, the reporting bias cannot be estimated based on a funnel plot (Figure S4). More studies are needed to make assumptions about the symmetry of findings in this funnel plot. Furthermore, the high heterogeneity between the included studies affects the validity of this test.²⁸

Systematic review

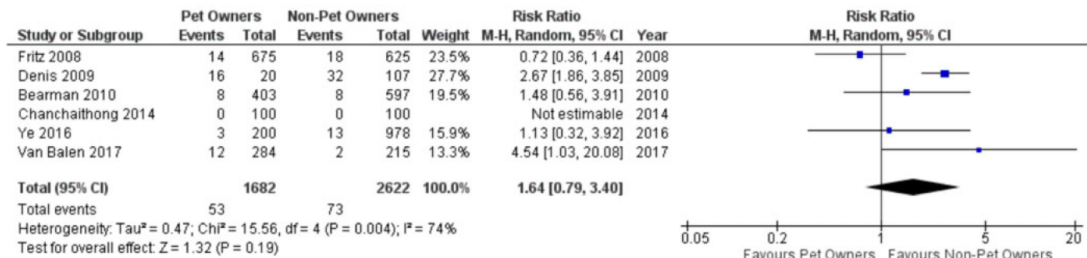


Figure 1. Forest plot illustrating the risk ratio of MRSA colonization in pet owners versus non-pet owners. This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the print version of JAC.

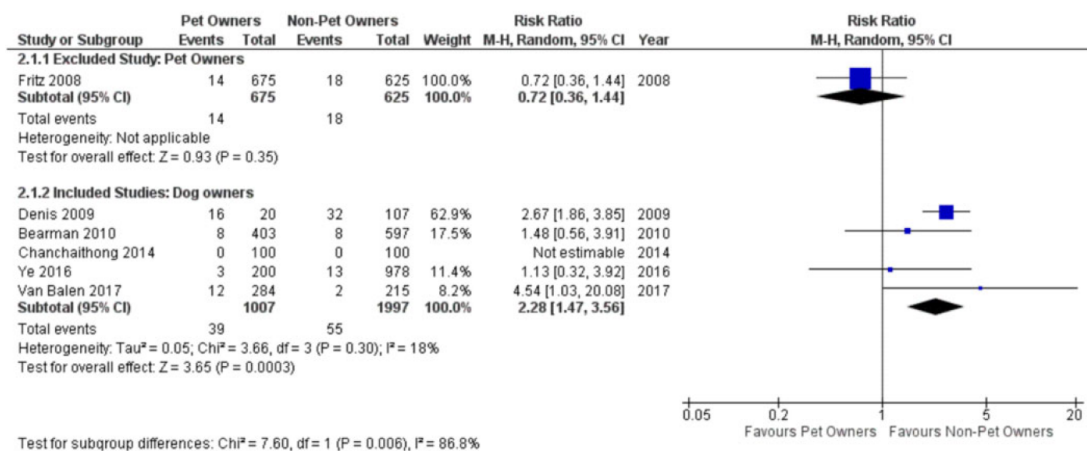


Figure 2. Forest plot illustrating the risk ratio of MRSA colonization in dog owners versus non-dog owners (sensitivity analysis). This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the print version of JAC.

Topic 2: effect of pet animal contact on risk of 3GCRE/CRE carriage in humans

The systematic search on this topic identified 1888 publications (Figure S2). We identified 20 further publications through an additional hand search of reference lists of eligible articles and reviews. After removing the duplicates, 1315 publications were screened for title/abstract. In all, 117 publications were selected for full-text review, based on the eligibility criteria and relevance to the study topic. The exclusion criteria for full-text articles are listed in Figure S2. Finally, we included 13 studies in the meta-analysis.

The included studies covered nine cohort studies and four case-control studies. In Table 2, the basic characteristics of the included studies are listed.

Varma *et al.*³⁵ investigated risk factors for MDR *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serovar Newport (*S.* Newport) infections in a case-control study ($n = 1369$). Having a frog or lizard in the household was not identified as a risk factor for MDR *S.* Newport infections (OR 1.2, 95% CI 0.2–9.8), but was a risk factor for infections with pan-susceptible *S.* Newport (OR 2.9, 95% CI 1.1–7.7).³⁵

Meyer *et al.*³⁶ studied risk factors for ESBL-E and VRE carriage in 231 healthy infection control employees attending a symposium.

They identified contact to pet animals as a significant risk factor for *Escherichia coli* carriage in multivariate analysis (OR 6.7, 95% CI 1.0–42.6).³⁶

Huijbers *et al.*³⁷ assessed the prevalence and risk factors of ESBL-E colonization in Dutch regions with either high or low broiler densities ($n = 1025$). They did not identify contact to pets as a single significant risk factor for ESBL-E carriage, but prevalence increased with a higher number of different animal species to which the participants had contact. Prevalence ranged from 4% in participants without pet contact to 12% in participants with contact to more than four different animal species, such as cats, dogs, rodents and birds.³⁷

Leistner *et al.*³⁸ investigated risk factors for community-acquired colonization of ESBL-E *coli* in 258 hospital patients. They did not identify contact to pet animals as a significant risk factor for colonization with ESBL-E *coli* ($P = 0.853$).³⁸

Barreto Miranda *et al.*³⁹ studied ESBL-E colonization in 211 international travellers with gastrointestinal symptoms after their return and performed a follow-up examination on ESBL-E-positives after 6 months. Furthermore, they assessed additional risk factors for colonization. Cat ownership was identified as a

Table 2. Basic characteristics of the included studies for Topic 2

First author	Year of publication	Study location	Study design	Study group	Sample size total (groups)	Female, (%), total (groups)	Mean age, (years), total (groups)	Pathogen	Culture type	Considered animals
Varma	2006	USA	case-control study	<i>Salmonella</i> patients/healthy community controls	1369 (215/1154)	– (61/59)	40/43	MDR <i>Salmonella</i> Newport	samples from stool, blood, others	frogs, lizards
Meyer	2012	Germany	cohort study	healthy infection control personnel	231	–	–	ESBL-E	rectal swab	pets
Huijbers	2013	Netherlands	cohort study	inhabitants of regions with high/low broiler density	1025 (533/492)	– (58/57)	– ^a	ESBL-E	rectal swabs	pets (cats, dogs, rodents, birds)
Leistner	2013	Germany	case-control study	ESBL-E-positive hospital patients/ESBL-E-negative hospital patients	258 (85/173)	56 (42/72)	66 (62, 67)	ESBL-E <i>coli</i>	urine or blood culture, rectal swab, stool sample, etc.	pets
Barreto Miranda Carvalho	2016	Germany	cohort study	travellers with gastrointestinal complaints	211	55	30	ESBL-E	stool samples	cats
Harries Chung	2016	Brazil	case-control study	dog owners/non-dog owners	178 (134/44)	–	–	ESBL-E <i>coli</i>	stool samples	dogs
	2016	Germany	cohort study	asymptomatic children	224	44	3	ESBL-E	stool samples	pets, rodents
	2017	South Korea	case-control study	dog owners/non-dog owners	48 (14/34)	–	–	3GCRE <i>coli</i>	stool samples	dogs
Josza	2017	Germany	cohort study	healthcare professionals	107	55	–	ESBL-E	rectal swab	pets
Manges	2018	USA	cohort study	US military veterans	469	18	– ^a	ESBL E <i>coli</i> ST131	urine sample, wound swab, blood sample	dogs, cats, birds
McNulty	2018	Great Britain	cohort study	adult volunteers	2427	57	– ^a	ESBL-E	stool sample	dogs, cats, rabbits, guinea pigs, hamsters
Rodriguez-Revuelta	2018	Spain	cohort study	newborns	96	43	<1	ESBL-E	rectal swabs	pets
van den Bunt	2019	Netherlands	cohort study	general population	4177	55	– ^a	ESBL-E	stool sample	pets

^aAge groups reported.

significant risk factor for colonization in the follow-up visit in multivariate analysis (OR 7.95, 95% CI 1.16–54.68).³⁹

Carvalho *et al.*⁴⁰ investigated prevalence of MDR *E. coli* in 134 dogs, their owners and a control group of 44 individuals without contact to dogs. ESBL *E. coli* was detected in eight dog owners and seven non-dog owners. In four isolate pairs of dogs and owners, *E. coli* strains with indistinguishable PFGE patterns were detected.⁴⁰

Harries *et al.*⁴¹ determined the prevalence and risk factors for ESBL-E carriage in 224 nursery children. Contact to pet rodents was identified as a risk factor in univariate analysis (OR 8, 95% CI 0.8–93). Contact to pets in general was not identified as a risk factor for ESBL-E colonization (OR 3, 95% CI 0.3–135).⁴¹

Chung *et al.*⁴² studied the clonal relatedness of *E. coli* isolates from 14 dog owners and 34 non-dog owners in Korean college students and their family members. They did not identify 3GCR *E. coli* in dog owners, but identified two 3GCR *E. coli* in non-dog owners.⁴²

Jozsa *et al.*⁴³ assessed the prevalence and risk factors of MDRO colonization in 107 healthcare professionals. They detected ESBL *E. coli* in 3.7% of the participants but did not identify contact to pets as a risk factor for ESBL *E. coli* colonization (OR 0.32, 95% CI 0.04–2.20).⁴³

Manges *et al.*⁴⁴ determined the prevalence and risk factors for *E. coli* ST131 colonization among 469 *E. coli*-positive US military veterans. Exposure to pet dogs, cats and birds was assessed and pet cat exposure was identified as a protective factor for *E. coli* ST131 colonization (P value = 0.02).⁴⁴

McNulty *et al.*⁴⁵ investigated the prevalence and risk factors for CTX-M ESBL-E in the general adult population of England ($n = 2427$). Contact to dogs, cats, rabbits, guinea pigs and hamsters was investigated separately as risk factors. None of the considered animal species was identified as a significant risk factor for CTX-M ESBL-E carriage. Although rabbits belong to the taxonomic order Lagomorpha, whereas hamsters and guinea pigs belong to the order Rodentia, we summarized for better comparability with other studies included in the meta-analysis, the data for rabbits, guinea pigs and hamsters to an aggregated dataset for rodents.⁴⁵

Rodríguez-Revuelta *et al.*⁴⁶ studied the incidence rates and risk factors for ESBL-E colonization in 96 newborns from colonized and non-colonized mothers. Living with pets was identified as a protective factor in multivariate analysis (HR 0.3, 95% CI 0.08–1.05).⁴⁶

van den Bunt *et al.*⁴⁷ assessed prevalence and risk factors for carriage of ESBL-E or CRE in the Dutch general population ($n = 4177$). They identified contact to animals in or around the household as a risk factor for ESBL-E colonization in univariate analysis (OR 1.34, 95% CI 0.99–1.81), but no data were available for multivariate analysis and population attributable risk analysis.⁴⁷

Due to the data structure of the included studies, we divided the meta-analysis into subgroups based on pet species. Four out of 13 publications reported data separately for different animal species.^{37,41,44,45} We therefore included the respective datasets in the subgroup analyses, but spared the summarizing analysis to prevent overrepresentation of studies considered multiple times in the meta-analysis. Overall, the meta-analyses consisted of 13 studies and included 10 820 participants (range 48–4177). All studies investigated infection or colonization with 3GCRE. Eleven out of 13 publications focused on ESBL-E, with *E. coli* being the most represented pathogen. None of the publications reported

CRE colonization. Studied pet species comprised dogs, cats, rodents, birds and reptiles/amphibians (Table 2).

None of the meta-analyses showed a significantly higher risk for 3GCRE colonization in owners of different pet species compared with non-pet owners (RR 1.18, 95% CI 0.83–1.68 for pet owners in general, RR 0.88, 95% CI 0.56–1.40 for dog owners, RR 1.16, 95% CI 0.58–2.34 for cat owners, RR 1.34, 95% CI 0.43–4.18 for rodent owners, RR 0.91, 95% CI 0.38–2.18 for bird owners, and RR 2.34, 95% CI 0.33–16.63 for lizard/frog owners; Figure 3). Heterogeneity was low-to-moderate in the subgroups of pet owners in general, dog owners and bird owners ($I^2 = 0\%–59\%$). The subgroups of cat owners and rodent owners showed critical heterogeneity ($I^2 = 74\%–83\%$). Since these subgroups only comprise three to four publications, no further subgroup analysis was performed. Therefore, we performed a sensitivity analysis. The publications varied in methodical and clinical characteristics, but changes in study selection, effect measure or a change to fixed-effect model did not show significant improvements in heterogeneity. To prevent limitation of the informative content of this analysis, we proceeded to include these subgroups, but results have to be discussed critically.

The quality of included studies was assessed using the Newcastle–Ottawa scale. Three of the cohort studies and two case–control studies were of high quality, whereas the remaining eight studies were of moderate quality. All studies presented an appropriate assessment of outcomes and study participants were representative of the exposed cohort. Studies varied in comparability of cohorts and quality of the case definition (Tables S2 and S3).

The number of included studies was too small for each subgroup to estimate the reporting bias based on a funnel plot, but in total, the findings appear to be distributed symmetrically around the pooled RR (Figure S5). It has to be considered that a heterogeneity between studies affects the validity of this test.²⁸

Topic 3: effect of pet animal contact on risk of VRE carriage in humans

In the systematic literature search, we identified 554 publications in total. The additional hand search and reference list search identified eight additional articles. After removing 160 duplicates, 402 articles were screened for title/abstract. We selected 34 articles for full-text review. None of the articles covered the necessary data for inclusion in a meta-analysis. Five articles were reviews and one article was a conference abstract (Figure S3).

VRE transmission between owners and pets is not yet studied widely; therefore, the number of articles identified in total was low in comparison with MRSA and 3GCRE/CRE (Figures S1 and S2). Identified studies consisted primarily of case reports and studies describing the prevalence of VRE in pets. Only few articles addressing co-colonization or transmission were available. The major problem was the lack of detection of VRE in humans and pets in most studies. The following two articles addressed pets as a risk factor for VRE colonization in humans, but no VRE were detected and therefore they did not offer relevant data for meta-analysis: Jozsa *et al.*⁴³ studied risk factors for MDRO acquisition in 107 German healthcare professionals. Contact to pet animals should be assessed as one risk factor. The study aimed to investigate

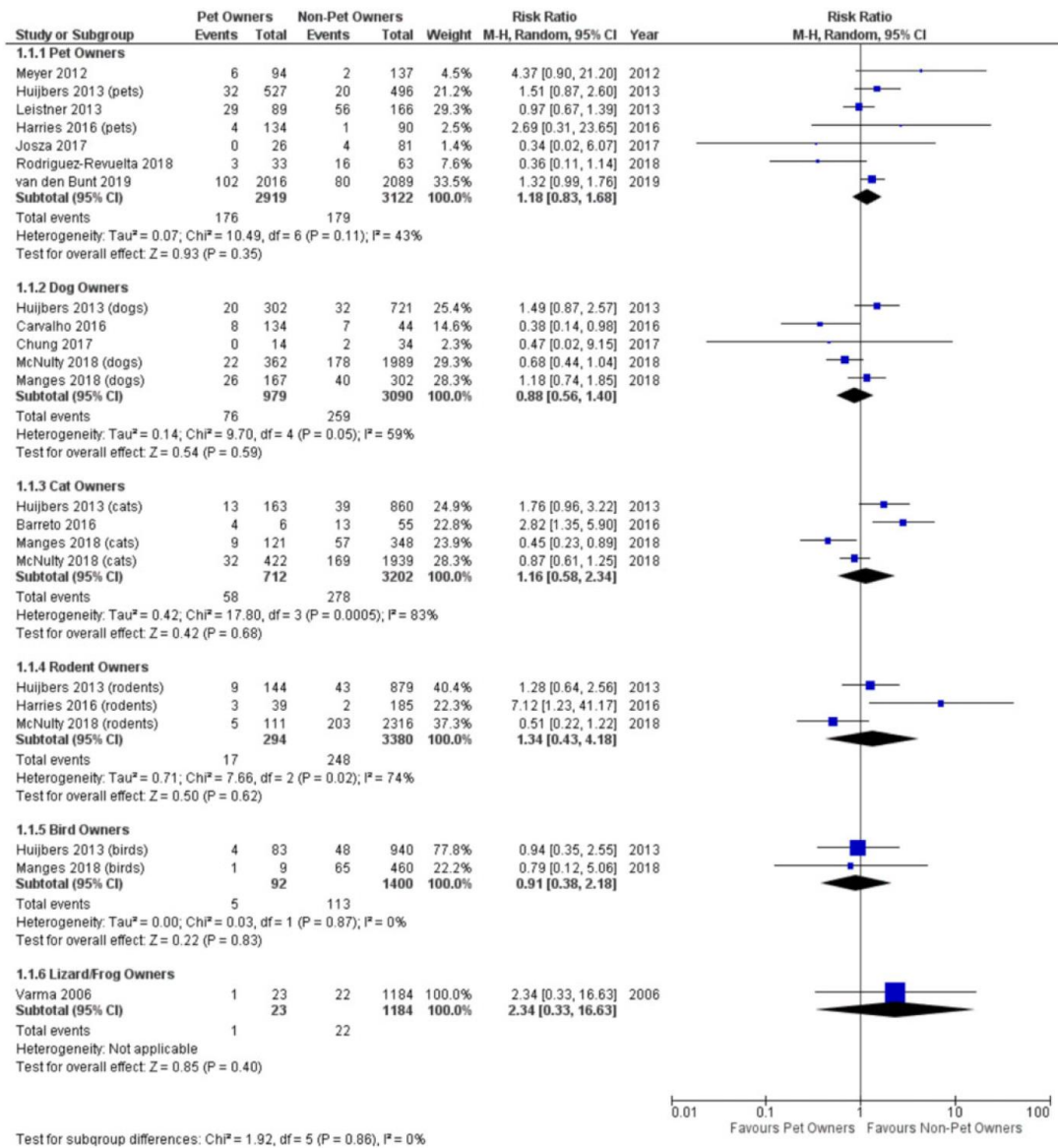


Figure 3. Forest plot illustrating the risk ratio for 3GCRE colonization in pet owners versus non-pet owners and the respective subgroups. This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the print version of JAC.

colonization with MRSA, VRE and MDR Gram-negatives (MDRGNs), but neither MRSA nor VRE were detected in any of the participants.^{4,3} Meyer *et al.*³⁶ assessed pet husbandry as a risk factor for ESBL-positive pathogens and VRE in healthy infection control personnel from Germany and Austria. Again, in 231 participants, no VRE colonization was detected.³⁶

Discussion

Topic 1: effect of pet animal contact on risk of MRSA carriage in humans

Our meta-analysis identified dog ownership as a significant risk factor for MRSA colonization. For husbandry of other pets, such as

cats, there were no sufficient data available. Only one of the included studies covered different types of pets and could not confirm them as a general risk factor for MRSA colonization.²⁹

A lack of studies assessing the role of cats in MRSA transmission was recognized before by Bramble *et al.*¹⁰ in a narrative review: out of 10 MRSA-related case studies, 8 addressed dogs as MRSA vectors whereas only 2 studies addressed cats as well. This lack of data might result from lower prevalence rates in cats in comparison with dogs. Harrison *et al.*⁸ reported a lower prevalence in cats (0%–4%) than in dogs (0.7–9%) in Portugal and the UK. In Germany, the prevalence ranges from 0.4% to 2.6% in dogs and from 0% to 1.4% in cats.⁹ In contrast, some studies reported almost similar prevalence in cats and dogs.^{13,48} Since cats are highly popular pets with close contact to their owners, further data on this topic are needed.

Our meta-analysis suggests that dog owners have a more than two-times higher risk of MRSA colonization than non-dog owners. The review of the underlying literature showed that transmission is possible, but the likelihood of these transmissions is low. Ferreira *et al.*¹² reported that in 49 MRSA-infected pet owners, an MRSA strain, which shared the same PFGE pattern and *spa* type, was found in pets in three households. Another study identified 1.8% MRSA-positive dogs in a cohort of 242 pet owners with a colonization rate of 3.3%, but no MRSA co-colonization in pets and owners. Relatedness of the MRSA strains was not studied here.⁴⁹ Kottler *et al.*¹³ reported MRSA strains with the same PFGE pattern in <1% of pet-owner pairs. In this study, prevalence of MRSA was 5.63% in humans and 3.41% in pets.¹³ The higher MRSA prevalence in humans compared with their pets might be an indicator that transmission is primarily directed from humans to pets.

None of the included studies in this meta-analysis analysed swab samples of the respective dogs living in the same household as the owners. A verification of direct transmission of MRSA strains between dog and owner was not performed. Therefore, it is possible that other factors may have affected the results and dog ownership correlates with other risk factors not considered here. In this regard, it is important to note that other studies did not indicate pet husbandry as a risk factor for MDRO colonization.^{50,51} In studies observing households with a proven MRSA-positive pet, the risk of MRSA colonization was found to be higher.^{16,52} However, in these studies MRSA infection was rare in pets and pet ownership still did not play a major role in MRSA infection in humans.^{16,52}

In cats and dogs, the majority of MRSA strains belong to human CA- and HA-MRSA lineages. This also indicates that MRSA colonization in pets might originate from transmission via owners.¹⁵ However, colonized animals can subsequently transmit the bacteria to healthy humans or back to their owner.^{8,14,16,53} In our meta-analysis, studies faced different MRSA strains. While most studies assessed the dominant HA- and CA-MRSA lineages,^{29,31,32,34} two publications studied the LA-MRSA strain ST398.^{30,33} Denis *et al.*³⁰ identified dog ownership as a highly significant risk factor for LA-MRSA colonization in a cohort of swine farmers. On the other hand, results of Ye *et al.*³³ did not identify dog ownership as a risk factor for MRSA ST398 colonization in pet-owning and control workers.³³ The higher effect shown by Denis *et al.*,³⁰ therefore, might result from the contact of dogs to livestock animals on the farm or a higher MRSA prevalence in owners and might not be applicable to dog owners in general. This hypothesis is supported by a relatively high MRSA prevalence in pet

dogs and cats shown by Kaspar *et al.*⁴⁸ as well. They also studied pets in a region characterized by a high density of pig farming. Furthermore, Fessler *et al.*⁵⁴ also reported carriage of MRSA CC398 with indistinguishable PFGE patterns in humans, pigs and dogs on a dairy farm with pigs.

This meta-analysis faces some limitations. The number of high-quality studies suitable for a meta-analysis was low and the included studies assessed different study groups. They varied in population cohort, mean age, country of origin, and sample size (Table 1). This heterogeneity is as well reflected by the I^2 in statistical testing (Figure 2).

All six study samples were drawn from different demographic groups and therefore the underlying MRSA prevalence differed as well, from 1.6% in healthy volunteers to 20% in swine farm residents.^{30,34} In this meta-analysis, the study with the highest MRSA prevalence did identify dog ownership most significantly as a risk factor. However, only swine farm residents with an LA-MRSA colonization were studied here.³⁰ An overestimation of the effect due to this study is likely, since it is highly weighted in the random-effects model (Figure 2). Two of the largest study samples concentrated on children and young adults (mostly university students).^{29,31} Although other studies reported higher frequencies of MRSA transmission between pets and humans, especially in young children,⁵⁵ the two studies included in our meta-analysis did not confirm young age as a risk factor for MRSA transmission.^{29,31} In fact, both studies did not identify pet or dog ownership as a significant risk factor for MRSA colonization (Figure 1). In the sensitivity analysis, the study of Fritz *et al.*²⁹ concerning children was excluded from the final analysis (Figure 2). Therefore, a bias of the results due to a low mean age is not to be expected.

Finally, another potential limitation might be the underscoring of *mecC*-positive MRSA, particularly in older studies. This gene was initially reported in 2011 in *S. aureus*,^{56,57} and since then has been detected only occasionally in companion animals, such as dogs and cats.^{48,58,59}

Topic 2: effect of pet animal contact on risk of 3GCRE/CRE carriage in humans

Our meta-analysis did not identify pet ownership as a significant risk factor for 3GCRE carriage. The subgroup analyses for cat, dog, rodent or bird owners led to the same findings. For pet, dog, cat and rodent owners, the group analyses included studies that indicated ownership of the considered animal as a risk factor as well as studies that identified it as a protective factor. Only for bird owners, both included studies suggested bird ownership as a protective factor. However, results were not statistically significant. For reptiles/amphibians, only one study was available. As a consequence, no pooled RR could be calculated (Figure 3).

Although we did not find a significant effect of pet ownership as a risk factor for 3GCRE carriage, there is indication that pets may play a relevant role in the transmission of resistant pathogens. Huijbers *et al.*³⁷ investigated all pet species separately and overall. They did not identify contact to any pet species as a significant risk factor. However, prevalence of 3GCRE colonization increased with contact to an increasing number of different pet species.³⁷ The results of Barreto Miranda *et al.*³⁹ strengthen the assumption that pets can act as a reservoir for 3GCRE. They demonstrated higher 3GCRE prevalence in cat owners 6 months after returning from a

travel with gastrointestinal symptoms compared with non-cat owners.³⁹ The analysis of Mughini-Gras *et al.*⁶⁰ supports these results. They designed a source attribution model to determine the influence of different lifestyle factors for acquisition of community-acquired ESBL and AmpC-producing *E. coli*. In this model, contact to pet animals accounted for 7.9% of ESBL or AmpC *E. coli* carriage. The relevance of dogs was higher than that of cats (5.1% versus 2.4%).⁶⁰

The included studies in our meta-analysis focused on the species *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Salmonella enterica* was specifically assessed in one study.³⁵ Although infection and transmission of resistant 3GCR *Salmonella* strains between pets and owners have been reported earlier, no further studies eligible for our meta-analysis were available to investigate pet ownership as a risk factor for *Salmonella* carriage.^{61–63}

CRE carriage was investigated in two of the included studies. van den Bunt *et al.*⁴⁷ did not identify any CRE carriage in the study population. McNulty *et al.*⁴⁵ identified only two CRE colonized participants. Therefore, no further risk assessment was performed. Prevalence of carbapenem resistance in the European population in 2018 was <0.1% in *E. coli* and 7.5% in *K. pneumoniae* isolates.⁶⁴ Prevalence of CRE in pets is reported to be very low as well. Stolle *et al.*⁶⁵ identified carbapenem resistance in 8 out of 1311 *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates from livestock and companion animals. All carbapenem-resistant isolates were obtained from dogs.⁶⁵ Li *et al.*⁶⁶ reported CRE prevalence of 2.2% in dogs. The prevalence of carbapenem resistance in 944 *E. coli* isolates from companion animals examined by Shaheen *et al.*⁶⁷ was 0.4%. Köck *et al.*⁹ summarized CRE prevalence in different animal species in a systematic review. They reported a CRE prevalence of 2.4%–4% in cats (with *bla*_{OXA 48}, *bla*_{NDM 1}, *bla*_{IMP 4}) and 0.6%–2.6% in dogs (with *bla*_{OXA 48}, *bla*_{NDM 1}, *bla*_{NDM 5}, *bla*_{NDM 9}, *bla*_{VIM 1}).⁹ Overall, the majority of carbapenemases identified in pets were OXA-48 and NDM.^{9,65,66} Low CRE prevalence in animals may result from the absence of carbapenem usage in livestock and companion animals. However, occasional use as antibiotic of last resort in cases of MDRO infections has been reported in companion animals.^{9,68}

Cephalosporin resistance is more widespread in humans and animals than carbapenem resistance. ECDC data from human isolates showed that in 2018, prevalence of third-generation cephalosporin resistance was 15.1% in *E. coli* and 31.7% in *K. pneumoniae* isolates.⁶⁴ Prevalence of ESBL-E in dogs and cats has been widely reported and ranged between 2.5% and 81.8% in dogs and 1.4% and 73.9% in cats.^{40,48,69–76} Prevalence of 3GCR *E. coli* or ESBL *E. coli* varied between 3.8% and 81.8% in dogs and 3.8% and 73.9% in cats.^{40,70,72–74} In contrast to carbapenems, cephalosporins and combinations of β -lactams with β -lactamase inhibitors are recommended for the treatment of pet animals. This might be a reason for the higher prevalence of resistance in pets.^{77,78}

Most studies included in this meta-analysis tested human participants only and did not investigate co-carriage in pets and owners. In these cases, transmission could not be proven directly. Only one of the included studies investigated co-carriage of 3GCRE in pet-owner pairs. Carvalho *et al.*⁴⁰ used PFGE typing to identify clonal relatedness in isolates presenting similar resistance profiles. In 178 households, they identified four households with matching pairs, in two of these pairs the matching isolates were ESBL *E. coli*

(1%).⁴⁰ In the literature, co-carriage of 3GCRE has been described earlier and occurred in 7.1% and 9% of households.^{74,79}

While the number of studies demonstrating direct transmission between pets and owners is still low, the occurrence of different resistance genes in pets has been widely reported and can be used as an indicator to determine the origin of drug resistance and the predominant direction of transmission between pets and humans.^{11,60,77,78,80,81} The most relevant resistance genes coding for ESBL production and therefore causing third-generation cephalosporin resistance are the *bla*_{CTX M 1} genes. Among them, *bla*_{CTX M 1} and *bla*_{CTX M 15} are the most frequently detected variants in humans. In livestock, *bla*_{CTX M 1} is predominant.²⁴ In 2012, Ewers *et al.*⁸² reported an increasing occurrence of human-associated ESBL strains in pet animals, including those carrying the *bla*_{CTX M 1} and *bla*_{CTX M 15} variants. They also reported varying frequencies of resistance genes depending on the continent. In Europe, pet animals are frequently colonized with bacteria carrying *bla*_{CTX M 1} and *bla*_{CTX M 15} ESBL genes, whereas the prevalence of *bla*_{CTX M 1} is higher than the *bla*_{CTX M 15} prevalence.⁸² The analysis of Mughini-Gras *et al.*⁶⁰ supports these findings and *bla*_{CTX M 1} and *bla*_{CTX M 15} have been identified as predominant ESBL genes in animals in other studies as well.^{72,83,84} The detection of concurrent resistance genes *bla*_{CTX M 1} and *bla*_{CTX M 15} encourages the assumption that 3GCRE are transmitted between pets and humans. The higher frequency of the *bla*_{CTX M 1} variant in several studies underlines the importance of transmission between pets and livestock. Consumption of raw meat products has been identified as a risk factor for 3GCRE colonization in pets before.^{78,85} Therefore, pets may act as a reservoir for resistant pathogens coming from livestock through direct contact or raw meat consumption as well as resistant pathogens coming from the community via close contact to their owners.

Transmission of 3GCRE between pets and owners is possible in both directions. Abbas *et al.*⁷² reported higher 3GCRE prevalence in dogs and cats (81.8% and 73.9%, respectively) than in dog owners and cat owners (59.0% and 56.5%, respectively), suggesting a predominant transmission from pets to owners.⁷² In contrast, Salinas *et al.*⁸⁶ and Ljungquist *et al.*⁷⁹ reported higher 3GCRE prevalence in humans than in pets, indicating predominance of the reverse transmission. Interestingly, in the studies of Salinas *et al.*⁸⁶ and Abbas *et al.*⁷² genetically diverse clones were observed in humans and pets even though phenotypic resistance and even occurrence of resistance genes was concordant. Isolates of pets were more similar to each other than to isolates of pet owners.^{72,86} Genetic diversity despite matching resistance genes might be an indicator for transmission via plasmids. Salinas *et al.*⁸⁶ suggested co-circulation of a pool of MDR genes on different plasmids via transposons, integrons or gene cassettes.⁸ Results of de Been *et al.*⁸⁷ support this suggestion. They studied the epidemiology of ESBL-E *coli* from humans, livestock and food via WGS and demonstrated that transmission via ESBL-carrying plasmids was the main transmission route of ESBL genes between different hosts.⁸⁷ In this regard, members of other more rarely detected enterobacterial species, such as *Citrobacter braakii*, *Enterobacter cloacae*, *Hafnia* sp., *Raoultella* sp., *Serratia* sp. or *Cranobacter sakazakii*, may also act as a reservoir for mobile genetic elements that carry and disseminate multiple resistance genes.^{88–91}

Similar to MRSA, MDR Enterobacterales can be transmitted between livestock and dogs in a farm environment. Guenther *et al.*⁹²

Systematic review

investigated antimicrobial-resistant *E. coli* in the surrounding of a swine farm and detected closely related 3GCR *E. coli* on a boot swab and in dog faeces. Chatzopoulos *et al.*⁹³ studied the dissemination of MDR intestinal pathogens in lambs and dogs on a sheep farm. In two cases, a dog and a lamb shared the same *E. coli* strain, but both times *E. coli* strains were not resistant to third-generation cephalosporins.⁹³

This meta-analysis faces some limitations. Due to the nature of the research questions, RCTs had not been conducted in this field of study. Logically the focus was put on case-control studies and cohort studies. Heterogeneity between the included studies was high. 3GCRE prevalence varied significantly between different countries and therefore affects the prevalence of events in the meta-analysis. The majority of studies were conducted in Northern European countries, especially in Germany, where 3GCRE prevalence is lower in comparison with Asian or Southern European countries.⁶⁴ Furthermore, study sizes and the composition of study groups varied significantly, also limiting the comparability of studies (Figure 3). Most of the studies focused on 3GCR *E. coli* or ESBL *E. coli*, but included different culture types. Nine studies identified colonization in rectal swabs or stool samples, whereas four studies used clinical samples obtained from infection sites like urine samples or wound samples (Table 2). The prevalence and the risk of transmission can vary greatly between cases of rectal colonization and cases of acute infection, what might be a possible explanation for the variability in effect sizes. The majority of studies could not prove direct transmission between pet and owners, since colonization of pets was not assessed. The only study assessing concurrent colonization in pets and owners did detect co-colonization in few cases, but simultaneously showed a higher prevalence of 3GCRE colonization in the control group.⁴⁰ Furthermore, the molecular biological method used for the comparison of strains was PFGE typing in this case and PCR methods in the other studies assessing transmission between pets and owners.^{40,74,79} These methods are not suitable to detect transmission via plasmids and studies using WGS to detect direct transmission of pathogens as well as transmission via plasmids are needed.

Topic 3: effect of pet animal contact on risk of VRE carriage in humans

Based on the current data, no evaluation of pet animals as a risk factor for VRE colonization on the basis of a meta-analysis was possible. Studies that aimed at assessing pet husbandry as a risk factor for VRE colonization did not detect any VRE in their respective study group.^{36,43} However, several studies addressed the co-colonization of pets and owners with VRE and the role of pets as a VRE reservoir.

VRE prevalence in pets varied strongly among different studies. The majority of studies assessing dogs and cats for VRE colonization were not able to detect VRE in faecal or oral samples.⁹⁴⁻¹⁰⁶ However, van Belkun *et al.*¹⁰⁷ detected VRE (vanA) in 2.6% of tested dogs in 1996. In 2003 and 2004, Torres *et al.*¹⁰⁸ and Herreró *et al.*¹⁰⁹ also detected high VRE (vanA) prevalences of 22.7% and 12.6%, respectively, among dogs. Lower prevalences were reported by Bertelloni *et al.*¹¹⁰ in 2016 and Aslantas *et al.*¹¹¹ in 2019. Bertelloni *et al.*¹¹⁰ reported a VRE prevalence of 3.6% in dogs and Aslantas *et al.*¹¹¹ an even lower prevalence (vanA) of 0.13% in

dogs and 0.8% in cats. Remarkably, all genotypes shown in these publications are vanA. Studies detecting vanB strains in pets are rare.^{112,113} These data reflect the overall epidemiology of vanA being the predominant type of resistance over vanB.¹¹⁴

One possible reason for decreasing prevalence is the time of study implementation. Until 1997, the glycopeptide antibiotic avoparcin was used as a growth promoter in livestock animals in the EU. This led to an emerging cross-resistance against vancomycin in livestock animals and the general population. After the ban of avoparcin, the prevalence of VRE decreased in livestock animals and the general population,⁹ most likely as a consequence of the lack of a direct selection pressure as glycopeptides are not approved for use in food-producing animals. These data indicate that the transmission from livestock to pets may be a relevant pathway and pets may function as a vector from livestock to humans. Devriese *et al.*¹¹⁵ and Bates *et al.*¹¹⁶ reported VRE (vanA) carriage in up to 8% of dogs and 5% of cats living on farms with other VRE-colonized livestock animals. These studies were performed prior to the avoparcin ban when prevalence in farm animals was high.⁹ More recent studies are necessary to assess if this is still a relevant transmission pathway. Since glycopeptides are very rarely used in pets, it is unlikely that pets play a significant role as an independent reservoir of VRE.¹⁰³

Another possible pathway is the transmission from owners to their pets. VRE still plays a significant role in hospital infections and the prevalence in hospitalized humans in the EU has increased in the last years.⁶⁴ To date, this transmission route has not been proven sufficiently. The most striking reason is the scarce detection of VRE in the respective studies. Jozsa *et al.*⁴³ and Meyer *et al.*³⁶ both performed studies on VRE transmission in German healthcare professionals. Unexpectedly, both were not able to detect VRE in the respective study group. Possibly, the number of participants was too low.^{36,43} Chung *et al.*⁹⁸ and Leite-Martins *et al.*¹⁰² investigated transmission of antibiotic-resistant enterococci between humans and pets. Both were able to confirm transmission of enterococci, but no VRE were detected.^{98,102} van den Bunt *et al.*⁶⁹ studied intestinal carriage of antibiotic-resistant enterococci in humans, dogs and cats, but could not report any VRE co-carriage between pet and owner as well. Therefore, relevance of transmission between pets and humans is still unclear. Although some studies indicate matching genetic elements in human and dog VRE isolates,¹¹⁷⁻¹¹⁹ there are no studies directly demonstrating the transmission of VRE between pets and humans available. An overall limitation of the studies comparing enterococcal isolates between humans and pets is the use of older techniques like PFGE and PCR typing.^{98,102} For a more reliable assessment of transmission, studies using WGS approaches are required.

Conclusions

Our data identified dog ownership as a significant risk factor for MRSA colonization in healthy humans. This exceeds the estimations of prior literature findings. However, the effect size has to be interpreted with caution. Due to some limitations concerning the study populations and study designs of the included studies, an overestimation of the effect might have occurred. The underlying data suggested that transmission occurs primarily from humans to dogs and that dogs may play a role as a reservoir for

reinfection and transmission to other household members. Another interesting finding was the apparent role of dogs as a vector for transmission of LA-MRSA ST398 on livestock farms. To assess the role of cats as a risk factor for MRSA colonization, further research is necessary.

Data on pet ownership as a risk factor for 3GCRE and CRE colonization are still too scarce to come to a definite answer. However, several studies confirmed that transmission is possible and matching resistance genes can be found in pets and owners. Bacteria from pets can harbour resistance genes originally found in bacteria from livestock and, therefore, act as vectors between livestock and humans, but also act as a reservoir for human strains of 3GCRE. Further large-scale studies, including WGS, are needed to determine the frequency and specific mechanisms of transmission. New molecular tools, such as WGS by both, long- and short-read sequencing followed by a hybrid assembly, allow for a reliable determination of the chromosomal as well as the complete plasmid sequences. Such sequence data are needed to confirm the dissemination of a specific (multi)resistance plasmid across strain, species or genus boundaries. Moreover, such data also allow for the re-construction of events that led to the formation of resistance plasmids or interplasmidic recombination events that may happen when a plasmid is transferred to a new host bacterium in which it cannot properly replicate.^{120,121} In addition, WGS data can be used to verify the transfer of bacterial pathogens between humans and companion animals, as shown for MRSA.^{122,123} However, in the future, such data can also be included into monitoring and surveillance programmes in human and veterinary medicine to better trace the spread of specific strains and their resistance plasmids.

To the best of our knowledge, at the moment there are no studies available evaluating the contact to pets as a risk factor for VRE colonization. The low prevalence of VRE in pets does not indicate them as a relevant reservoir for VRE. The rate of transmission between owners and pets appears to be low. Although VRE prevalence in hospitals is rising, the majority of studies were not able to detect VRE carriage in pets at all and co-colonization was also not detected. Since few studies assessing the genetic relatedness of isolates from humans and pets show that transmission actually is possible, this route should be further studied. Neither the direction of transmission nor the frequency of transmissions can be estimated based on current studies.

In conclusion, there is numerous evidence showing that the transmission of MDROs between pets and owners is possible. Still, it remains unclear to which extent this transmission occurs and if pets function as an independent reservoir for MDROs or mainly serve as a vector for transmission between humans and for reinfection of owners. If indeed pets play a role as a risk factor for MDRO acquisition in humans, our meta-analyses only suggested this relation for the transmission of MRSA via dogs. More data are needed to confirm the frequency and predominant direction of MDRO transmission between pets and owners.

Funding

This study was supported by internal funding. C.H. and R.L. received funding from the German Federal Ministry of Health (BMG) for the project 'Antimicrobial-resistant pathogens transmitted via pets' (AMR-Pet) (Grant number: ZMVI1-2518FSB704).

Transparency declarations

None to declare.

Author contributions

C.H. and R.L. designed the study. C.H. and P.B. did the study. C.H., P.G., S.S., A.L.-B., P.B. and R.L. analysed and interpreted the data. C.H. drafted the manuscript. A.L.-B., P.B. and R.L. contributed to the writing of the manuscript. All authors read, revised and approved the final manuscript.

Supplementary data

Tables S1 to S3 and Figures S1 to S5 are available as [Supplementary data](#) at [JAC Online](#)

References

- Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D *et al*. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**: 56–66.
- Stiefel U, Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a source for transmission of nosocomial pathogens. *Curr Infect Dis Rep* 2004; **6**: 420–5.
- Liu W, Liu Z, Yao Z *et al*. The prevalence and influencing factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in people in contact with livestock: a systematic review. *Am J Infect Control* 2015; **43**: 469–75.
- Xue Y, Gyi AA. Predictive risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonisation among adults in acute care settings: a systematic review. *JBI Evid Synth* 2012; **10**: 3487–560.
- McKinnell JA, Miller LG, Eells SJ *et al*. A systematic literature review and meta-analysis of factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at time of hospital or intensive care unit admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; **34**: 1077–86.
- Humphreys H. Controlling the spread of vancomycin-resistant enterococci. Is active screening worthwhile? *J Hosp Infect* 2014; **88**: 191–8.
- Cohen MJ, Adler A, Block C *et al*. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci in internal medicine wards. *Am J Infect Control* 2009; **37**: 111–6.
- Harrison EM, Weinert LA, Holden MT *et al*. A shared population of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 15 circulates in humans and companion animals. *MBio* 2014; **5**: 13. e00985–13
- Kock R, Daniels-Haardt I, Becker K *et al*. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2018; **24**: 1241–50.
- Bramble M, Morris D, Tolomeo P *et al*. Potential role of pet animals in household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a narrative review. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011; **11**: 617–20.
- Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd D. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2004; **54**: 321–32.
- Ferreira JP, Anderson KL, Correa MT *et al*. Transmission of MRSA between companion animals and infected human patients presenting to outpatient medical care facilities. *PLoS One* 2011; **6**: e26978.
- Kottler S, Middleton JR, Perry J *et al*. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in three populations. *J Vet Intern Med* 2010; **24**: 132–9.
- Morgan M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**: 1181–7.
- Nienhoff U, Kadlec K, Chaberny IF *et al*. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between humans and dogs: two case reports. *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 660–2.

Systematic review

- 16 Loeffler A, Lloyd DH. Companion animals: a reservoir for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community? *Epidemiol Infect* 2010; **138**: 595–605.
- 17 Jordan D, Simon J, Fury S et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by veterinarians in Australia. *Aust Vet J* 2011; **89**: 152–9.
- 18 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000097.
- 19 Stefani S, Chung DR, Lindsay JA et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int J Antimicrob Agents* 2012; **39**: 273–82.
- 20 Song J-H, Hsueh P-R, Chung DR et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 1061–9.
- 21 Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2008; **8**: 747–63.
- 22 Ho C-M, Ho M-W, Li C-Y et al. Fine typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates using direct repeat unit and staphylococcal interspersed repeat unit typing methods. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; **48**: 370–5.
- 23 Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; **18**: 657–86.
- 24 Pfeifer Y, Eller C, Leistner R et al. ESBL-Bildner als Infektionserreger beim Menschen und die Frage nach dem zoonotischen Reservoir. *Hyg Med* 2013; **38**: 294–9.
- 25 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**: 268–81.
- 26 The Nordic Cochrane Centre TCC. Review manager (RevMan). 2014.
- 27 Wells GS, Shea B, O'Connell D et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- 28 Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; **343**: d4002.
- 29 Fritz SA, Garbutt J, Elward A et al. Prevalence of and risk factors for community-acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* colonization in children seen in a practice-based research network. *Pediatr* 2008; **121**: 1090–8.
- 30 Denis O, Suetens C, Hallin M et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in swine farm personnel, Belgium. *Emerg Infect Dis* 2009; **15**: 1098–101.
- 31 Bearman GM, Rosato AE, Assanasen S et al. Nasal carriage of inducible dormant and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an ambulatory population of predominantly university students. *Int J Infect Dis* 2010; **14**: e18–24.
- 32 Chanchaithong P, Perreten V, Schwendener S et al. Strain typing and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococcal species in dogs and people associated with dogs in Thailand. *J Appl Microbiol* 2014; **117**: 572–86.
- 33 Ye X, Fan Y, Wang X et al. Livestock-associated methicillin and multidrug resistant *S. aureus* in humans is associated with occupational pig contact, not pet contact. *Sci Rep* 2016; **6**: 19184.
- 34 Van Balen JC, Landers T, Nutt E et al. Molecular epidemiological analysis to assess the influence of pet-ownership in the biodiversity of *Staphylococcus aureus* and MRSA in dog- and non-dog-owning healthy households. *Epidemiol Infect* 2017; **145**: 1135–47.
- 35 Varma JK, Marcus R, Stenzel SA et al. Highly resistant Salmonella Newport-MDRampC transmitted through the domestic US food supply: a FoodNet case-control study of sporadic Salmonella Newport infections, 2002–2003. *J Infect Dis* 2006; **194**: 222–30.
- 36 Meyer E, Gastmeier P, Kola A et al. Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infection* 2012; **40**: 685–7.
- 37 Huijbers PM, de Kraker M, Graat EA et al. Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in humans living in municipalities with high and low broiler density. *Clin Microbiol Infect* 2013; **19**: E256–9.
- 38 Leistner R, Meyer E, Gastmeier P et al. Risk factors associated with the community-acquired colonization of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) positive *Escherichia coli*. an exploratory case-control study. *PLoS One* 2013; **8**: e74323.
- 39 Barreto Miranda I, Ignatius R, Pfuller R et al. High carriage rate of ESBL-producing Enterobacteriaceae at presentation and follow-up among travellers with gastrointestinal complaints returning from India and Southeast Asia. *J Travel Med* 2016; **23**: tav024.
- 40 Carvalho AC, Barbosa AV, Arais LR et al. Resistance patterns, ESBL genes, and genetic relatedness of *Escherichia coli* from dogs and owners. *Braz J Microbiol* 2016; **47**: 150–8.
- 41 Harries M, Dreesman J, Rettenbacher-Riefler S et al. Faecal carriage of extended-spectrum [beta]-lactamase-producing Enterobacteriaceae and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in asymptomatic nursery children in Lower Saxony (Germany), 2014. *Epidemiol Infect* 2016; **144**: 3540–8.
- 42 Chung YS, Park YK, Park YH et al. Probable secondary transmission of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* between people living with and without pets. *J Vet Med Sci* 2017; **79**: 486–91.
- 43 Jozsa K, de With K, Kern W et al. Intestinal carriage of multidrug-resistant bacteria among healthcare professionals in Germany. *GMS Infect Dis* 2017; **5**: Doc07.
- 44 Manges AR, Thuras P, Porter S et al. Self-reported risk factors for having *Escherichia coli* sequence type 131 or its H30 subclone among US Veterans with a clinical *E. coli* isolate. *Epidemiol Infect* 2018; **147**: 1–7.
- 45 McNulty CAM, Lecky DM, Xu-McCrae L et al. CTX-M ESBL-producing Enterobacteriaceae: estimated prevalence in adults in England in 2014. *J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 1368–88.
- 46 Rodriguez-Revuelta MJ, Lopez-Cerero L, Serrano L et al. Incidence and risk factors for acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in newborns in Seville, Spain: a prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2018; **52**: 835–41.
- 47 van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L et al. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2016 to 2019. *Euro Surveill* 2014; **24**: pii = 1800594.
- 48 Kaspar U, von Lutzau A, Schlattmann A et al. Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany. *PLoS One* 2018; **13**: e0208364.
- 49 Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J et al. Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. *Can Vet J* 2009; **50**: 954–8.
- 50 Boost M, O'Donoghue M, James A. Investigation of the role of dogs as reservoirs of *Staphylococcus aureus* and the transmission of strains between pet owners and their dogs. *Hong Kong Med J* 2008; **14**: 15–8.
- 51 Scott E, Duty S, McCue K. A critical evaluation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other bacteria of medical interest on commonly touched household surfaces in relation to household demographics. *Am J Infect Control* 2009; **37**: 447–53.
- 52 Faires MC, Tater KC, Weese JS. An investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in people and pets in the same

- household with an infected person or infected pet. *J Am Vet Med Assoc* 2009; **235**: 540–3.
- 53 Sing A, Tuschak C, Hormansdorfer S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a family and its pet cat. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1200–1.
- 54 Fessler AT, Olde Riekerink RG, Rothkamp A et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 obtained from humans and animals on dairy farms. *Vet Microbiol* 2012; **160**: 77–84.
- 55 Fritz SA, Hogan PG, Singh LN et al. Contamination of environmental surfaces with *Staphylococcus aureus* in households with children infected with methicillin-resistant *S. aureus*. *JAMA Pediatr* 2014; **168**: 1030–8.
- 56 Shore AC, Deasy EC, Slickers P et al. Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**: 3765–73.
- 57 Garcia-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011; **11**: 595–603.
- 58 Walther B, Wieler LH, Vincze S et al. MRSA variant in companion animals. *Emerg Infect Dis* 2012; **18**: 2017–20.
- 59 Drougka E, Foka A, Koutinas CK et al. Interspecies spread of *Staphylococcus aureus* clones among companion animals and human close contacts in a veterinary teaching hospital. A cross-sectional study in Greece. *Prev Vet Med* 2016; **126**: 190–8.
- 60 Mughini-Gras L, Dorado-García A, van Duijkeren E et al. Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing β -lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. *Lancet Planet Health* 2019; **3**: e357–69.
- 61 Harb A, O'Dea M, Hanan ZK et al. Prevalence, risk factors and antimicrobial resistance of *Salmonella* diarrhoeal infection among children in Thi-Qar Governorate, Iraq. *Epidemiol Infect* 2017; **145**: 3486–96.
- 62 Scott Weese J. Antimicrobial resistance in companion animals. *Anim Health Res Rev* 2008; **9**: 169–76.
- 63 Swanson SJ, Snider C, Braden CR et al. Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium associated with pet rodents. *N Engl J Med* 2007; **356**: 21–8.
- 64 ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>.
- 65 Stalle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I et al. Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**: 2802–8.
- 66 Li J, Bi Z, Ma S et al. Inter-host transmission of carbapenemase-producing *Escherichia coli* among humans and backyard animals. *Environ Health Perspect* 2019; **127**: 107009.
- 67 Shaheen BW, Nayak R, Foley SL et al. Molecular characterization of resistance to extended-spectrum cephalosporins in clinical *Escherichia coli* isolates from companion animals in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**: 5666–75.
- 68 Abraham S, Wong HS, Turnidge J et al. Carbapenemase-producing bacteria in companion animals: A public health concern on the horizon. *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**: 1155–7.
- 69 van den Bunt G, Top J, Hardijk J et al. Intestinal carriage of ampicillin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in humans, dogs and cats in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 607–14.
- 70 Rusdi B, Laird T, Abraham R et al. Carriage of critically important antimicrobial resistant bacteria and zoonotic parasites amongst camp dogs in remote Western Australian indigenous communities. *Sci Rep* 2018; **8**: 8725.
- 71 Abdel-Moein KA, Samir A. Occurrence of extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae among pet dogs and cats: an emerging public health threat outside health care facilities. *Am J Infect Control* 2014; **42**: 796–8.
- 72 Abbas G, Khan I, Mohsin M et al. High rates of CTX-M group-1 extended-spectrum β -lactamases producing *Escherichia coli* from pets and their owners in Faisalabad, Pakistan. *Infect Drug Resist* 2019; **12**: 571–8.
- 73 Liu B, Wu H, Zhai Y et al. Prevalence and molecular characterization of oqxAB in clinical *Escherichia coli* isolates from companion animals and humans in Henan Province, China. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018; **7**: 18.
- 74 Derakhshandeh A, Eraghi V, Borojeni AM et al. Virulence factors, antibiotic resistance genes and genetic relatedness of commensal *Escherichia coli* isolates from dogs and their owners. *Microb Pathog* 2018; **116**: 241–5.
- 75 Gandolfi-Decristopharis P, Petriani O, Ruggeri-Bernardi N et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy companion animals living in nursing homes and in the community. *Am J Infect Control* 2013; **41**: 831–5.
- 76 Karkaba A, Grinberg A, Benschop J et al. Characterisation of extended-spectrum β -lactamase and AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from companion animals in New Zealand. *N Z Vet J* 2017; **65**: 105–12.
- 77 Wieler LH, Ewers C, Guenther S et al. Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum β -lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. *Int J Med Microbiol* 2011; **301**: 635–41.
- 78 Trott D. β -lactam resistance in Gram-negative pathogens isolated from animals. *Curr Pharm Des* 2013; **19**: 239–49.
- 79 Ljungquist O, Ljungquist D, Myrenas M et al. Evidence of household transfer of ESBL-/pAmpC-producing Enterobacteriaceae between humans and dogs—a pilot study. *Infect Ecol Epidemiol* 2016; **6**: 31514.
- 80 Ewers C, Grobbel M, Bethe A et al. Extended-spectrum β -lactamases-producing Gram-negative bacteria in companion animals: action is clearly warranted! *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2011; **124**: 94–101.
- 81 Dandachi I, Chabou S, Daoud Z et al. Prevalence and emergence of extended-spectrum cephalosporin-, carbapenem- and colistin-resistant Gram-negative bacteria of animal origin in the Mediterranean basin. *Front Microbiol* 2018; **9**: 2299.
- 82 Ewers C, Bethe A, Semmler T et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**: 646–55.
- 83 Meireles D, Leite-Martins L, Bessa LJ et al. Molecular characterization of quinolone resistance mechanisms and extended-spectrum β -lactamase production in *Escherichia coli* isolated from dogs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2015; **41**: 43–8.
- 84 Dahmen S, Haenni M, Châtre P et al. Characterization of blaCTX-M IncFII plasmids and clones of *Escherichia coli* from pets in France. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**: 2797–801.
- 85 van den Bunt G, Fluit AC, Spaninks MP et al. Faecal carriage, risk factors, acquisition and persistence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in dogs and cats and co-carriage with humans belonging to the same household. *J Antimicrob Chemother* 2020; **75**: 342–50.
- 86 Salinas L, Cardenas P, Johnson TJ et al. Diverse Commensal *Escherichia coli* Clones and Plasmids Disseminate Antimicrobial Resistance Genes in Domestic Animals and Children in a Semirural Community in Ecuador. *mSphere* 2019; **4**: e00316-19.
- 87 de Been M, Lanza VF, de Toro M et al. Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. *PLoS Genet* 2014; **10**: e1004776.
- 88 Sennati S, Di Pilato V, Riccobono E et al. *Citrobacter braakii* carrying plasmid-borne mcr-1 colistin resistance gene from ready-to-eat food from a

Systematic review

- market in the Chaco region of Bolivia. *J Antimicrob Chemother* 2017; **72**: 2127–9.
- 89** Zhu Y, Zhang W, Schwarz S *et al*. Characterization of a blaIMP-4-carrying plasmid from *Enterobacter cloacae* of swine origin. *J Antimicrob Chemother* 2019; **74**: 1799–806.
- 90** Liu BT, Song FJ, Zou M *et al*. Emergence of Colistin Resistance Gene mcr-1 in *Cronobacter sakazakii* Producing NDM-9 and in *Escherichia coli* from the Same Animal. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; **61**: e01444–16.
- 91** Odenthal S, Akineden Ö, Usleber E. Extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in bulk tank milk from German dairy farms. *Int J Food Microbiol* 2016; **238**: 72–8.
- 92** Guenther S, Falgenhauer L, Semmler T *et al*. Environmental emission of multiresistant *Escherichia coli* carrying the colistin resistance gene mcr-1 from German swine farms. *J Antimicrob Chemother* 2017; **72**: 1289–92.
- 93** Chatzopoulos DC, Sarrou S, Vasileiou NGC *et al*. Dissemination of intestinal pathogens between lambs and puppies in sheep farms. *Small Rumin Res* 2016; **141**: 5–10.
- 94** Wagenvoort J, Burgers D, Wagenvoort T *et al*. Absence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in companion dogs in the conurbation of Parkstad Limburg, The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2003; **52**: 532.
- 95** Damborg P, Sorensen AH, Guardabassi L. Monitoring of antimicrobial resistance in healthy dogs: first report of canine ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* clonal complex 17. *Vet Microbiol* 2008; **132**: 190–6.
- 96** Damborg P, Top J, Hendrickx AP *et al*. Dogs are a reservoir of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* lineages associated with human infections. *Appl Environ Microbiol* 2009; **75**: 2360–5.
- 97** Ossiprandi MC, Bottarelli E, Cattabiani F *et al*. Susceptibility to vancomycin and other antibiotics of 165 *Enterococcus* strains isolated from dogs in Italy. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2008; **31**: 1–9.
- 98** Chung YS, Kwon KH, Shin S *et al*. Characterization of veterinary hospital-associated isolates of *Enterococcus* species in Korea. *J Microbiol Biotechnol* 2014; **24**: 386–93.
- 99** Abdel-Moein KA, El-Hariri MD, Wasfy MO *et al*. Occurrence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* carrying esp gene in pet animals: An upcoming threat for pet lovers. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; **9**: 115–7.
- 100** Iseppi R, Messi P, Anacaro I *et al*. Antimicrobial resistance and virulence traits in *Enterococcus* strains isolated from dogs and cats. *New Microbiol* 2015; **38**: 369–78.
- 101** Kataoka Y, Umino Y, Ochi H *et al*. Antimicrobial susceptibility of enterococcal species isolated from antibiotic-treated dogs and cats. *J Vet Med Sci* 2014; **76**: 1399–402.
- 102** Leite-Martins L, Meireles D, Bessa LJ *et al*. Spread of multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* within the household setting. *Microb Drug Resist* 2014; **20**: 501–7.
- 103** Kwon KH, Hwang SY, Moon BY *et al*. Occurrence of antimicrobial resistance and virulence genes, and distribution of enterococcal clonal complex 17 from animals and human beings in Korea. *J Vet Diagn Invest* 2012; **24**: 924–31.
- 104** Jackson C, Fedorka-Cray P, Davis J *et al*. Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance of enterococci isolated from dogs and cats in the United States. *J Appl Microbiol* 2009; **107**: 1269–78.
- 105** Lefebvre SL, Waltner-Toews D, Peregrine AS *et al*. Prevalence of zoonotic agents in dogs visiting hospitalized people in Ontario: implications for infection control. *J Hosp Infect* 2006; **62**: 458–66.
- 106** Rodrigues J, Poeta P, Martins A *et al*. The importance of pets as reservoirs of resistant *Enterococcus* strains, with special reference to vancomycin. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2002; **49**: 278–80.
- 107** van Belkun A, van den Braak N, Thomassen R *et al*. Vancomycin-resistant enterococci in cats and dogs. *Lancet* 1996; **348**: 1038–9.
- 108** Torres C, Tenorio C, Portillo A *et al*. Intestinal colonization by vanA- or vanB2-containing enterococcal isolates of healthy animals in Spain. *Microb Drug Resist* 2003; **9**: S47–52.
- 109** Herrero IA, Fernández-Garayzábal JF, Moreno MA *et al*. Dogs should be included in surveillance programs for vancomycin-resistant Enterococci. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 1384–5.
- 110** Bertelloni F, Salvadori C, Lotti G *et al*. Antimicrobial resistance in *Enterococcus* strains isolated from healthy domestic dogs. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2017; **64**: 301–12.
- 111** Aslantas O, Tek E. Isolation of ampicillin and vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from dogs and cats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2019; **25**: 263–9.
- 112** Ribeiro T, Abrantes M, Lopes Mde F *et al*. Vancomycin-susceptible dairy and clinical enterococcal isolates carry vanA and vanB genes. *Int J Food Microbiol* 2007; **113**: 289–95.
- 113** Ghosh A, Kukanich K, Brown CE *et al*. Resident cats in small animal veterinary hospitals carry multi-drug resistant Enterococci and are likely involved in cross-contamination of the hospital environment. *Front Microbiol* 2012; **3**: 62.
- 114** Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; **13**: 686–707.
- 115** Devriese LA, Ieven M, Goossens H *et al*. Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 2285–7.
- 116** Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J Antimicrob Chemother* 1994; **34**: 507–14.
- 117** Simjee S, White DG, McDermott PF *et al*. Characterization of Tn1546 in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from canine urinary tract infections: evidence of gene exchange between human and animal enterococci. *J Clin Microbiol* 2002; **40**: 4659–65.
- 118** Willems R, Top J, Braak van den N *et al*. Host specificity of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Infect Dis* 2000; **182**: 816–23.
- 119** Prescott JF, Hanna WJ, Reid-Smith R *et al*. Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *Can Vet J* 2002; **43**: 107–16.
- 120** Kehrenberg C, Hopkins KL, Threlfall EJ *et al*. Complete nucleotide sequence of a small qnrS1-carrying plasmid from *Salmonella enterica* subsp. enterica Typhimurium DT193. *J Antimicrob Chemother* 2007; **60**: 903–5.
- 121** Wendlandt S, Li B, Ma Z *et al*. Complete sequence of the multi-resistance plasmid pV7037 from a porcine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Vet Microbiol* 2013; **166**: 650–4.
- 122** Worthing KA, Abraham S, Pang S *et al*. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Australian Animals and Veterinarians. *Microb Drug Resist* 2018; **24**: 203–12.
- 123** Davis MF, Misisic AM, Morris DO *et al*. Genome sequencing reveals strain dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the same household in the context of clinical disease in a person and a dog. *Vet Microbiol* 2015; **180**: 304–7.

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Publikationsliste

Hackmann C, Gastmeier P, Schwarz S, Lübke-Becker A, Bischoff P, Leistner R.

Pet husbandry as a risk factor for colonization or infection with MDR organisms: a systematic meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2021 May 12;76(6):1392-1405. doi: 10.1093/jac/dkab058. PMID: 33864082.

Richter A, Sierocinski E, Singer S, Bülow R, Hackmann C, Chenot JF, Schmidt CO.

The effects of incidental findings from whole-body MRI on the frequency of biopsies and detected malignancies or benign conditions in a general population cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2020 Oct;35(10):925-935. doi: 10.1007/s10654-020-00679-4. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860149; PMCID: PMC7524843.

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Co-Autoren für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bei der Erstellung der Publikation „Pet husbandry as a risk factor for colonization or infection with MDR organisms: a systematic meta-analysis“ bedanken.

Mein größter Dank gilt PD Dr. Rasmus Leistner, der mich während des gesamten Prozesses mit Ideen, Motivation und Ermutigung unterstützt hat. Danke für die hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit, nicht nur im Rahmen der Dissertation. Danke für die ansteckende Begeisterung.

Vielen Dank an Frau Prof. Dr. Gastmeier für die Verfügbarkeit als Zweitbetreuerin und für die Möglichkeit, an diesem interessanten Thema arbeiten zu dürfen.

Ich danke Herrn Dr. Peter Bischoff für die wertvolle Zusammenarbeit und den konstruktiven Austausch bei der Erstellung der Publikation und auch abseits davon.

Ich danke meinen Eltern, die mir diesen Lebensweg ermöglicht haben sowie Moritz und Carlotta für eure Unterstützung.