

ABSCHLUSSBERICHT

InfectControl



Verbundprojekt: Monitoringkonzepte für SARS-CoV-2

Epidemiologie und Ko-Infektionen

Teilvorhaben CoVMon-TV4

Zuwendungsgeber:	Bundesministerium für Bildung und Forschung
Förderkennzeichen:	03COV16D
Förderzeitraum:	01.10.2020 bis 30.09.2022

Berichtspflichtiger: Friedrich-Loeffler-Institut

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit

Südufer 10, 17493 Greifswald - Insel Riems

Projektleitung: PD Dr. vet. med. Nicolai Denzin

Greifswald-Riems, den

PD Dr. vet. med. Nicolai Denzin

Projektleitung

Inhaltsverzeichnis

I.	Kurzdarstellung.....	3
A.	Aufgabenstellung	3
B.	Voraussetzungen für das Vorhaben	3
C.	Planung und Ablauf des Vorhabens.....	4
D.	Wissenschaftlicher und technischer Stand zu Beginn des Vorhabens	4
E.	Zusammenarbeit mit anderen Stellen	4
II.	Eingehende Darstellung	5
A.	Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse	5
1.	Verwendung der Zuwendung	5
2.	Erzielte Ergebnisse.....	5
B.	Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	15
C.	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	16
D.	Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse	16
E.	Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	16
F.	Erfolgte und geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse	17
III.	Erfolgskontrollbericht	19
IV.	Kurzfassungen	20
A.	Kurzfassung Schlussbericht (Berichtsblatt)	20
B.	Summary final report (Document Control Sheet)	22

I. Kurzdarstellung

A. Aufgabenstellung

Das Gesamtziel des Vorhabens wurde in der Verbundvorhabenbeschreibung ausführlich dargestellt. Im Teilvorhaben 4 (TV4) wurden Untersuchungen zur Rolle von Tieren bei der Ausbreitung und Übertragung von SARS-CoV-2 ausgeführt. Auf Grundlage der Meldepflicht wurden Fälle von SARS-CoV-2 Infektionen beim Haustier, die an das Tierseuchennachrichtensystem (TSN) gemeldet wurden (passive Surveillance) ausgewertet. In einer aktiven Querschnittsstudie in Haushalten mit humanen Infektionen wurde die Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 auf Hunde und Katzen und diesbezügliche Risiko- und Schutzfaktoren bewertet. Die Diagnostik erfolgte serologisch. Zur Abklärung, wie lange Antikörpertiter bei Hund und Katze nach einer Infektion nachweisbar sind, wurden entsprechende Langzeituntersuchungen zur Titerentwicklung der Querschnittsstudie vorangestellt. Die Risikobewertung zur Rolle von Haustieren in der SARS-CoV-2 Epidemie wurde exemplarisch für das Haustier Katze durchgeführt, da diese nach damaligem wissenschaftlichem Erkenntnisstand von größerer Bedeutung war als der Hund. Andere Haustiere blieben auf Grund der selteneren Haltung und / oder geringen bzw. fehlenden Empfänglichkeit für SARS-CoV-2 außen vor. Auf Grund der begrenzt vorhandenen Informationen wurde in einem internationalen Expertenfeld entschieden, die Risikobewertung qualitativ und nicht quantitativ vorzunehmen.

B. Voraussetzungen für das Vorhaben

Für ein detailliertes Verständnis der 2019 erstmals beschriebenen Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 wurde im Rahmen des CoVMon-Verbundes die Epidemiologie von COVID-19 in einer interdisziplinären Herangehensweise charakterisiert. Die Zusammenarbeit von Veterinärmedizinern des Friedrich-Loeffler-Instituts Greifswald (TV4), Humanmedizinern der Charité Berlin (TV3) und des Universitätsklinikums Würzburg (TV2), sowie Ärzten und Mikrobiologen der Universität Würzburg (TV1) spiegelt dabei den One-Health-Ansatz von InfectControl im CoVMon-Konsortium wider.

Ausgangssituation für TV4:

Am Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) wurden die erforderlichen Verfahren für die SARS-CoV-2-Diagnostik bei Tieren (RT-PCR, Virusisolierung, serologische Tests wie indirekter Immunfluoreszenztest, ELISA, Virusneutralisationstest) etabliert und validiert. Daten zu anzeigepflichtigen Tierseuchen und meldepflichtigen Tierkrankheiten wie SARS-CoV-2-Infektionen bei Tieren sind von den zuständigen Behörden (Veterinärämtern) seit 1995 verpflichtend ausschließlich elektronisch über das Tierseuchennachrichtensystem (TSN) zu melden. Die dort angeschlossene

ationale Tierseuchendatenbank wurde mit dem Inkrafttreten der Meldepflicht für SARS-CoV-2-Infektionen auf die Annahme der entsprechenden Meldedaten vorbereitet.

Relevante Vorarbeiten für TV4 umfassten insbesondere:

Etablierung eines Multi-Spezies ELISAs für die Serodiagnostik von SARS-CoV-2 beim Tier. Etablierung eines Virusneutralisationstest (in house) und eines kommerziellen Surrogat Virusneutralisationstests. Untersuchungen zur Seroprävalenz von SARS-CoV-2 in quasi zufällig ausgewählten Proben von der Katze (Paralleltestung aus anderen Gründen eingesendeter Proben) ohne bekannten Bezug zu Humaninfektionen.

C. Planung und Ablauf des Vorhabens

Das Teilvorhaben 4 (TV4) war nach Projektplan in die Arbeitspakete AP1, Surveillance von Haustieren im Hinblick auf SARS-CoV-2-Infektionen, AP2, Risikofaktoren, Prävalenz- und Inzidenzschätzungen zu SARS-CoV-2-Infektionen bei Tieren, und AP3, Modellierung des SARS-CoV-2.-Geschehens in der Wechselwirkung Mensch-Tier, unterteilt. Eine besondere Herausforderung für die Studie war die Diskontinuität des epidemischen Geschehens in der Humanpopulation. Zum einen hinsichtlich der Infektionswellen, zum anderen bezüglich der Varianten von SARS-CoV-2. Es wurde davon ausgegangen, dass in einer epidemischen Welle die Resonanz für eine Studie zu AP2 am besten ist. Entsprechend wurde in der 3. Welle (VOC Alpha, Anfang bis Mitte 2021) geprüft, ob über die Gesundheitsämter infizierte Haushalte mit Haustierhaltung rekrutiert werden können. Dies gestaltete sich auf Grund von Bedenken hinsichtlich einer Zweitnutzung von Daten als schwierig und im Sommer 2021 sanken die Infektionszahlen deutlich ab. Daher wurde das AP3 im Projektablauf vorgezogen. Mit Beginn der 4. Welle (VOC Delta) im Herbst 2021 wurden dann die teilnehmenden Haushalte für das AP2 insbesondere über die Tierärztekammern und soziale Medien rekrutiert und das Projekt schließlich termingerecht abgeschlossen.

D. Wissenschaftlicher und technischer Stand zu Beginn des Vorhabens

In Bezug auf Tiere und speziell Haustiere bestand zum Zeitpunkt des Projektantrags ein erheblicher Informationsbedarf zu Empfänglichkeit und Rolle in der Epidemie.

E. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Extern erfolgte eine Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern des Verbundprojektes sowie dem European College of Veterinary Public Health (ECVPH), intern mit den Instituten für Virusdiagnostik (IVD) und neue und neuartige Tierseuchenerreger (INNT).

II. Eingehende Darstellung

A. Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse

1. Verwendung der Zuwendung

Die Zuwendungen wurden insbesondere für Personalkosten und Sachmittel verausgabt. Bei den Sachmitteln waren insbesondere die Tierarztkosten für die Entnahme von Blutproben von Hunden und Katzen, die an der Studie teilnahmen, sowie die Aufwandsentschädigung für die Tierhalter für den Weg zum Tierarzt und das Bearbeiten des epidemiologischen Fragebogens von Bedeutung. Das weitere Verbrauchsmaterial umfasste im Wesentlichen Kosten für das serologische Testverfahren und den Erwerb von serologischen Testkits.

2. Erzielte Ergebnisse

AP 1: Surveillance von Haustieren im Hinblick auf SARS-CoV-2-Infektionen

Seit Juli 2020 sind SARS-Cov-2 Infektionen bei Haustieren meldepflichtig. Es besteht keine Untersuchungspflicht, aber bei erfolgtem Nachweis der Infektion (z. B. anlassbezogen bei klinischer Symptomatik) muss eine Meldung an die zuständige Veterinärbehörde erfolgen, die wiederum über das Tierseuchennachrichtensystem (TSN) an das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft meldet. Zur geografischen Herkunft der Meldungen siehe Abbildung 1.

Zwischen dem 19.11.2020 und dem 25.08.2022 erfolgten insgesamt nur 21 Meldungen von erkrankten Haustieren im Rahmen der passiven Surveillance und Meldepflicht an das Tierseuchennachrichtensystem (TSN) des FLI. Seitdem erfolgten keine Meldungen mehr. Die 21 Meldungen bezogen sich auf 25 Tiere (vereinzelt mehr als ein Tier im Haushalt betroffen), davon 20 Katzen und 5 Hunde. Meldungen zu anderen Haustierspezies erfolgten nicht.

Abbildung 2 zeigt die Anzahl der Meldungen von Infektionen beim Haustier in TSN über die Zeit. Meldungen erfolgten vom 4. Quartal 2020 bis zum 2. Quartal 2021, wahrscheinlich in Folge der 2. und 3. (VOV Alpha) Welle von SARS-CoV-2 Infektionen beim Menschen. Im 3. Quartal 2021 erfolgte keine Meldung, möglicherweise bedingt durch die niedrigen Infektionszahlen beim Menschen im Sommer. Die relativ hohe Anzahl der Meldungen im 4. Quartal 2021 könnte Folge der 4. Welle (VOC Delta) beim Menschen sein.



Abbildung 1: Geografische Herkünfte der an das Tierseuchennachrichtensystem (TSN) gemeldeten Fälle von SARS-CoV-2 Infektionen bei Haustieren (Stand: 14.02.2023)

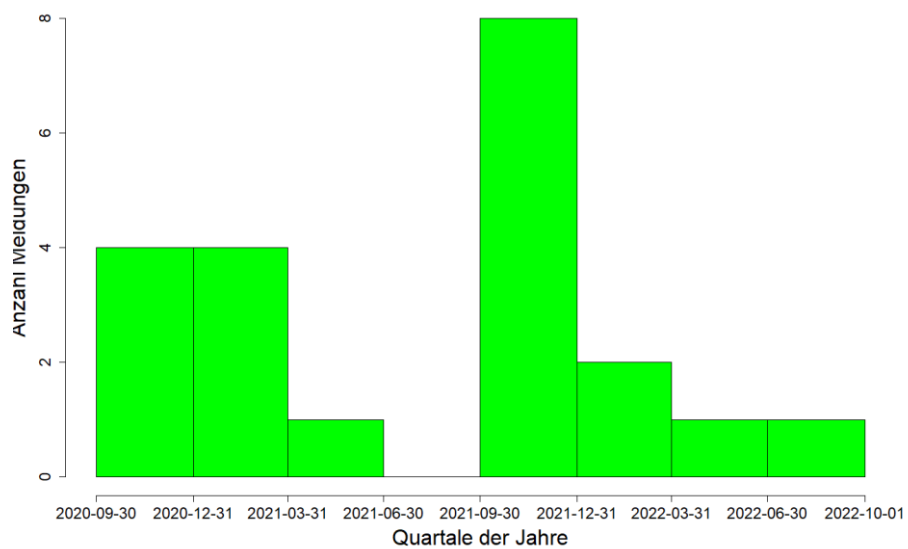


Abbildung 2: Anzahl der Meldungen (TSN) von SARS-CoV-2 Infektionen seit Beginn der Meldepflicht nach Jahresquartalen (Stand: 14.02.2023)

Nach dem 4. Quartal 2021 nimmt die Anzahl der Meldungen deutlich ab. Dies ist wahrscheinlich Folge eines nachlassenden Interesses an der Abklärung von Infektionen beim Haustier. Hinzu kommt, dass VOC Delta am Übergang zum 1. Quartal 2022 in der Humanpopulation nahezu komplett durch VOC Omikron abgelöst wurde, für welche Hunde und Katzen nach eigenen Untersuchungen (s. u.) wesentlich weniger empfänglich zu sein scheinen. Zur Verteilung der Untersuchungsgründe für die über TSN (passive Surveillance) gemeldeten Infektionen beim Haustier siehe Abbildung 3.

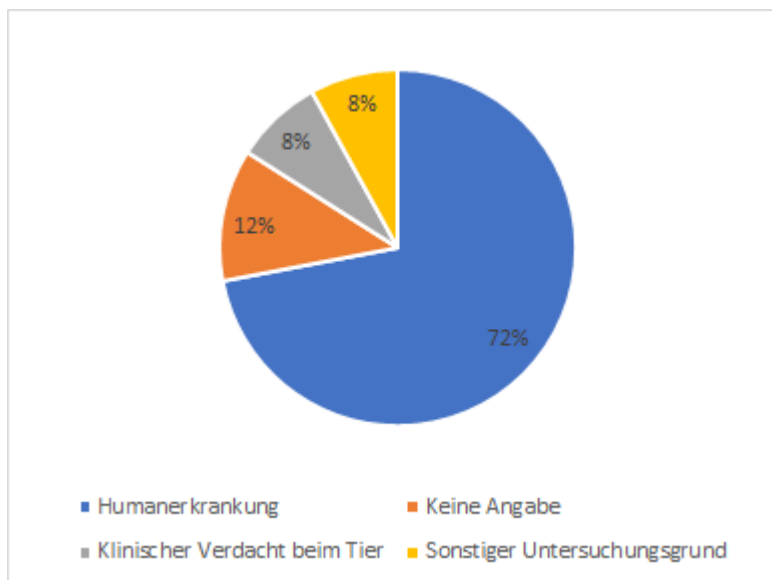


Abbildung 3: Gründe für die Untersuchung von Hunden und Katzen auf SARS-CoV-2 Infektionen bei den in TSN gemeldeten Fällen (Stand: 14.02.2023)

In über 70 % der Fälle stand die Untersuchung der Tiere im Zusammenhang mit Erkrankungen des Menschen, teilweise mit Hospitalisierung von Personen. Eine Tierbesitzerin verstarb an COVID-19, ihre zwei Katzen infizierten sich. Letztere Tiere kamen in ein Tierheim und an ihnen wurde im Rahmen der Studie (AP2, s. u.) eine Langzeituntersuchung zur Persistenz der spezifischen Antikörpertiter durchgeführt. In etwa 30 % der Fälle wurde von klinischen Symptomen bei den Haustieren berichtet, aber nur bei 8 % war dies der alleinige Untersuchungsgrund. Für eine Katze wurde von schwerer Pneumonie berichtet. Von den 25 betroffenen Tieren überlebten alle bis auf zwei ältere Hunde, die wegen ihrer Grunderkrankungen euthanasiert wurden.

AP 2: Risikofaktoren, Prävalenz- und Inzidenzschätzungen zu SARS-CoV-2-Infektionen bei Tieren

Für die Querschnittsstudie (Seroprävalenzstudie mit Erhebung von Risikofaktoren) musste geklärt werden, wie lange infektionsbedingte spezifische Antikörper bei Hunden und Katzen nachweisbar sind. Hierfür wurden einzelne Tiere (bzw. deren

Halter) für eine Langzeitstudie rekrutiert. Dies gelang für sieben Katzen aber nur einen Hund. Für alle Tiere war die Vorinfektion mindestens eines Besitzers bekannt und bei den Tieren gelang anfänglich auch der Antigennachweis mittels Polymerase Chain Reaction (PCR; Nachweis mindestens bis 1-6 Tage nach Infektion). Es zeigte sich, dass mit einem am FLI entwickelten ELISA (Wernike *et al.*, 2021) spezifische Antikörper bei der Katze mindestens bis 4,5 Monate nach der vermuteten Infektion (Abbildung 4) bzw. beim Hund bis mindestens 2,5 Monate nach der Infektion nachweisbar waren (Abbildung 5).

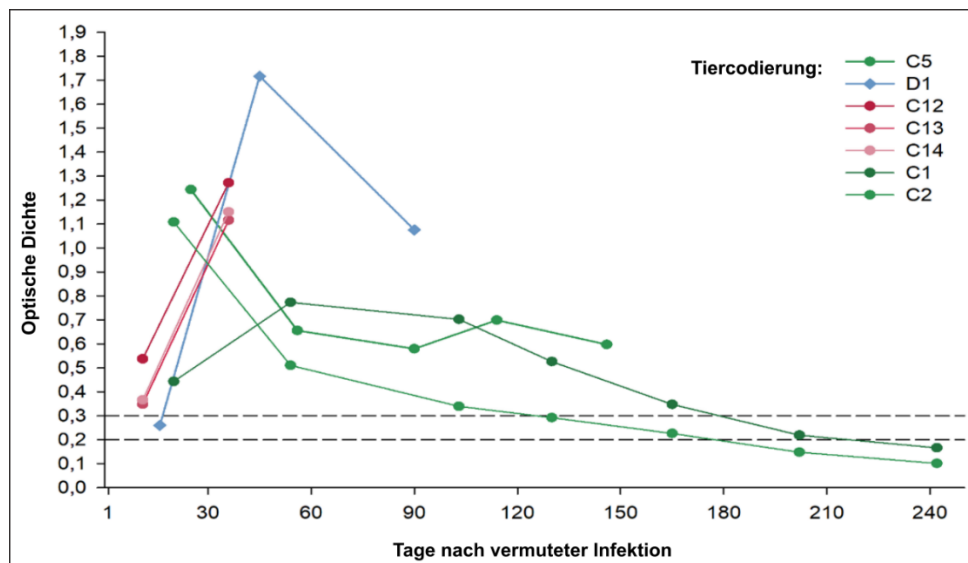


Abbildung 4: Titerentwicklung bei verschiedenen Katzen über die Zeit. Eine Optische Dichte über 0,3 gilt als positiv für eine SARS-Cov-2 Infektion. Bei den Katzen C1 und C2 handelt es sich um die Tiere einer an COVID-19 verstorbenen Tierhalterin (s. o.)

Als Einschlusskriterium für die Studie wurde daher Folgendes definiert:

1. Ein positives Testergebnis (RT-qPCR) auf SARS-CoV-2 von mindestens einem Mitglied des Haushaltes, das nicht länger als 6 Wochen zurückliegt
2. Die Haltung des Hundes oder der Katze in demselben Haushalt
3. Die Bereitschaft und Möglichkeit, innerhalb der nächsten Wochen mit dem Tier für eine Blutprobenentnahme in der Haustierarztpraxis vorstellig zu werden

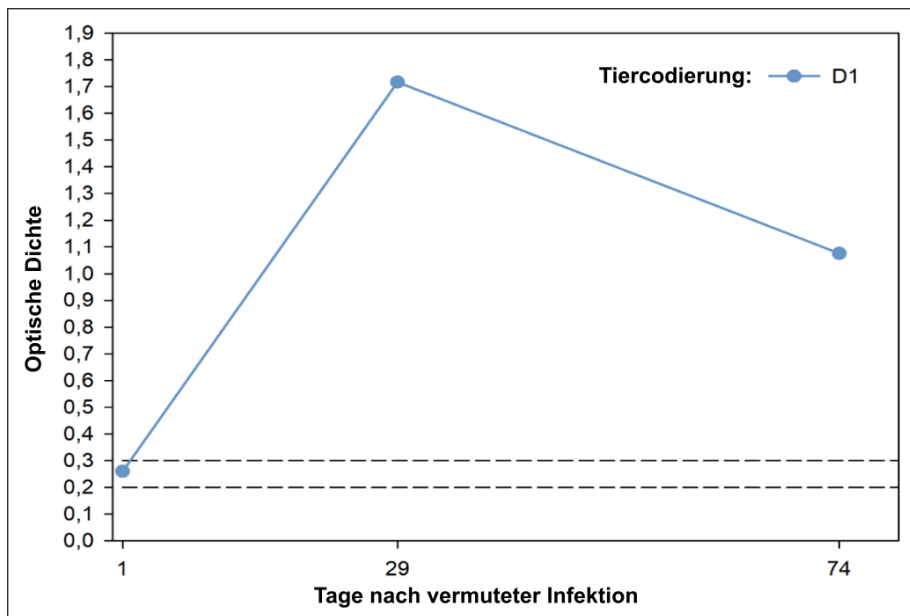


Abbildung 5: Titerentwicklung bei einem Hund über die Zeit. Eine Optische Dichte über 0,3 gilt als positiv für eine SARS-Cov-2 Infektion

Für die Studie wurden Unterlagen zur Teilnehmerinformation (Tierhalter und Haustierarzt), ein Aushang für Tierarztpraxen, eine Einwilligungserklärung der Teilnehmer und ein epidemiologischer Fragebogen erarbeitet. Die Infektion einer Person im Haushalt musste mittels des Nachweises eines positiven PCR-Tests dokumentiert werden. Der epidemiologische Fragebogen erfasste vor allem mögliche Risiko-faktoren, insbesondere hinsichtlich der Interaktion mit dem Haustier, sowie Charakteristika der Haustiere wie Vorerkrankungen, Alter, etwaige Symptomatik etc.

Um die Motivation zur Teilnahme an der Studie zu fördern, konnte der Haustierarzt die Probenahme und Probenversandkosten direkt mit dem FLI abrechnen, und die teilnehmenden Tierhaltenden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 35 Euro.

Eine besondere Herausforderung für die Studie war die Diskontinuität des epidemischen Geschehens in der Humanpopulation. Zum einen hinsichtlich der Infektionswellen, zum anderen bezüglich der Varianten von SARS-CoV-2. Es wurde davon ausgegangen, dass in einer epidemischen Welle die Resonanz für die Studie am besten ist. Entsprechend wurde in der 3. Welle (VOC Alpha, Anfang bis Mitte 2021) geprüft, ob über die Gesundheitsämter infizierte Haushalte mit Haustierhaltung rekrutiert werden können. Dies gestaltete sich auf Grund von Bedenken hinsichtlich einer Zweitnutzung von daten als schwierig, und im Sommer 2021 sanken die Infektionszahlen deutlich ab. Daher wurde das AP 3 (siehe unten) im Projektablauf vorgezogen. Mit Beginn der 4. Welle (VOC Delta) im Herbst 2021 wurden Teilnehmende auf verschiedenen Wegen rekrutiert: Die Tierärztekammern der Länder wurden gebeten, den Studienaufruf an die Tierärzteschaft weiterzugeben

(Information der Tierhalter / Aushang in der Praxis). Der Studienaufruf wurde vom FLI auch über die eigene Webseite und den Twitteraccount verbreitet und von veterinärassoziierten Webseiten (z. B. Vetion, BpT - Bundesverband praktizierender Tierärzte) sowie in der regionalen Presse bundesweit aufgegriffen. Schlussendlich konnten 788 Proben mit vollständigen Datensätzen eingeworben werden, 448 von Hunden und 340 von Katzen.

Die Untersuchung der Proben im ELISA zeigte, dass die Seroprävalenzen bei Hunden und Katzen mit Probenahme bis einschließlich Januar 2022 im Bereich von 40 - 50 % lagen, bei späterer Probenahme aber deutlich niedriger (Abbildung 6).

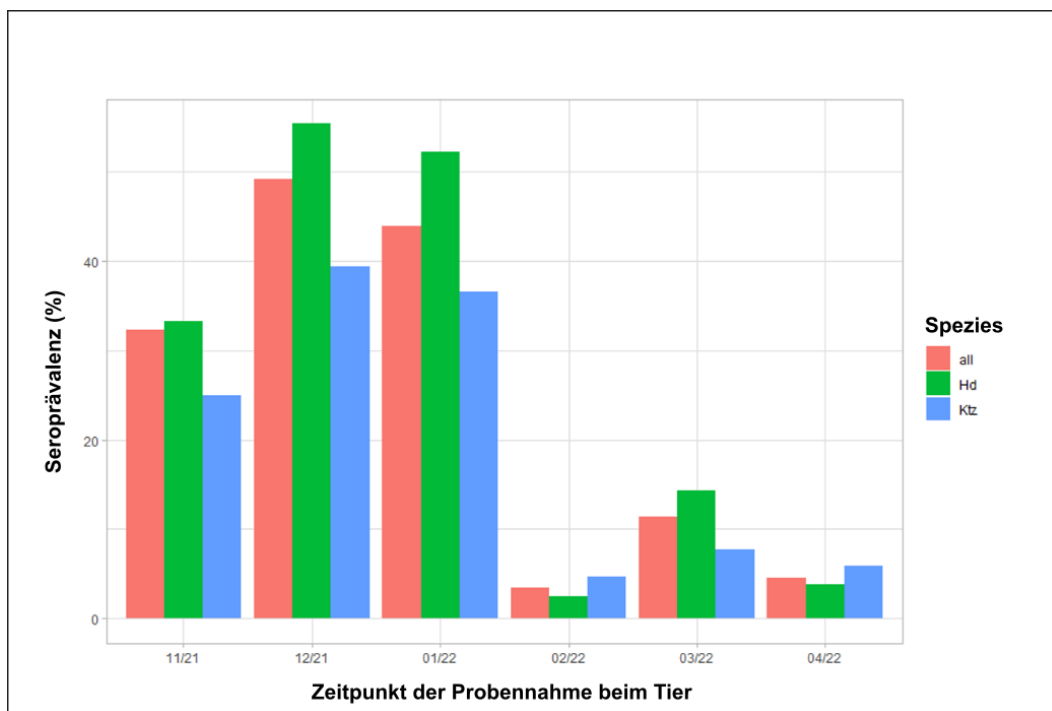


Abbildung 6: Seroprävalenzen bei Katzen und Hunden nach Monat der Probenahme beim Tier mit deutlicher Reduktion zum Jahreswechsel 2021 / 2022

Da die Probenahme im Mittel 30 Tage nach dem ersten positiven Humanbefund in einem Haushalt erfolgte, stellte sich die Frage, welche Änderung des epidemischen Geschehens im Humanbereich zur Jahreswende 2021/22 hierfür ursächlich sein könnte. In diese Zeit viel der rasche Wechsel von VOV Delta zu VOC Omikron (5. Covid-19-Welle). Es wurde zunächst vermutet, dass das am FLI-etablierte ELISA-Testsystem Antikörper gegen die Immun-Escape-Variante Omikron nicht mehr hinreichend detektiert. Später stellte sich heraus, dass Hunde und Katzen

offensichtlich deutlich weniger empfänglich für VOC Omikron als für VOC Delta sind - im Gegensatz zum Menschen (s. dazu unten). Es wurde daher entschieden, zunächst nur die Datensätze mit Probenahme beim Tier bis einschließlich 50. Kalenderwoche 2021, für die von einem Infektionsdruck im Haushalt durch VOC Delta auszugehen war, auszuwerten.

Der so eingeschränkte Datensatz umfasste 115 Katzen und 170 Hunde aus insgesamt 177 Haushalten (Haushalte konnten mit mehreren Tieren teilnehmen). Zur geografischen Herkunft der Proben siehe Abbildung 7.

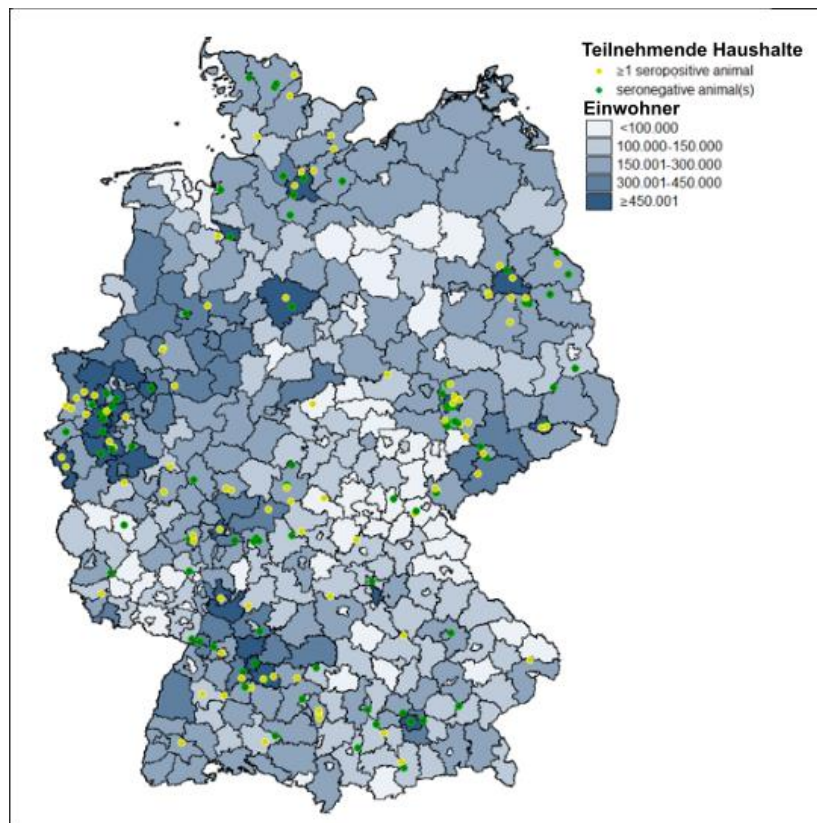


Abbildung 7: Probenherkünfte in der Landesfläche Deutschlands

Die Anzahl der Proben war mit der Bevölkerungsdichte der Bundesländer signifikant korreliert. Eine Scan-Statistik konnte keine signifikanten Verdichtungen positiver Befunde in der Fläche Deutschlands identifizieren. Die wahre Seroprävalenz von SARS-CoV-2 (korrigiert für Sensitivität und Spezifität des Testsystems) lag für die Katzen bei 42,5% (95% KI 33,5-51,9) und die Hunde bei 56,8% (95% KI 49,1-64,4). Die Prävalenzen unter dem Infektionsdruck mindestens einer Humaninfektion im Haushalt lagen damit deutlich höher als für näherungsweise zufällig ausgewählte Tiere ohne Kenntnis des Infektionsstatus im Haushalt (0,7 - 4,2% nach Literatur). Dies zeigt, dass eine substanzielle Übertragung von SARS-CoV-2 vom Menschen auf Hunde und Katzen erfolgt. Experimentelle Untersuchungen zeigten, dass Hunde weniger

empfänglich zu sein scheinen als Katzen. Die höhere Prävalenz bei Hunden in unserer Studie erklären wir mit dem wahrscheinlich engeren Kontakt Mensch-Hund in der natürlichen Umgebung, die Kontaktintensität wurde von uns auch als Risikofaktor identifiziert (s. u.).

Die Information aus den epidemiologischen Erhebungsbögen wurde ausgewertet und der Einfluss möglicher Risikofaktoren wurde in einer univariablen logistischen Regression unter Berücksichtigung eines Clusterings von Daten in Haushalten (mehrere Tiere aus einem Haushalt in der Studie) geprüft. Faktoren mit wahrscheinlichem Einfluss auf das Testergebnis der Tiere ($p \leq 0,2$) wurden in ein multivariablen Regressionsmodell überführt, welches auf Grundlage von Akaike Information Criterion (AIC) optimiert wurde. Zu den Ergebnissen siehe Abbildung 8.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Infektionsstatus von Hunden und Katzen und klinischen Symptomen beim Tier konnte nicht nachgewiesen werden. Für Katzen war die Anzahl der infizierten Personen im Haushalt (jenseits der einen Person als Einschlusskriterium für die Studie) hochsignifikanter Risikofaktor für eine Infektion, für Hunde war dieser Faktor ohne Einfluss. Wir interpretieren dies so, dass für die eher einzelgängerische Katze der Infektionsdruck in den Wohnräumen mit der Anzahl der infizierten Personen steigt. Dies sicher auch für den Hund, der aber wahrscheinlich mit jedem einzelnen Haushaltsmitglied einen engeren Umgang als die Katze hat, so dass eine einzelne Person bereits einen hohen Infektionsdruck aufbaut. Letzteres lässt sich auch damit vereinbaren, dass beim Hund eine Reduktion des engen Kontaktes nach Diagnose beim Menschen als Schutzfaktor wirkt. Für beide Spezies ist eine überdurchschnittliche Kontaktintensität im Routineumgang ein Risikofaktor, dieser ist für die Katze auch signifikant. Interessanterweise sind Kontakte außerhalb des Haushaltes für die Katze ein Schutz- und für den Hund ein Risikofaktor. Dies könnte daran liegen, dass Kontakte außerhalb des Hauses für die Katze eher Aufenthalt außerhalb des Infektionsdrucks im Wohnraum des infizierten Haushaltes (auch Freigang ist Schutzfaktor, wenn auch nicht signifikant), für den Hund zusätzliche Risiken im Kontakt mit anderen Menschen und Hunden beim Gassi-Gehen implizieren.

Um zu klären, aus welchen Gründen es zum deutlichen Absinken der Prävalenzen bei Hunden und Katzen aus Haushalten mit infizierten Menschen ab dem Wechsel der Variantendominanz im Humanbereich von VOC Delta zu VOC Omikron kam, wurde ein kommerzieller, speziesunabhängiger Surrogate Virus Neutralisationstest (sVNT) (cPass™ SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, GenScript, the Netherlands) eingesetzt. In diesem Test wurden weitere 254 Proben vom Hund und 199 Proben von der Katze mit positiven humanen Befunden im Haushalt zwischen Dezember 2021 und März 2022 (bereits nahezu vollständige VOC Omikron-Dominanz) sowohl mit dem ursprünglichen Rezeptorbindungsprotein (Receptor Binding Domain,

RBD) als auch parallel dem RBD der Immun-Escape-Variante Omikron als Antigen getestet.

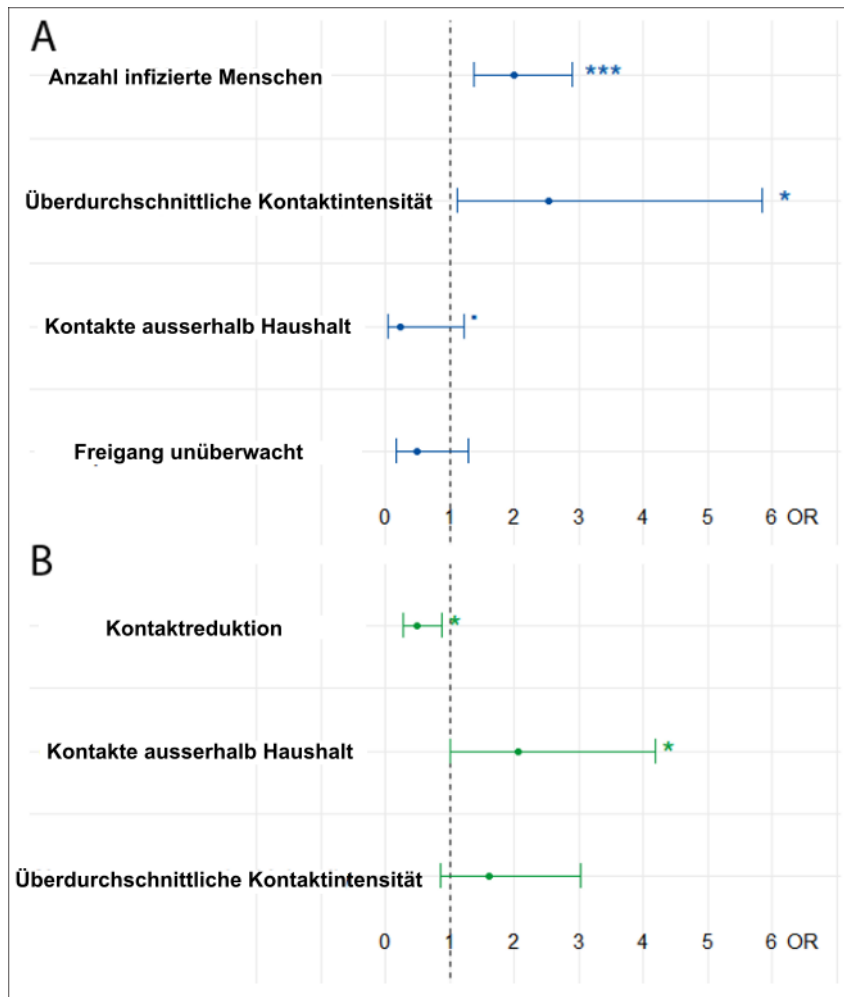


Abbildung 8: Darstellung des Odds Ratios (OR, Approximation des Relativen Risikos) für verschiedene Einflussfaktoren in der multivariablen Regression für Proben aus der Phase der VOC Delta - Dominanz. Die p-Werte sind wie folgt kategorisiert: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05; ◻ < 0.1.

Nur zwei Proben vom Hund testeten positiv - und dies mit dem originalen RBD, nicht mit dem RBD der VOC Omikron. Die Prävalenz beim Hund in diesem Zeitraum lag damit bei nur noch 0,8% (95% KI 0,0-1,9), und dies nur auf Grundlage offensichtlich noch später Infektionen mit VOC Delta in den betroffenen Haushalten. Infektionen mit VOC Omikron wurden nicht nachgewiesen. Bei den Katzen testeten 10 Tiere positiv (Prävalenz: 5,0%, 95% KI 2,0-8,1), davon reagierten aber 5 Seren stärker gegen das originale RBD als das der VOC Omikron.

Letztlich konnte gezeigt werden, dass mit dem Wechsel von VOC Delta zu VOC Omikron in der Humanpopulation die Seroprävalenz von SARS-CoV-2 bei Haustieren in von humanen Fällen betroffenen Haushalten für Hunde von nahe 57 % auf nahe 0 %

und für Katzen von nahe 43 % auf 5 % abfiel. Dies deutet darauf hin, dass diese Haustiere, im Gegensatz zum Menschen, für VOC Omikron wesentlich weniger empfänglich sind als für VOC Delta.

Eine Regressionsanalyse zur Klärung von Risikofaktoren machte für vorgenannte Untersuchungen in der Phase der VOC Omikron - Dominanz keinen Sinn, da es zu wenige positive Befunde gab.

AP 3: Modellierung des SARS-CoV-2-Geschehens in der Wechselwirkung Mensch-Tier

Die Risikobewertung zur Rolle von Haustieren in der SARS-CoV-2-Epidemie wurde exemplarisch für das Haustier Katze durchgeführt, da diese nach damaligem wissenschaftlichem Erkenntnisstand von größerer Bedeutung war, als der Hund (der aber nach eigenen Ergebnissen mindestens gleich auf liegt, s. o.) Andere Haustiere blieben auf Grund der selteneren Haltung und / oder bereits nachgewiesenen geringen bzw. fehlenden Empfänglichkeit für SARS-CoV-2 außen vor. Auf Grund der begrenzt vorhandenen Informationen wurde in einem internationalen Expertenfeld des European College of Veterinary Public Health (ECVPH, <https://ecvph.org/>) entschieden, die Risikobewertung qualitativ und nicht quantitativ vorzunehmen. Die Ergebnisse wurden auf der Jahreskonferenz des European College of Veterinary Public Health (ECVPH) in einer Keynote Lecture mit dem Titel „Qualitative assessment of the additional risk of transmission from a cat infected with SARS-CoV-2 to humans within the same household“ vorgetragen. Die Ergebnisse wurden weiterhin mit dem Titel „Does having a cat in your house increase your risk of catching COVID-19?“ in der Fachzeitschrift „One Health“ (Elsevier) veröffentlicht.

Abbildung 9 zeigt den Szenariobaum für eine Übertragung der Infektion in einem Haushalt unter Berücksichtigung auch der Übertragungswege in Gegenwart eines Haustieres (hier: Katze). Die Wahrscheinlichkeiten (P) im Szenariobaum wurden von Experten auf Grundlage der vorhandenen Literatur und der persönlichen Einschätzung in einem Delphi-Verfahren abgeschätzt, um Verzerrungen durch Meinungsführerschaften zu vermeiden. Hierfür wurden die Experten um eine unabhängige, individuelle qualitative Einschätzung (Skalierung entsprechend den Empfehlungen der WOA, World Organisation for Animal Health) der einzelnen Wahrscheinlichkeiten im Szenariobaum gebeten. Die Verteilung der jeweiligen Einschätzungen wurde den Experten anonymisiert hinsichtlich der Einzelvoten zur Verfügung gestellt, und es wurde um gegebenenfalls individuelle Anpassung der eigenen Einschätzung im Lichte der Gruppeneinschätzung gebeten, um letztere zu konsolidieren.

Als sogenannte Risikofrage für das Haushaltsszenario wurde Folgendes formuliert: „Wie hoch ist das zusätzliche Risiko einer zweiten Person sich in einem Haushalt mit einer infizierten Person (Index) mit SARS-CoV-2 zu infizieren, wenn eine Hauskatze im Haushalt vorhanden ist“.

Die Gesamtwahrscheinlichkeiten der Risikowege im Szenariobaum wurden unter Nutzung anerkannter Kombinationsmatrizes für qualitative Risikobewertungen ermittelt. Das zusätzliche Infektionsrisiko eines Menschen in Gegenwart einer Katze wurde als vernachlässigbar bis sehr gering eingeschätzt, obwohl (s. o.) relativ häufig eine Infektion der Haustiere durch infizierte Menschen erfolgt. Die Rückübertragung vom Haustier auf den Menschen wurde aber bis dato nur extrem selten beobachtet (für Katzen gibt es einen dokumentierten Fall aus Thailand - eine Infektion des Tierarztes durch die behandelte Katze).

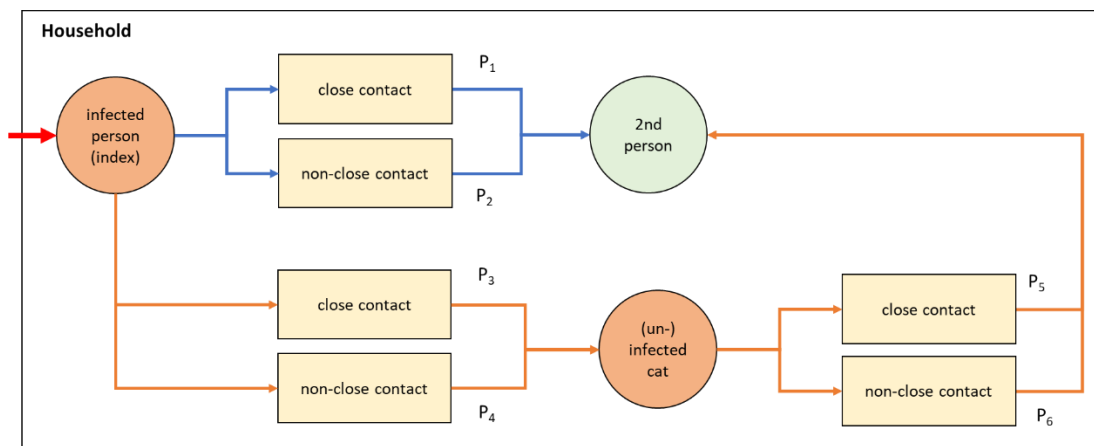


Abbildung 9: Szenariobaum zur Bewertung des zusätzlichen Infektionsrisikos eines Menschen in einem Haushalt in Gegenwart von Haustieren (modellhaft: Katze)

Als Risikofaktoren für eine Übertragung vom Menschen auf das Haustier wurden die Kontaktintensität zwischen Mensch und Tier (Hund und Katze) sowie die Anzahl der infizierten Personen im Haushalt (nur Katze), Details siehe oben in AP 2, ermittelt.

B. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Insgesamt wurden in CoVMon-TV4 203.499,30 EUR verausgabt. Der Hauptanteil der Ausgaben in Höhe von 123.616,49 EUR fällt in die Position Personal (0812; Postdoktorandin). Für Verbrauchsmaterialien (F0838) wurden insgesamt 78.028,99 EUR verausgabt (hier insbesondere Probenahmekosten, Aufwandsentschädigungen und Laborbedarf).

C. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die in CoVMon-TV4 durchgeführten Arbeiten sowie die dafür verausgabten Fördermittel waren notwendig und angemessen, um die im Projektantrag formulierten Ziele des Teilvorhabens zu erreichen. Die im Arbeitsplan formulierten Arbeitspakete wurden erfolgreich bearbeitet und die Meilensteine erfüllt.

D. Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die erzielten Ergebnisse wurden auf wissenschaftlichen Fachtagungen vorgestellt und in wissenschaftlichen Publikationen bei referierten und international renommierten Fachjournalen publiziert (siehe unten).

Das Vorhaben diene in erster Linie der Wissenserweiterung zur Bedeutung von Haustieren im epidemischen Geschehen von SARS-CoV-2. Eine direkte wirtschaftliche Verwertung der Ergebnisse und eine Einbindung industrieller Partner war nicht vorgesehen.

Ein wichtiges Resultat von CoVMon-TV4 ist die Erkenntnis, dass sich Hunde und Katzen in Haushalten mit infizierten Personen infizieren können, meist jedoch ohne klinisch auffällig zu erkranken. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion ist von der Intensität des Kontaktes abhängig und ein reduzierter Kontakt bei bekannter Humaninfektion senkt das Infektionsrisiko für das Tier. Insbesondere auf Grund der nur höchst sporadischen Evidenz für eine Übertragung von SARS-CoV-2 von Tieren auf den Menschen (Für Hunde und Katzen nur ein dokumentierter Fall einer Katze in Thailand mit Übertragung auf den behandelnden Tierarzt) stellt die Infektion von Haustieren keinen nennenswerten zusätzlichen Treiber der Pandemie dar. Dies umso mehr, als nachgewiesen werden konnte, dass Hunde und Katzen für VOC Omikron deutlich unempfindlicher sind als für VOV Delta und offensichtlich nur wenige Infektionen in Haushalten mit entsprechenden humanen Infektionen vorkommen. Diese Situation könnte sich aber in Zukunft, mit der möglichen Entwicklung neuer Varianten, ändern. Die notwendigen epidemiologisch-methodischen und labor-diagnostischen Voraussetzungen für eine Beurteilung möglicher neuer Varianten von SARS-CoV-2 im Hinblick auf das Tier wurden am FLI im Rahmen des TV4 etabliert.

E. Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Regelmäßige Literaturrecherche und die aktive Teilnahme an nationalen und internationalen Konferenzen machten Untersuchungen Dritter, die für die

Zielsetzung und die Durchführung des Projektes von Bedeutung sind, für CoVMon-TV4 zugänglich. Die entsprechenden Ergebnisse wurden in die Planung und Umsetzung des Vorhabens einbezogen.

F. Erfolgte und geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Publikationen in Fachzeitschriften

Allendorf V, Denzin N, Conraths FJ, Boden LA, Elvinger F, Magouras I, Stegeman A, Wood JLN, Urueña AC, Grace KEF, Stärk KDC. Does having a cat in your house increase your risk of catching COVID-19? *One Health*. 2022 Jun;14:100381. doi: 10.1016/j.onehlt.2022.100381. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35356102; PMCID: PMC8950096.

Michelitsch A, Allendorf V, Conraths FJ, Gethmann J, Schulz J, Wernike K, Denzin N. Evaluation of SARS-CoV-2 infection and development of clinical signs in cats and dogs kept in households with confirmed human infection in Germany. Eingereicht zur Publikation bei *viruses* (<https://www.mdpi.com/journal/viruses>).

Klein C, Michelitsch A, Allendorf V, Conraths FJ, Beer M, Denzin N, Wernike K. Dogs and cats are less susceptible to the omicron variant of concern of SARS-CoV-2 - a field study. Eingereicht bei *Transboundary and Emerging Diseases* (<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/18651682>), als preprint verfügbar: bioRxiv 2023.02.07.527419; doi:<https://doi.org/10.1101/2023.02.07.527419>

Kongressbeiträge

Tabelle 2: Auflistung im Rahmen von TV4 besuchter Konferenzen/Kongresse

Veranstaltung	Ort, Datum	Teilnehmer	Art der Teilnahme
DACH-Epidemiologietagung (Deutschland, Österreich, Schweiz)	Bern, 1.-3. Sept. 2021	Dr. V. Allendorf	Poster
European College of Veterinary Public Health (ECVPH) Jahreskonferenz	Online, 22.-24. Sept. 2021	Dr. V. Allendorf	Keynote - Vortrag

Weiterbildungsveranstaltung des Fördervereins des Friedrich-Loeffler-Instituts	Greifswald - Riems, 14. Juni 2022	Dr. N. Denzin	Vortrag
DACH-Epidemiologietagung	Online, 31. Okt. - 02. Sept. 2022	Dr. N. Denzin	Poster

Referenzen

1. Wernike, K., Aebischer, A., Michelitsch, A., Hoffmann, D., Freuling, C., Balkema-Buschmann, A., et al. Multi-species ELISA for the detection of antibodies against SARS-CoV-2 in animals. *Transbound Emerg Dis* 2021, 68, 1779-1785. doi:10.1111/tbed.13926

III. Erfolgskontrollbericht

Entfällt hier, da vertraulich.

IV. Kurzfassungen

A. Kurzfassung Schlussbericht (Berichtsblatt)

1. ISBN oder ISSN geplant	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel Untersuchungen der Rolle von Tieren bei der Ausbreitung und Übertragung von SARS-CoV-2 Teilvorhaben CoVMon-TV4	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Dr. Denzin, Nicolai	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.09.2022
	6. Veröffentlichungsdatum In Planung
	7. Form der Publikation Fachzeitschrift
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Friedrich-Loeffler-Institut Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit Institut für Epidemiologie Federal Research Institute for Animal Health Südufer 10 17493 Greifswald - Insel Riems	9. Ber. Nr. Durchführende Institution /
	10. Förderkennzeichen 03COV16D
	11. Seitenzahl 21
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 1
	14. Tabellen 1
	15. Abbildungen 9
16. Zusätzliche Angaben /	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) /	

18. Kurzfassung

Es konnte gezeigt werden, dass die passive Surveillance mit Meldepflicht nur zur Meldung von relativ wenigen Fällen von SARS-Cov-2 bei Tieren führt. Anlass für die Untersuchung der Tiere waren meist humane Erkrankungen mit der Sorge um das Tier. In unserer aktiven Seroprävalenzstudie konnte die Übertragung von SARS-CoV-2 in Haushalten mit humanen Infektionen auf die Haustiere Hund und Katze in einem erheblichen Umfang nachgewiesen werden. In Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass infektionsbedingte spezifische Antikörpertiter lang genug bestehen, um eine Infektion des Tieres im Zusammenhang mit Humaninfektionen indirekt nachzuweisen. Es konnte gezeigt werden, dass sich nahezu die Hälfte der Haustiere (Hunde 57 %, Katzen 43 %) infizieren, wobei sie aber i. d. R. keine Klinik zeigen. Die vorgenannten Ergebnisse gelten für die Phase der deutlichen Dominanz der Variant of Concern (VOC) Delta in der Humanpopulation. Ein hochinteressantes Ergebnis war, dass die Übertragungen auf Hund und Katze mit der Dominanz von VOC Omikron drastisch abnahmen, was in deutlichem Kontrast zur Übertragbarkeit der Variante im Humanbereich steht. Mit einem internationalen Expertenfeld wurde eine qualitative Risikobewertung am Beispiel der Katze für ein Haustier im epidemischen Geschehen von SARS-CoV-2 erarbeitet, die zu dem Ergebnis kam, dass die zusätzlichen Risiken durch ein Haustier als zu vernachlässigen bis maximal sehr gering zu erachten sind.

Publikationen

Allendorf V, Denzin N, Conraths FJ, Boden LA, Elvinger F, Magouras I, Stegeman A, Wood JLN, Uruëña AC, Grace KEF, Stärk KDC. Does having a cat in your house increase your risk of catching COVID-19? *One Health*. 2022 Jun;14:100381. doi: 10.1016/j.onehlt.2022.100381. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35356102; PMCID: PMC8950096.

Michelitsch A, Allendorf V, Conraths FJ, Gethmann J, Schulz J, Wernike K, Denzin N. Evaluation of SARS-CoV-2 infection and development of clinical signs in cats and dogs kept in households with confirmed human infection in Germany. Eingereicht zur Publikation bei *viruses* (<https://www.mdpi.com/journal/viruses>).

Klein C, Michelitsch A, Allendorf V, Conraths FJ, Beer M, Denzin N, Wernike K. Dogs and cats are less susceptible to the omicron variant of concern of SARS-CoV-2 - a field study. Eingereicht bei *Transboundary and Emerging Diseases* (<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/18651682>), als preprint verfügbar: bioRxiv 2023.02.07.527419; doi:<https://doi.org/10.1101/2023.02.07.527419>

19. Schlagwörter

/

20. Verlag

/

21. Preis

/

B. Summary final report (Document Control Sheet)

1. ISBN or ISSN intended	2. type of document (e.g. report, publication) final report
3. title Investigations into the role of domestic animals in spread and transmission of SARS-CoV-2 Sub-Project CoVMon-TV4	
4. author(s) [family name(s), first name(s)] Dr. Denzin, Nicolai	5. end of project 30.09.2022
	6. publication date publication intended
	7. form of publication peer review journal
8. performing organization(s) (name, address) Friedrich-Loeffler-Institut Federal Research Institute for Animal Health Institute of Epidemiology Federal Research Institute for Animal Health Südufer 10 17493 Greifswald - Insel Riems	9. originator's report no. /
	10. reference no. 03COV16D
	11. no. of pages 21
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references 1
	14. no. of tables 1
	15. no. of figures 9
16. supplementary notes /	
17. presented at (title, place, date)	
18. abstract It has been shown that passive surveillance with mandatory reporting results in the reporting of relatively few cases of SARS-Cov-2 in animals. The reason for animal investigation was mostly human illness with concern for the animal. Our active seroprevalence study demonstrated substantial transmission of SARS-CoV-2 in households with human infections to domestic dogs and cats. Preliminary	

experiments demonstrated that infection-related specific antibody titers persist long enough to indirectly detect infection in the animal associated with human infections. It could be shown that nearly half of the domestic animals (dogs 57%, cats 43%) become infected, but they usually do not show any clinical signs. The above results apply to the phase of clear dominance of the Variant of Concern (VOC) delta in the human population. A highly interesting finding was that transmissions to dogs and cats decreased dramatically with the dominance of VOC Omicron, in marked contrast to the transmissibility of the variant in humans. A qualitative risk assessment using the cat as an example for a pet in the epidemic course of SARS-CoV-2 was developed with an international field of experts, concluding that the additional risks from a pet should be considered negligible to very low at most.

publications

Allendorf V, Denzin N, Conraths FJ, Boden LA, Elvinger F, Magouras I, Stegeman A, Wood JLN, Urueña AC, Grace KEF, Stärk KDC. Does having a cat in your house increase your risk of catching COVID-19? *One Health*. 2022 Jun;14:100381. doi: 10.1016/j.onehlt.2022.100381. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35356102; PMCID: PMC8950096.

Michelitsch A, Allendorf V, Conraths FJ, Gethmann J, Schulz J, Wernike K, Denzin N. Evaluation of SARS-CoV-2 infection and development of clinical signs in cats and dogs kept in households with confirmed human infection in Germany. Submitted for publication in *viruses* (<https://www.mdpi.com/journal/viruses>).

Klein C, Michelitsch A, Allendorf V, Conraths FJ, Beer M, Denzin N, Wernike K. Dogs and cats are less susceptible to the omicron variant of concern of SARS-CoV-2 - a field study. Submitted for publication in *Transboundary and Emerging Diseases* (<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/18651682>), available as preprint: bioRxiv 2023.02.07.527419; doi:<https://doi.org/10.1101/2023.02.07.527419>

19. keywords

/

20. publisher

/

21. price

/