

Aktueller Zusatznutzen eines Abwasser-Monitorings auf SARS-CoV-2

Berücksichtigte Publikationen bis 15.12.2021



Niedersachsen

Herausgeber:

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt
Roesebeckstr. 4 – 6
30449 Hannover

Januar 2022

Erstellt von:
M. Hoopmann
Y. Saathoff

0. Zusammenfassung.....	1
1. Hintergrund.....	2
1.1 Fragestellung - Einordnung dieser Stellungnahme.....	2
1.2 COVID-19: Infektiosität – Symptomatik – aufgedeckte Inzidenz.....	3
1.3 WBE – Einsatz bei Polio.....	4
1.4 Probenahme beim WBE _{SARS-CoV-2}	5
2. Vorgehen und Methoden.....	6
2.1 Berücksichtigte Literatur.....	6
2.2 Synopse - Primär verwendete Informationen aus den Publikationen.....	7
2.2.1 Erfasste Informationen aus den Publikationen.....	7
2.2.2 Bewertungen.....	8
3. Ergebnisse.....	9
3.1 Identifizierte Publikationen.....	9
3.2 Ergebnisse aus dem Review von Medema zum Beginn der Pandemie.....	10
3.2.1 Zusammenhangsanalysen und Prognosemodelle.....	10
3.2.2 Public-Health-Relevanz.....	11
3.3 Zusammenfassung der Synopse.....	12
3.3.1 Statistische Ergebnisse.....	12
3.3.2 Epidemiologische Ergebnisse.....	13
3.3.3 Aufgezeigtes Präventionspotential für die aktuelle Situation in Deutschland.....	16
4. Diskussion.....	17
4.1 Statistische Methoden und Interpretation.....	17
4.1.1 Exploration – Induktion.....	17
4.1.2 Statistische Qualität der Zusammenhangsanalysen.....	17
4.2 Epidemiologische Diskussion – Plausibilität des abgeleiteten zeitlichen Vorsprungs.....	18
4.3 Zusammenfassende Bewertung der statistisch-epidemiologischen Limitationen.....	19
4.4 Aufgezeigtes Präventionspotential.....	20
5. Gesamtbewertung.....	21
6. Literaturverzeichnis.....	23
7. Anhang: Synopse der analysierten Literatur aus 2021.....	25

0. Zusammenfassung

Vielerorts wird ein abwasserbasiertes Monitoring auf SARS-CoV-2 (i. F. $WBE_{SARS-CoV-2}$) als Form der sogenannten „wastewater based epidemiology“ (WBE) in der jetzigen Situation in Deutschland gefordert, um über dieses mögliche Frühwarnsystem der Pandemie besser begegnen zu können.

Das NLGA hat erhebliche Zweifel, ob ein $WBE_{SARS-CoV-2}$ bereits als ein etabliertes und hinreichend standardisiertes Frühwarnsystem angesehen werden kann und ob der propagierte (regionale) Nutzen in der aktuellen Situation in Deutschland überhaupt von Relevanz ist. Dies betrifft insbesondere die folgenden Kernpunkte:

- Fehlender konsistenter Nachweis der Eignung als (qualitatives) „Frühwarnsystem“: Als zentraler Nutzen wird oft genannt, dass mit dem System bereits festgestellt werden kann, dass die Infektion in einer Region „angekommen“ ist, während noch keine klinisch gesicherten Fälle bekannt geworden sind. Auch wenn einzelne Publikationen durchaus nahelegen, dass dies für die beschriebenen Probe- und Analysesettings gelungen ist, sprach das System in anderen Situation nicht an, trotz regional bestehender Infektionen. Mithin gibt es eine Nachweisgrenze. Somit kann das System zu falsch-negativen Resultaten führen; bei positiven Nachweisen kann nicht abgeleitet werden, welche (und wie viele) Fälle hinter dem Resultat stehen. Das System ist von einer Standardisierung oder dem Nachweis, dass es wirklich mit hinreichender Spezifität und Sensitivität als Frühwarnsystem für SARS-CoV-2 flächig eingesetzt werden kann, noch weit entfernt.
- Unzureichende statistische Begründung, wonach die Prognose zum Pandemieverlauf gegenüber Modellrechnungen auf Basis der Meldezahlen verbessert wird: Zahlreiche Publikationen bezüglich Zusammenhangsanalysen zwischen Abwasserkonzentrationen und nachgewiesenen Infektionszahlen weisen gravierende statistische Mängel auf, wie unzureichende Berücksichtigung der Autokorrelationen oder fehlender Stratifizierungen. Die abgeleiteten Ergebnisse sind rein explorativ und unterscheiden sich entsprechend von Setting zu Setting. Insbesondere fehlt der statistische Nachweis, dass die Prognose des Pandemieverlaufs gegenüber den bestehenden Prognosemodellen verbessert wird. Der Nachweis von hohen Korrelationen ist hierfür nicht ausreichend.
- Unzureichende epidemiologische Bewertung, insbesondere bezüglich der Plausibilität des abgeleiteten zeitlichen Vorsprungs des $WBE_{SARS-CoV-2}$ gegenüber dem Meldesystem des ÖGD: Die Pandemie lässt sich nicht regional eingrenzen, sodass neben der zeitlichen auch die räumliche Entwicklung der Ausbreitung in einer Bewertung beachtet werden muss. Durch die sich im Pandemieverlauf stetig angepassten Teststrategien in Deutschland sind abgeleitete „zeitlichen Vorsprünge“ von zwei Wochen nicht plausibel, maximal kann von wenigen Tagen ausgegangen werden.

Auch wenn sich einige Schwachpunkte durch weitere Forschungsarbeiten beheben lassen könnten, ist die Nutzenbewertung negativ:

- Die $WBE_{SARS-CoV-2}$ ist auf Grund der Nachweisgrenze als „Frühwarnsystem“ ungeeignet, sofern hinreichend getestet wird.
- Es ist auch nicht geeignet, um Rückschlüsse von der aufgedeckten auf die wahre Inzidenz führen zu können.
- Es fehlt der statistisch-epidemiologische Beleg, dass es als Prognosemodell für den zukünftigen Pandemieverlauf besser ist als Prognosen auf Grundlagen der zur Verfügung stehenden Meldezahlen sowie der daraus abgeleiteten Kenngrößen, wie der geschätzten Reproduktivität.

- In der jetzigen Situation lassen sich keine konkreten Präventionspotentiale aus dem $WBE_{SARS-CoV-2}$ ableiten.

Mithin gibt es keinen erkennbaren Zusatznutzen für die Pandemiebekämpfung in der aktuellen Situation in Deutschland. Diese Einschätzung des NLGA steht im Einklang damit, unter welchen Bedingungen generell eine WBE als sinnvoll angesehen werden kann.

1. Hintergrund

1.1 Fragestellung - Einordnung dieser Stellungnahme

Eine sogenannte „wastewater based epidemiology“ (WBE) kann sich für einen Nachweis von regional verbreiteten Polioviren oder auch zu Beginn der COVID-19-Pandemie als mögliches Frühwarnsystem erweisen. D' Aoust et al. 2021 formulierte den Nutzen in der Frühphase der Pandemie darüber, dass die bevölkerungsbezogene Infektionslage verfolgt werden könne, um die Verbreitung des Virus zu reduzieren und darüber die Belastung des Gesundheitssystems. Letzteres gelte vor allem, solange es kein geeignetes Impfangebot für SARS-CoV-2 gebe.

Die hier auf Basis von Literaturangaben vorgelegte Stellungnahme des NLGA bezieht sich demgegenüber auf die anschließende (epidemiologische) Frage, ob durch ein fortlaufend eingesetztes $WBE_{SARS-CoV-2}$ tatsächlich die Prognosen des weiteren SARS-CoV-2-Infektionsgeschehens in Deutschland regional so weit verbessert werden können, dass sich daraus konkrete Präventionspotentiale ergeben könnten.

Für diese Zielsetzung werden zahlreiche noch offene Fragen zur Probengewinnung wie auch zum geeigneten Nachweisverfahren beiseitegeschoben, insbesondere (vgl. Medema et al. 2020a):

- Das Erhebungsdesign der adäquaten Stichprobengewinnung,
- die räumliche und zeitliche Auflösung der Stichprobenziehung,
- die Verwahrung der Stichproben,
- die mögliche Replikation von Stichprobenziehung und Analytik sowie
- die Kontrolle der molekularen Methoden, die für die Quantifizierung von SARS-CoV-2-RNA in Abwasser verwendet werden.

Insofern wird darauf unter den beschriebenen Ergebnissen der Literaturdurchsicht selbst nicht näher eingegangen.

Stattdessen wird vereinfachend angenommen, dass bereits bezüglich dem Mess- und Nachweissystem quasi ein Goldstandard für $WBE_{SARS-CoV-2}$ existiert, sodass alle Aspekte der Messungenauigkeiten, Kontaminationen des Abwassers, optimale Wahl der Mess- bzw. Probeentnahmestellen etc. beiseitegeschoben werden können. Insofern wird die oben formulierte Zielsetzung bereits unter optimalen Annahmen bezüglich der Validität und Genauigkeit der Konzentrationsangaben aus dem Abwasser angegangen.

Darüber hinaus werden zunächst auch an anderer Stelle die Annahmen für ein $WBE_{SARS-CoV-2}$ bezüglich der möglichen epidemiologischen Aussagekraft optimiert, so etwa die Übereinstimmung des Einzugsgebietes eines Klärwerkes (bzw. runter gebrochen: der Entnahmestellen) und der bezüglich des Infektionsgeschehens zu beobachtende Bevölkerung.

Es wird somit unter „best-of-Annahmen“ der Frage nachgegangen, ob in dem fortgeschrittenen Stadium der Pandemie ein $WBE_{SARS-CoV-2}$ die (regionale/zeitliche) Prognose des weiteren Pandemieverlaufes soweit verbessern kann, dass konkrete, bevölkerungsbezogene Präventionsmaßnahmen erfolgen können.

Die Frage nach dem konkreten Zusatznutzen ist zentral. Schließlich leitet sich die Notwendigkeit, regionale wie auch überregionale Präventionsmaßnahmen einzuleiten, bereits aus der Analyse der zeitlich wie regional aufgelösten epidemiologischen Kennzahlen zu Inzidenz, Mortalität oder Krankenhausbelegung ab. Verschiedene Modellszenarien wurden entwickelt, um unter gleichbleibenden oder per Intervention veränderten Rahmenbedingungen unter dem aktuellen Kenntnisstand etwa zur Reproduktivität, der durchschnittlichen Dauer von Krankheitsverläufen oder auch dem Zeitabschnitt der Ausscheidung der Viren, den Pandemieverlauf zu prognostizieren. Die Frage ist zu beantworten, welchen Zusatznutzen ein Abwassermonitoring für einzelne Kommunen in der derzeitigen Pandemiephase bietet.

1.2 COVID-19: Infektiosität – Symptomatik – aufgedeckte Inzidenz

Die Falldefinition von COVID-19 erfolgt ausschließlich über den Nachweis des SARS-CoV-2. Insbesondere können somit Personen an COVID-19 erkrankt sein, bevor sie klinische Symptome zeigen. Da sich häufig ohnehin nur eine geringe Symptomatik einstellt, blieben und bleiben viele Fälle somit „unaufgedeckt“. Zusätzlich kann ein Fall bereits präsymptomatisch infektiös sein, d. h. der COVID-19-Fall kann bereits, bevor er selber klinische Symptome entwickelt, andere Personen anstecken. Ein weiterer Punkt betrifft die Dauer der möglichen Ausscheidung von SARS-CoV-2 von infizierten Personen. Hier gelten circa 14 Tage ab Neuinfektion als etablierte Obergrenze, die entsprechend in die Quarantäne- und Absonderungspraxis Einzug gefunden hat, wenngleich diese durchaus in wenigen Fällen auch überschritten wird.

In einer Region mit nahezu perfekter Übereinstimmung zwischen der „ausscheidenden Population“ sowie der Wohnbevölkerung (Inzidenzbezug) bietet ein Abwasserscreening theoretisch die Möglichkeit, den Umstand, dass es in der Population bereits zu Infektionen gekommen ist, ein paar Tage früher qualitativ zu detektieren: *„Wieviel schneller ist das Corona-Monitoring im Abwasser?: Wissenschaftliche Berichte schätzen für die Abwasserüberwachung einen siebentägigen Vorsprung gegenüber diagnostischen Tests. Dafür gibt es folgenden Grund: Erst wenn infizierte Personen Symptome entwickeln, lassen sie sich ärztlich behandeln und erhalten eine Diagnose.“*¹. Diese Aussage hatte womöglich vom Grundsatz her zu Beginn der Pandemie, auch in Deutschland während der ersten Infektionswelle, ihre Gültigkeit. Gleichwohl folgte danach eine umfassende Ausweitung der Testungen, sodass beispielsweise auch a- oder präsymptomatische Kontaktpersonen früher als Fälle identifiziert werden konnten und auch vulnerable Bereiche kontinuierlich überwacht wurden. Zudem gelten in der aktuellen Pandemiephase in Deutschland Regelungen, die unter bestimmten Bedingungen einen gültigen negativen Test vorsehen. Man könnte formulieren, Tests seien nicht mehr die Ausnahme, sondern vielmehr die Regel, auch bei asymptomatischen Personen.

Aber nicht nur der Beginn der Infektiosität ist bei der Diskussion um die Plausibilität des angeblich gewonnen zeitlichen Vorsprungs zu berücksichtigen, sondern auch die Dauer der Infektiosität bzw. die Übertragungsfähigkeit (Kontagiosität). Gemäß dem „RKI-Steckbrief für

¹ S. <https://www.sgs-analytics.de/umwelt/news-artikel/untersuchung-auf-coronaviren-im-abwasser-wir-beantworten-fragen-zu-einem-fruehwarnsystem-das-corona-ausbrueche-fruehzeitig-erkennen-kann-1332>

COVID-19 / SARS-CoV-2² gilt: „Der genaue Zeitraum, in dem Ansteckungsfähigkeit besteht, ist nicht klar definiert. Als sicher gilt, dass die Ansteckungsfähigkeit in der Zeit kurz vor und nach Symptombeginn am größten ist (...) und dass ein erheblicher Teil von Übertragungen bereits vor dem Auftreten erster klinischer Symptome erfolgt (...). Zudem ist gesichert, dass bei normalem Immunstatus die Kontagiosität im Laufe der Erkrankung abnimmt, und dass schwer erkrankte Personen mitunter länger infektiöses Virus ausscheiden als Patientinnen und Patienten mit leichter bis moderater Erkrankung (...). Nach derzeitigem Kenntnisstand geht bei leichter bis moderater Erkrankung die Kontagiosität innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn deutlich zurück (...).“.

So können die Neuinfektionen bereits zurückgehen, während der Rückgang der Zahl der Infektösen oder ebenso auch der prävalenten Fälle erst verzögert einsetzt. Hier würde man somit einen gedämpften Verlauf bei den gemessenen Abwasserkonzentrationen vermuten dürfen, zumal auch abgesonderte Infizierte über das Abwasser noch Virenbestandteile ausscheiden, wenngleich ihre Ansteckungsmöglichkeiten verhindert sind.

1.3 WBE – Einsatz bei Polio

Die Überwachung des Abwassers auf Polioviren wird bereits seit 1988 im Rahmen des Polio-Eradizierungsprogramms der Vereinten Nationen umgesetzt, um eine Restzirkulation des Poliovirus in Ländern festzustellen, in denen das Virus endemisch ist, und eine Frühwarnung vor dem Auftreten des Poliovirus zu geben, mit dem Ziel, das Virus zu eradizieren. Da einerseits mit Polio infizierte Personen in mehr als 95% der Fälle asymptomatisch bleiben oder nur leichte gastrointestinale Symptome aufzeigen, ist es möglich, dass ein regionaler Ausbruch nicht oder erst deutlich verzögert anhand klinischer Fälle erkannt wird. Andererseits werden jedoch auch von asymptomatischen Fällen über mehrere Wochen eine große Anzahl von Viren über den Stuhl ausgeschieden, die je nach Umweltbedingungen Tage bis Wochen im Abwasser nachweisbar und infektiös bleiben.

Da sich bezüglich der Viruseigenschaften (Asymptomatik, Ausscheidung) gewisse Parallelen zeigen, wurde die Abwasserüberwachung von SARS-CoV-2 als Instrument vorgeschlagen, um die regionale Virusausbreitung zu bestimmen. In der Theorie bietet das Abwasserscreening gegenüber der Strategie, allein über Testungen die räumliche und zeitliche Verbreitung des Virus in der Bevölkerung nachzuverfolgen, einen Vorteil, insofern auch die Virenlast der Fälle miterfasst wird, die nicht getestet und somit eventuell auch nicht aufgedeckt werden.

Das WBE bei Polio ist in einigen Ländern etabliert. Gerade in ärmeren Ländern wurde ein entsprechendes Abwasserscreening aufgebaut, um Ausbrüche zu detektieren. Daraus den Analogieschluss abzuleiten, wonach somit auch ein SARS-CoV-2 Screening erfolgen müsse, ist alles andere als zwingend. Trotz einiger infektiologischer Ähnlichkeiten gibt es deutliche Unterschiede zwischen Polio und COVID-19, die eine „eins-zu-eins“ Übertragbarkeit des Nutzens eines Abwassermonitorings zweifelhaft werden lassen:

- Bei Polio ist der Anteil asymptomatischer Fälle mit circa 95 % weitaus höher.
- Bei Polio erfolgt der Virusnachweis über eine Stuhlprobe.

² S.

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=97774B38F9A9C1E6C577F229E8E1525E.internet101?nn=13490888#doc13776792bodyText3

- Polioviren werden hauptsächlich über Schmierinfektionen, und nicht wie bei SARS-CoV-2-Viren durch Tröpfchen, übertragen.
- Das Polio-Virus ist umweltstabil; die Umwelt stellt insofern auch ein mögliches Ansteckungsrisiko dar. Bei SARS-CoV-2 werden lediglich nicht-infektiöse Bestandteile des Virus nachgewiesen.
- Polio lässt sich eradizieren, insbesondere durch die lebenslange Immunität nach der Impfung.³

Da sich die Gründe für unzureichende Testungen in der Bevölkerung über den COVID-19-Pandemieverlauf zeitlich und vor allem zwischen einzelnen Nationen stark unterscheiden, fällt dieser potentielle Vorteil eines Abwasserscreenings unterschiedlich stark aus. Zwar könnte theoretisch ein Großteil der Infizierten im Einzugsgebiet der beprobten Kläranlage erfasst werden, da ein Großteil der infizierten Personen SARS-CoV-2-RNA unter anderem über den Stuhl ausscheidet, welches anschließend über die Kanalisation zu den Kläranlagen gelangt. Jedoch gibt es auch Nachweisgrenzen beim Abwasserscreening, sodass eine gewisse (verdeckte) Inzidenz vorliegen muss, bevor ein Nachweis erfolgen kann. Insofern ist dieser genannte Vorteil in Ländern (und Zeitabschnitten), in denen relativ unabhängig vom Symptomstatus flächig getestet wird und kein oder ein nur geringer Meldeverzug zu beobachten ist, geringfügiger als in Zeiten zu Beginn der Pandemie oder in Ländern, in denen nur ein unzureichender Zugang zu Testkapazitäten besteht.

1.4 Probenahme beim $WBE_{SARS-CoV-2}$

Wie bei jeder Ziehung einer Stichprobe sollte diese möglichst repräsentativ für die Grundgesamtheit sein, auf die sich die abgeleiteten Aussagen beziehen sollen. Diese ist insofern die Bevölkerung, deren Infektionsgeschehen überwacht werden soll. Aufgrund der Variabilität und Komplexität des Abwassers sowie der SARS-CoV-2 Ausscheidung sind (24-Stunden-) Mischproben repräsentativer als Stichproben, da diese nur eine Momentaufnahme der Abwasserzusammensetzung liefern und somit die Verbreitung von Pathogenen in einer bestimmten Bevölkerung nicht richtig abgebildet wird (vgl. wie auch im Folgenden Medema et al. 2020a).

Probenahmeverfahren und -häufigkeit müssen an die zu beprobende Bevölkerung angepasst werden, vor allem, wenn mit einer geringen Prävalenz und starken Schwankungen bezüglich der Abwasserdynamik zu rechnen ist. In mehreren Studien wurde die Beprobung auf bestimmte Tageszeiten am Morgen gelegt, da davon ausgegangen wurde, dass die meisten Menschen morgens Stuhlgang⁴ haben und somit konzentriertere Proben entnommen werden können. Es konnte gezeigt werden, dass SARS-CoV-2-RNA im Abwasser stabil ist, wenn es bei 5 Grad gelagert wird. Pasteurisierung und Einfrieren hingegen führen zu Signalverlusten. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Wohnbevölkerung eines Einzugsgebietes einer Kläranlage nicht identisch ist mit der Bevölkerung, deren Kot in das Abwassersystem gelangt, wozu beispielsweise auch Pendler und Touristen zählen können. Zudem sind Fremdeinträge wie

³ In Deutschland gilt Polio als eradiziert. Ein Abwassermonitoring als umweltbezogenes Surveillance Monitoring wird lediglich als unterstützende Maßnahme zur (klinischen) Surveillance angesehen, auch, da durch den Nachweis von Polioviren im Abwasser keine unmittelbaren Maßnahmen (Fallidentifikation, Fallverfolgung) verbunden wären.

⁴ Demgegenüber wird SARS-CoV-2 RNA wohl nur unwesentlich über den Harn verbreitet (s. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/127525/SARS-CoV-2-RNA-wird-vermutlich-nicht-ueber-den-Harnweg-uebertragen>).

Regenwasser oder industrielle Abwässer zu berücksichtigen. Die parallele quantitative Bestimmung anderer Viren, die wie das „Pepper Mild Mottle Virus“ grundsätzlich im menschlichen Darm vorkommen, kann zur Normalisierung des SARS-CoV-2 Signals für die Menge des menschlichen Fäkalieneintrags in jeder Abwasserprobe verwendet werden.

Da nahezu alle bisher veröffentlichten Studien und nationalen Überwachungsprogramme auf die Sammlung und Analyse einer 24-Stunden-Mischprobe pro Woche und Ort basieren, konnten bisher lediglich Aussagen über Trends von SARS-CoV-2 im Abwasser pro Woche berichtet werden. Somit wird angenommen, dass es innerhalb einer Woche kaum oder keine täglichen Schwankungen der Viruslast⁵ gibt. Allerdings wurden die täglichen Schwankungen der SARS-CoV-2-Viruslast im Abwasser noch nicht untersucht, sodass zum Zeitpunkt der Publikation von Medema et al. 2020a noch keine Aussage zur notwendigen Mindestanzahl der zu entnehmenden Proben getroffen werden können, um kurzfristige Schwankungen der SARS-CoV-2-Belastung im Abwasser zu identifizieren. Einige Überwachungsprogramme sehen es vor, nicht mehr nur ganze Städte oder Gemeinden, sondern bestimmte Gemeinschaften (Pflegeheime, Schulen, Flugzeuge etc.) zu untersuchen. Hierbei sollte jedoch beachtet werden, je kleiner die Gemeinde und damit das Einzugsgebiet ist, desto schwieriger wird es, repräsentative Proben zu erhalten. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Anzahl der relevanten Impulse abnimmt, die Abflüsse intermittierend sind oder eine unzureichende Homogenisierung in der Kanalisation vor der Probenahme stattfindet.

2. Vorgehen und Methoden

2.1 Berücksichtigte Literatur

Die Stellungnahme fasst zunächst die im Review von Medema et al. 2020a gewonnenen Erkenntnisse zusammen, die gewissermaßen den Kenntnisstand zu Beginn der Pandemie beschreiben.

Um Aussagen für den Nutzen im weiteren Pandemieverlauf zu erhalten, wurden frei zur Verfügung stehende Publikationen aus 2021 ausgewertet und die Ergebnisse synoptisch gegenübergestellt.

Zur Identifikation geeigneter Publikationen aus 2021 wurden PubMed, Google Scholar und medRxiv mit den Stichwörtern „SARS-CoV-2“ und „Wastewater“ durchsucht. Zusätzlich wurden die Referenzen der einzelnen Publikationen gesichtet, um weitere geeignete Publikationen zu identifizieren, in denen Zusammenhangsanalysen zwischen SARS-CoV-2-RNA-Konzentrationen im Abwasser und regionalen Daten zum COVID-19-Pandemieverlauf (Inzidenz, geschätzte Prävalenz) durchgeführt wurden. Die Recherche fand vom 01. November bis zum 15. Dezember 2021 statt und schloss sowohl Originalarbeiten und Vordrucke als auch systematische Übersichtsarbeiten ein.

⁵ Um Schwankungen, die vor allem im städtischen Abwasser durch variable nicht-menschliche Einträge (Industrieabwässer, Regenwasser in Mischsystemen etc.) verursacht werden, auszugleichen, können die Genkopien pro ml mit den zum Zeitpunkt und am Ort der Probenahme gemessenen Durchflüssen multipliziert werden, um die Konzentrationen in Viruslasten (Genkopien pro Tag) umzurechnen (Medema et al. 2020a).

Auf die Literaturrecherche folgte eine Zusammenfassung und Bewertung geeigneter Publikationen mit entsprechenden Zusammenhangsanalysen in Form einer synoptischen Übersicht. Dabei wurden folgende Publikationen berücksichtigt:

- Mit (online-)Veröffentlichungsdatum in 2021
- oder „of outstandig interest“ bei Medema et al. 2020a.

2.2 Synopse - Primär verwendete Informationen aus den Publikationen

Die Publikationen wurden synoptisch gegenübergestellt (s. Anlage), um über diese Übersicht zu einer qualitativen Gesamteinschätzung kommen zu können. Aus den einzelnen Publikationen wurden zunächst von zwei Experten unabhängig voneinander bestimmte Informationen und Ergebnisse extrahiert, die dann für diese Stellungnahme zusammengefasst wurden. Zudem wurden die Artikel bezüglich der statistischen Qualität, epidemiologischer Aussagekraft sowie der Benennung konkreter Möglichkeiten zur Umsetzung für den ÖGD eingeordnet.

2.2.1 Erfasste Informationen aus den Publikationen

Die extrahierten Informationen sind im Einzelnen:

- „Primäres Thema“: Fokus der Publikation etwa auf Machbarkeit, Methodenvergleich oder Modellbildung

Zur Abwasserbeprobung selber:

- „Zeitraum (Welle) - Messabstand“: In welchem Zeitraum wurden die Proben gewonnen? In welchen zeitlichen Abständen wurde beprobt?
- „Art der Beprobung“: Welche Primer⁶ wurden verwendet? Über wie viele Stunden wurden die Mischproben gesammelt?
- „Klärwerke (Region) / Messpunkte“ In welcher Region wurde die Untersuchung durchgeführt? Wie viele Klärwerke wurden einbezogen bzw. an wie vielen Messpunkten eines Abwassersystems wurden Proben entnommen?
- „Versorgte Bevölkerung“: Wie viele Einwohner (mit welcher demografischen Struktur) umfasst das Einzugsgebiet der Anlage?

Zu den in den Zusammenhangsanalysen betrachteten Gesundheitsindikatoren:

- „Ein-Tages-, 7-Tages-Inzidenz? Prävalenz?“: Welche(r) Gesundheitsindikator(en) wurden herangezogen?
- „Regionale Auflösung“: Wurden verschiedene Bezirke verglichen oder innerhalb des untersuchten Einzugsgebietes einer Region herausgegriffen?

Zu den verwendeten Zusammenhangsanalysen (grafisch, statistisch):

- „Explorativ, hypothesengeleitet?“: Wurde deskriptiv, explorativ oder induktiv vorgegangen? Gab es zuvor aufgestellte Hypothesen, die anhand des Datensatzes überprüft wurden? Wurden Modelle in ihrer Anpassung optimiert?

⁶ S. <https://www.chemie.de/lexikon/Primer.html>: „Als Primer wird in der Molekularbiologie ein Oligonukleotid bezeichnet, das als Startpunkt für DNA-replizierende Enzyme wie die DNA-Polymerase dient. Primer können sowohl aus DNA als auch aus RNA bestehen...“

- „Glättung, Transformation“: Erfolgte eine Glättung bei den Zahlen zum Infektionsgeschehen oder bei den Abwasserkonzentrationen? Wurden die Werte für die Darstellung transformiert, z. B. logarithmiert?
- „Stat. Verfahren / Ergebnisdarstellung“: Welche statistischen Verfahren kamen zur Anwendung? Sind die Analyseschritte nachvollziehbar? Wie erfolgte die Ergebnisdarstellung? (Wesentliche fehlende Informationen, grafische Aufbereitung?)
- „Abgeleiteter zeitl. Vorlauf“: Falls Aussagen dazu gemacht werden, dass die nachgewiesenen Konzentrationen im Abwasser den (aufgedeckten) Infektionszahlen zeitlich vorgelagert sind: Wie lang ist der Zeitvorsprung?
- „Sensitivitätsanalysen, Konsistenz“: Wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt beispielsweise bezüglich „statistischen Ausreißern“ (etwa ein Klärwerk, der das Gesamtergebnis maßgeblich beeinflusst)? Erfolgten stratifizierte Analysen (nach Klärwerken / Einzugsgebieten)? Wenn ja, sind die Ergebnisse vergleichbar bzw. konsistent?

2.2.2 Bewertungen

Es muss bewertet werden, ob die abgeleiteten Ergebnisse, insbesondere der daraus abgeleitete genannte Nutzen, tatsächlich hinreichend belegt bzw. nachgewiesen werden konnte.

Zunächst wird die statistische Qualität auf einer Farbskala von grün (gut) bis rot (lückenhafte Darstellung, ungeeignete Statistiken) bewertet. Darin gehen beispielsweise folgende Aspekte ein:

- Sind die verwendeten statistischen Verfahren/ Analysen bzw. Modelle angemessen?
- Sind die Verfahren hinreichend genau beschrieben?
- Sind die den Statistiken zu Grunde liegenden Beobachtungsreihen hinreichend?
- Erfolgte eine akkurate Trennung zwischen induktiven und explorativen Analyseschritten?
- Sind die (Auto-)Korrelationsstrukturen hinreichend berücksichtigt?
- Sind die gewählten statistischen Verfahren geeignet, um Aussagen zur Prognosegüte zu treffen?
- Wurden verschiedene Modelle verglichen?

Zudem ist die epidemiologische Aussagekraft, insbesondere mit Blick auf die Diskussion der Ergebnisse, einzuordnen:

- Wurde die Eignung der herangezogenen Daten zur Beschreibung des Pandemieverlaufes angemessen diskutiert (Inzidenz vs. Prävalenz; Vollständigkeit; Meldeverzug)?
- Erfolgte eine Diskussion der infektiologisch naheliegenden zeitlichen „Lags“? Wurden alternative Lags betrachtet (explorativ oder hypothesenabgeleitet)?
- Wurden die Kreuzkorrelationen mit Autokorrelationen der Meldedaten verglichen?
- Wurde gegebenenfalls ein Einfluss der veränderten Teststrategie im Pandemieverlauf diskutiert? Konnten besondere Effekte identifiziert werden, die beispielsweise mit der zunehmend ausgeweiteten Teststrategie in Zusammenhang stehen könnten?

Als dritter Bewertungsaspekt wird die Frage angegangen, ob und in welcher Präzisierung in den Publikationen konkrete Möglichkeiten zur Umsetzung für den ÖGD genannt sind

(„Nutzendarstellung (Beispiele, Plausibilität“), sodass eine Aussage, ein derartiges Abwasserscreening könnte einen wertvollen Zusatznutzen generieren, gerechtfertigt erscheint. Schließlich wird beispielsweise beim Internetauftritt von „SGS Analytics Germany GmbH“, die kommerziell die Analytik auf SARS-CoV-2-Bestandteilen in vom Auftraggeber gesammelten Abwasserproben betreiben, ausgeführt⁷: „Eine frühzeitige Erkennung eines sich entwickelnden Infektionsgeschehens in einem Einzugsgebiet einer Kläranlage ermöglicht es:

- rechtzeitige, eindämmende Maßnahmen zu ergreifen,
- eine sich anbahnende Welle zu brechen und
- die Ausbreitung auf angrenzende Regionen zu verhindern.“

Dieses „Versprechen“ im Nutzen der Analytik gilt es an sich zu belegen. I.e.:

- Ist die Evidenz eines Nutzens hinreichend belegt?
- Wie plausibel erscheint die Darstellung eines Nutzens in der Pandemiebekämpfung (für D; aktuell)?
- Werden alternative Prädiktoren für den Verlauf diskutiert?
- Ist eine verbesserte Prognose gegenüber Alternativmodellen belegt?
- Werden konkrete Präventionsmöglichkeiten aufgezeigt?
- Lassen sich die in der Studie dargestellten Ergebnisse auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragen?

3. Ergebnisse

3.1 Identifizierte Publikationen

Folgende Publikationen wurden anhand der Suchkriterien für die umweltepidemiologische Stellungnahme identifiziert:

- Agrawal, 2021
- Ahmed, 2021
- Ai, 2021
- D’Aoust, 2021 (Bei Madema, 2020a „of outstanding interest“)
- Greenwald, 2021
- Hamouda, 2021
- Krivoňáková, 2021
- Melvin, 2021
- Peccia, 2020 (Bei Madema, 2020a „of outstanding interest“)
- Prado, 2021
- Rubio-Acero, 2021
- Weidhaas, 2021
- Westhaus, 2021 (Bei Madema, 2020a „of outstanding interest“)

⁷ s. <https://www.sgs-analytics.de/environment/corona/corona-in-abwasser>

3.2 Ergebnisse aus dem Review von Medema zum Beginn der Pandemie

In der Übersichtsarbeit von Medema et al. 2020a wurden 11 Peer-Reviews und 10 Vorabdrucke mit der Zielsetzung untersucht, den aktuellen Stand der Umsetzung von SARS-CoV-2-Abwasserscreening-Programmen zur Unterstützung von Entscheidungen im Public-Health-Bereich aufzuzeigen.

Die in den Studien am häufigsten verwendeten Statistiken zu COVID-19 sind die berichteten Prävalenzen im Sinne der labordiagnostisch-bestätigten Fälle⁸, die in der Regel als Tages- oder 7-Tage-Wert zusammengefasst werden (Prävalenz, 7-Tage-Prävalenz). In mehreren Publikationen fehlt jedoch die Angabe der detaillierten Quelle dieser Daten oder es wurden Fallzahlen ohne die Bezugsgröße der Bevölkerung angegeben. Zudem ergänzten einige Publikationen die gemeldeten Fallzahlen durch Daten über Krankenhausaufenthalte. Um (aufgedeckte) Prävalenzen und Daten zur RNA-Konzentration im Abwasser sinnvoll korrelieren zu können, sollten beide Datensätze sich auf dieselbe Population beziehen. Dies wurde jedoch in mehreren Studien nicht beachtet, in denen Abwasserdaten aus einer Kläranlage einer Stadt mit – weiter gefassten - Inzidenzdaten aus der Region korreliert wurden.

3.2.1 Zusammenhangsanalysen und Prognosemodelle

In allen Studien, die die SARS-CoV-2-Konzentrationen im Abwasser (oder Primärschlamm) mit den COVID-19-Prävalenzdaten verglichen haben, wurden hauptsächlich zwei Ansätze verfolgt.

Zum einen wurden die zeitlichen und räumlichen Zusammenhänge zwischen den Prävalenzdaten und den gemessenen Abwasserkonzentrationen untersucht. So wurden die zeitlichen oder räumlichen Korrelationen analysiert. Neben Korrelationsrechnungen wurden in einigen Studien lediglich ähnliche Trends bei den SARS-CoV-2-Konzentrationen im Abwasser und der SARS-CoV-2-Prävalenz aufgezeigt. In einer (niederländischen) Studie von Medema et al. 2020b sei gezeigt worden, dass die SARS-CoV-2-Konzentrationen im Abwasser mit der gemeldeten vierwöchigen kumulativen COVID-19-Prävalenz in der Stadt signifikant⁹ korrelieren. D'Aoust et al. 2021 habe dies nur nach einer Normalisierung der Abwasserkonzentrationen beobachtet, für die akute und 2-wöchige kumulative Prävalenz sowie der Prozentzahl positiven COVID-19-Tests. Die rein querschnittliche Studie von Westhaus et al. 2021 hingegen beobachtete keine signifikante Korrelation zwischen den kumulativen oder akuten Prävalenzen der Einzugsbereiche und der RNA-Konzentrationen im Abwasser der neun beprobten Klärwerke. Es wurde jedoch eine signifikante Korrelation mit der über die aus Durchfluss und RNA-Konzentration hochgerechneten Viruslast im Abwasser ermittelt. Weidhaas et al. 2021 habe nicht konsistente Ergebnisse berichtet und konnten nur bei 2 von 10 Kläranlagen eine Korrelation zwischen der Virusbelastung im Abwasser und den kumulativen 2-Wochen-Prävalenzen identifizieren.

⁸ Im Review von Medema et al. 2020a wird tatsächlich durchgängig von Prävalenzdaten gesprochen im Sinne von „reported cases“. Die Meldezahlen werden im NLGA generell in Inzidenzen dargestellt, während die Prävalenz nur annähernd als 14-Tages-Inzidenz grob geschätzt werden kann, da individuelle Angaben zur Genesung und damit zur Dauer der Erkrankung nicht vorliegen. Dennoch wurde die bei Medema et al. 2020a verwendete Bezeichnung als Prävalenzdaten für die Zusammenfassung der Ergebnisse dieses Review verwendet, um sich nicht den Vorwurf der Verfälschung der Aussagen des Reviews ausgesetzt zu sehen.

⁹ Auch der Begriff „signifikant“ wird in diesem Kapitel wie bei Medema et al. 2020a verwendet, auch wenn große Zweifel bestehen, dass er stets in den Originalpublikationen statistisch korrekt verwendet worden ist.

Zum anderen wurde versucht, die wahre Häufigkeit von COVID-19 in der Gemeinde anhand von Abwasserkonzentrationen oder Viruslasten zu schätzen. Dabei wurden (unterschiedliche) Schätzungen bezüglich der Viruskonzentration im Stuhl infizierter Personen, der ausgeschiedenen Stuhlmasse/-volumens pro Tag sowie der pro Kopf und Tag anfallenden Abwassermenge verwendet, um die COVID-19-Fallzahlen anhand von Abwasserkonzentrationen zu schätzen. Die Studien unterscheiden sich hierbei im Wesentlichen durch zwei verschiedene Ansätze: Punktschätzungen der Inzidenz bzw. Prävalenz oder einen sogenannten „stochastischen Ansatz“, bei der die angenommene Prävalenz variabel modelliert wird. Im ersten Fall verwendeten die Autoren Angaben zu durchschnittlichen oder mittleren Ausscheidungsraten im Stuhl und zur täglichen Pro-Kopf-Stuhlmasse und kombinieren diese Werte mit gemessenen RNA-Konzentrationen im Abwasser sowie Schätzungen der Bevölkerungsgröße des Einzugsgebiets und der Abwasserströme.

Wu habe Prävalenzschätzungen unter Verwendung der niedrigsten im Abwasser gemessenen Genkonzentration, zweier Punktschätzungen der viralen Genome pro ml/Gramm Stuhl, der Abwasserströme und der Größe der Populationen im Einzugsgebiet berechnet. Die Prävalenzschätzungen reichten von 0,1 % bis 5 %, gegenüber einer gemeldeten Prävalenz von 0,026 %. Weidhaas et al. 2021 habe einen ähnlichen Ansatz verwendet, um die Infektionshäufigkeit in den Bevölkerungsgruppen zu berechnen und diese gegen die bestätigten Fälle aufzurechnen. Ahmed hingegen nutzten Wahrscheinlichkeitsverteilungen und berechneten Prävalenzschätzungen mit Hilfe von Monte-Carlo-Simulationen. Abwasserdurchflüsse wurden anhand von Bevölkerungszahlen und einer Schätzung der täglichen Pro-Kopf-Abwasserproduktion von 250 l bestimmt. Über einen Zeitraum von 4 Tagen wurde ein Bereichsschätzer für die Prävalenz von 0,064 % bis 0,142 % angegeben. Andere Autoren berichteten Schätzungen von 6,6 %. Ahmed habe gezeigt, dass die geschätzte Prävalenz mit der beobachteten Prävalenz übereinstimmt. Demgegenüber lieferten die abwasserbasierten Prävalenzschätzungen von Wu wie auch Kumar deutlich höhere Werte im Vergleich zur beobachteten Prävalenz.

Aufgrund der begrenzten Daten und der Variabilität der personenspezifischen Virusausscheidung im Infektionsverlauf seien solche Schätzungen äußerst unsicher.

3.2.2 Public-Health-Relevanz

Der größte Mehrwert der Abwasserüberwachung liege in der Anwendung als kosteneffektives Frühwarninstrument für das (Wieder-)Auftreten von SARS-CoV-2. Zudem könnte die Abwasserüberwachung als Instrument zur Unterstützung des öffentlichen Gesundheitssystems fungieren. Übereinstimmende Trends zur Meldung von Fällen und der RNA-Konzentrationen im Abwasser könnten von den Gesundheitsbehörden als eine Bestätigung der beobachteten Inzidenz bewertet werden. Anderenfalls könnten die höheren Abwasserzahlen die bereits erwähnte Frühwarnung liefern, sodass das betroffene Einzugsgebiet frühzeitig für verstärkte Präventionsmaßnahmen sensibilisiert werden könnte. Mehrere Studien hätten gezeigt, dass durch die Abwasserüberwachung ein Anstieg der Viruszirkulation erkannt werden kann, bevor dies in den von der Gesundheitsüberwachung gemeldeten Fällen beobachtet wird (Medema et al. 2020b; Peccia et al. 2020). Viele Aspekte der Abwasserprobenahme und -analyse beeinflussen die gemessene SARS-CoV-2-Konzentration im Abwasser: Auswahl eines repräsentativen Standorts, Art der Probenahme, Probenlagerung, Konzentrations- und Quantifizierungsmethoden. Die Verwendung von 24-Stunden-Mischproben sowie die Verwendung von Wiederholungen und Kontrollen, um die Wiederfindungseffizienz der

einzelnen Schritte der Methode zu bestimmen, sollten angestrebt werden. Die Ergebnisse der Abwasseranalyse sollten als Viruslast angegeben oder anhand spezifischer Populations- oder Fäkalmarker normalisiert werden, da eine Angabe in Viruskonzentration anfällig für Verdünnungseffekte ist. Um die Korrelation zwischen SARS-CoV-2-Daten aus dem Abwasser und Prävalenzdaten zu verbessern, werde die Verwendung von normalisierten Viruslastdaten aus dem Abwasser, Daten zur akuten und kumulativen Prävalenz und Prävalenzschätzungen aus Seroprävalenzstudien und epidemiologischen Modellen sowie der Abgleich mit der Bevölkerung, bei der diese Daten erhoben wurden, empfohlen. Die Trendanalyse von Viruslasten in Abwasser oder Primärschlamm biete zum Zeitpunkt der Veröffentlichung von Medema et al. 2020a den größten Nutzen für kurzfristige Abwasserüberwachungsprogramme und kann eine Frühwarnung vor dem (Wieder-)Auftreten von COVID-19 in Städten liefern. Um von den Abwasserkonzentrationen auf die Prävalenz zu schließen, müssten umfassendere Prognosemodelle auf Basis verschiedener Datenquellen entwickelt werden.

3.3 Zusammenfassung der Synopse

3.3.1 Statistische Ergebnisse

Nachweis und Korrelationen

In mehreren Untersuchungen wurden keine Virenbestandteile im Abwasser gefunden, obwohl entsprechende Fälle in der Region zu der jeweiligen Zeit bestätigt waren (Krivoňáková et al. 2021).

Mehrere Untersuchungen haben keine oder sogar negative Korrelationen zwischen den epidemiologischen Maßzahlen und den im Abwasser gefunden Konzentrationen finden können, exemplarisch bei den folgenden Untersuchungen in:

- Ottawa (D'Auost, 2021)
- Connecticut (Hamouda, 2021)
- Boston (Hamouda, 2021)
- Montana (Hamouda, 2021)
- Athens in Ohio (Ai, 2021)

(In dem angeführten Review von Hamouda et al. 2021 wurden in den übrigen drei der sechs betrachteten Untersuchungen positive Korrelationen nachgewiesen, wobei die aus der berücksichtigten spanischen Untersuchung als gering einzustufen ist.)

Zudem wird auch darauf hingewiesen, dass gerade bei wenigen Infektionen möglicherweise aus verschiedenen Gründen gar keine Konzentration im Abwasser nachgewiesen werden kann (Weidhaas et al. 2021). Entsprechend schätzt Greenwald et al. 2021 die Nachweisgrenze auf 2,4 COVID-19-Fälle pro 100.000 Einwohner. Somit könnte durch einen falsch-negativen Befund vom Abwassermonitoring irrtümlich ein beruhigendes Signal ausgehen. Doch gerade die Situationen, bei denen erst wenige Infektionsfälle in der Bevölkerung vorkommen, wären an sich die eigentliche Zielrichtung eines Monitorings; bei einem aktiven Infektionsgeschehen laufen die Maßnahmen zur Pandemiebekämpfung auch ohne zusätzliches „Warnsystem“.

Auch eine Extrapolation von den Abwasserkonzentrationen auf die Infektionszahlen (Inzidenz oder Prävalenz) scheint nicht mit befriedigender Erwartungstreue und Präzision möglich zu sein. Weidhaas et al. 2021 weist zwar in einer Regressionsrechnung über die 10 Einzugsgebiete der

untersuchten Klärwerke eine scheinbar sehr gute Anpassung zwischen über die Abwasserkonzentrationen geschätzten und den tatsächlichen (aufgedeckten) Infektionszahlen nach, doch wird die gesamte Regression durch einen Datenpunkt dominiert, ohne den auf Basis der abgedruckten Abbildung es möglich erscheint, dass sogar eine negative Korrelation resultieren würde (Originaldaten liegen nicht vor). Allerdings scheint bei der Ermittlung der anhand der Abwasserkonzentration zu erwartenden Fallzahl auch kein probabilistischer Ansatz, der die individuelle Variabilität der Virenausscheidung berücksichtigt, verfolgt worden zu sein.

Es ist nicht auszuschließen, dass Abwasseruntersuchungen, die keine oder nur geringe Korrelationen mit den offiziellen Infektionszahlen haben, nicht veröffentlicht wurden (→ Publication-Bias)

Korrelation versus Prognosegüte

Die Statistiken zum Pandemiegeschehen weisen hohe zeitliche und räumliche Autokorrelationen auf. So basieren einfache Prognosen der zukünftigen Inzidenzen auf Modellierungen des bisherigen Verlaufes der Pandemie anhand der gemeldeten Fälle. (Hierbei können auch „Wochenendeffekte“ geeignet berücksichtigt werden, die auf einem geringeren Meldeaufkommen während der Wochenenden basieren.)

In den Publikationen wurden lediglich Regressionsmodelle betrachtet, bei denen der zeitliche Trend mit über den Regressor – den Abwasserkonzentrationen – implizit aufgefangen wird; der Regressor wird auch zeitverzögert („Lag“) betrachtet. Die Regressionen sind meist einfache lineare Regressionen, wobei allerdings teilweise Regressor oder Regressand logarithmiert wurden. Die Modellgleichungen wurden nur in Einzelfällen angegeben. Bei Ai et al. 2021 kommt auch eine polynomiale Regression zweiten Grades zur Anwendung.

Nicht verwendet wurden autoregressive Modelle, bei denen der Regressand in Abhängigkeit seiner eigenen Vergangenheit modelliert wird. Auch andere Regressanden neben den Abwasserkonzentrationen kamen nicht zum Einsatz, noch wurden die Modelle mit anderen Prognosemodellen, die die Abwasserkonzentrationen nicht heranziehen, etwa hinsichtlich der Anpassungsgüte oder des geschätzten Prognosefehlers (z. B. MSEP „Mean Square Error of Prediction“) verglichen.

3.3.2 Epidemiologische Ergebnisse

Frühwarnsystem – abgeleiteter zeitlicher Vorsprung

Die Publikationen kommen häufig auf Basis einer „visuellen Mustererkennung“ zu verschiedenen abgeleiteten Zeiträumen zwischen dem Anstieg der Virenlast im Abwasser und dem vermeintlich zeitlich verzögert einsetzenden Inzidenzanstieg. Bei der Abschätzung ist auch zu berücksichtigen, ob bei den Inzidenzdaten ein etwaiger „Meldeverzug“ oder aber die Zeitspanne zwischen Probenahme und Testergebnis berücksichtigt wurden.

Gerade in älteren Publikationen werden aber auch Zeiträume von rund zwei Wochen und mehr angegeben (Agrawal et al. 2021; Krivoňáková et al. 2021; Melvin et al. 2021; Rubio-Acero et al. 2021; Ahmed et al. 2021). Einige Publikationen haben mit verschiedenen zeitlichen Lags operiert (Ai et al. 2021; Krivoňáková et al. 2021).

In der Regel bezieht sich der zeitliche Vorsprung auf die Differenz zwischen dem Meldedatum eines Falles (MD), an dem dieser per PCR-Nachweis bestätigt worden ist, sowie dem Datum der

Probenahme aus den Abwasseruntersuchungen. Das Meldedatum geht als Erstdiagnosedatum¹⁰ ersatzweise als Neuerkrankungsdatum in die offizielle Statistik ein und beschreibt die Entwicklung des Pandemiegeschehens maßgeblich. Zeitlich vor dem Meldedatum liegt das Datum der Probenahme (PD). Gerade zu Beginn der Pandemie wurde versucht, den Beginn der klinischen Symptome (SD) als Neuerkrankungsdatum zu werten; problematisch daran ist, dass bei a- und präsymptomatischen Fällen an sich kein entsprechendes Datum angegeben werden kann. Der Ansatz in den Fällen, für die kein Beginn einer Symptomatik festgelegt werden kann, ersatzweise das Meldedatum heran zu ziehen, führt zu unterschiedlichen Festlegungen und damit zu weiteren (Schätz-)Problemen. In Deutschland hat sich das MD als eindeutig definiertes Datum zur Beschreibung der Inzidenz etabliert.

Zudem können den kommunalen Gesundheitsbehörden bereits vor der Fallbestätigung epidemiologische oder klinische Hinweise vorliegen, sodass er bereits zuvor als Verdachtsfall geführt und entsprechende Maßnahmen (Quarantäne, Absonderung) eingeleitet worden sind.

¹⁰ Da die COVID-19 allein über den Nachweis des SARS-CoV-2 definiert ist, wird die Krankheit mit einem entsprechenden positiven Test diagnostisch nachgewiesen.

Tabelle 1: Abgeleiteter zeitlicher Vorlauf (Agrawal et al. 2021; Ahmed et al. 2021; Ai et al. 2021; D'Aoust et al. 2021; Greenwald et al. 2021; Hamouda et al. 2021; Krivoňáková et al. 2021; Melvin et al. 2021; Peccia et al. 2020; Petala et al. 2021; Prado et al. 2021; Rubio-Acero et al. 2021)

Abgeleiteter Vorlauf	Beobachtungsperiode	Land	Bemerkungen	Publikation
Probenahme zum Beginn der Pandemie (1.Hj 2020)				
Qualitativ: 1 Monat	02.2020. – 05.2020	Australien (Queensland)	Inkonsistente Ergebnisse	Ahmed, 2021
3 Wochen	04.2020 – 04.2021	München	Stichproben, keine Mischproben	Rubio-Acero, 2021
Land: 15 – 17 Tage; Regional: bis zu 25 Tage	16.04.2020 – 16.09.2020	Minnesota	„Melvin’s Index“ – Einfluss der Fließgeschwindigkeit	Melvin, 2021
2 Wochen vor MD	04.2020 – 08.2020	Deutschland (Hessen)	Keine nachvollziehbare Ableitung	Agrawal, 2021
8 Tage		Diverse Länder	Review – 6 Untersuchungen	Hamouda, 2021
0-2 Tage vor pos. Test; 1 – 4 Tage vor Einweisung	19.03.2020 – 01.06.2020	New Haven, Connecticut	Möglicherweise Datenqualität bei Inzidenz unzureichend	Peccia, 2020
Kein Vorlauf modelliert	03.2020 – 06.2020	Kanada (Ottawa)	Fokus auf Machbarkeit	D’Aoust, 2021
Kein Vorlauf	04.2020 – 09.2020	USA (Kalifornien)	Kleinräumliche Betrachtung	Greenwald, 2021
Kein Vorlauf modelliert	15.05.2020 – 25.08.2020	Niteroi (Brasilien)	Keine statistische Bewertung des Zusammenhangs zwischen Abwasserkonzentration und Inzidenzen	Prado, 2021
Probenahme Ende 2020/Anfang 2021				
2 Wochen vor MD	09.2020 – 03.2021	Slowakei	Probenahme unregelmäßig	Krivoňáková, 2021
2 Tage	05.10.2020 – 01.06.2021	Thessaloniki	Mathematisches Prognosemodell zur Virusausscheidungsrate im Abwasser	Petala, 2021
Kein Vorlauf identifiziert	07.2020 – 01.2021	USA (Ohio)	Bezug zu SD, nicht MD.	Ai, 2022

Nicht eingearbeitet in der Tabelle ist die Verzögerung zwischen Probenahme und Vorliegen des Befundes bei den Abwasseruntersuchungen.

Der abgeleitete zeitliche Vorlauf reicht von 2 bis 30 Tage. Ein Drittel der untersuchten Publikationen konnten keinen zeitlichen Vorlauf identifizieren. Während einige Studien explizit

das MD als Referenz angeben, ist bei vielen Studien unklar, um welche Bezugsgröße (Ein-Tages-, 7-Tages-Inzidenz, Prävalenz) es sich handelt.

Schätzung aus Verlaufskurven - Prognosegüte für Inzidenzen oder Prävalenzen

In keiner der Studie erfolgte ein Vergleich von Prognosen zum Pandemieverlauf, die Informationen aus dem $WBE_{SARS-CoV-2}$ verwendet haben, mit Prognosemodellen allein auf Grundlage des zurückliegenden Infektionsverlaufs (inkl. geschätzter Reproduktivität). Aufgrund der hohen Autokorrelation können schließlich bereits gute Prognosen aus dem zurückliegenden zeitlichen und räumlichen Infektionsgeschehen abgeleitet werden.

Insofern fehlt ein Beleg, dass mit den Daten aus einem $WBE_{SARS-CoV-2}$ die Prognosegüte verbessert werden kann.

3.3.3 Aufgezeigtes Präventionspotential für die aktuelle Situation in Deutschland

Zur Abschätzung des aktuellen Präventionspotentials bzw. des unmittelbaren Public Health Nutzens kommen zunächst Studien aus Deutschland selbst in Betracht. Drei Publikationen, die Messungen an deutschen Klärwerken beschreiben, sind hier zu nennen:

- Die Publikation von Westhaus et al. 2020, zu Klärwerken aus Nordrhein-Westfalen hat noch den Fokus auf die Machbarkeit und beschreibt vor allem keine Ergebnisse anhand längerer Messreihen.
- Das Vorgehen bei Agrawal et al. 2021 ist bei den Zusammenhangsanalysen der Frankfurter Daten sehr explorativ ausgerichtet und insofern eher hypothesenbildend.
- Die Publikation von Rubio-Acero et al. 2021 behandelt auch regionale Unterteilungen innerhalb von München und diskutiert über den Eintrag eines zentralen Krankenhauses der Maximalversorgung auch Unterschiede zwischen Wohnbevölkerung und „beprobter Bevölkerung“.

Keine der drei Studien liefert allerdings konkrete Hinweise, wie die Ergebnisse des WBE in der Pandemiebekämpfung ein- oder umgesetzt wurden oder hätte werden können. Speziell ländliche Regionen sind nicht berücksichtigt worden.

Darüber hinaus finden sich auch in vom NLGA bewerteten Publikationen aus anderen Ländern, deren Rahmenbedingungen zumindest ansatzweise vergleichbar zu den in Deutschland sind, kaum benannte umgesetzte Maßnahmen in Folge der erzielten Ergebnisse oder auch konkrete Präventionsmaßnahmen.

Eine Ausnahmen bildet hier die Publikation von Ahmed et al. 2021, wobei diese sich aber auf die australische Situation zum Pandemiebeginn bezieht (→Vergleichbar in D/A: Ischgl):

- Hier kam es, nachdem entsprechende Konzentrationen im Abwasser touristischer Regionen¹¹ nachgewiesen worden waren, zu öffentlichen Aufrufen an Einwohner und Touristen, sich verstärkt testen zu lassen. Die Resultate hierbei waren unterschiedlich, mal mit der Identifikation neuer Fälle, mal ohne.
- In der Diskussion wird aber auch das Problem der räumlichen Zuordnung angesprochen; die im Abwasser gefundenen Virenbestandteile könnten sowohl von Einwohnern als auch von Touristen oder Durchreisenden eingebracht worden sein. So fanden sich SARS-CoV-2-Bestandteilen im Abwasser von Brisbane Süd, obgleich dort zu jener Zeit im Gegensatz zu Brisbane Nord noch keine Fälle bekannt waren.

¹¹ Die Situation könnte ansatzweise vergleichbar mit derjenigen zum Tiroler Ferienort Ischgl gewesen sein.

Grundsätzlich wird als Präventionspotential auch die Identifikation von „Hotspots“ genannt, wobei hier allerdings keine Proben aus Klärwerken, sondern aus wohnbezirksassoziierten oder auch krankenhausbefundenen Zu- bzw. Ableitungssträngen gezogen werden sollten. Prado et al. 2021 benennt ein Beispiel aus Brasilien, in dem im April 2020 in einem kleineren „sozial schwachen“ Bezirk mit insg. rund 2800 Einwohnern einerseits noch kein Fall registriert war, andererseits jedoch ein Nachweis über das Abwasser möglich war. Daraufhin wurden vor Ort Reihenuntersuchungen eingeleitet. Diese Situation zu Beginn der Pandemie in Brasilien ist allerdings nicht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar. Gleichwohl zeigt sich, dass Analysen zur Identifikation von „Hotspots“ weniger durch Testungen an Klärwerken, sondern anhand feiner aufgelöster Beprobungen zwingend notwendig sind (Prado et al. 2021).

4. Diskussion

4.1 Statistische Methoden und Interpretation

4.1.1 Exploration – Induktion

Mit Ausnahme von Petala et al. 2021 sowie einiger Modelle bei Ai et al. 2021 sind die Analysen als explorativ einzustufen. Eine Übertragung der Ergebnisse auf ein anderes Setting ist damit quasi nicht möglich. Es wird sogar empfohlen (Krivonakova et al. 2021), dass jedes System eigene Modelle entwickeln solle.

Die anhand der gewählten statistischen Verfahren abgeleiteten Ergebnisse sind somit in der Mehrzahl aufgrund methodischer Limitationen wenig belastbar und nicht auf andere Situationen übertragbar.

4.1.2 Statistische Qualität der Zusammenhangsanalysen

Die dargestellten „Zusammenhangsanalysen“ sind in der Regel Regressionsrechnungen zwischen zwei Verlaufskurven, bei denen der zeitliche Trend durch den Regressanden mitmodelliert wird. Hierbei ist bei der Bewertung der Güte der verwendeten Regressionsmodelle zu berücksichtigen, dass das Bestimmtheitsmaß R^2 als etabliertes Maß der Güte der Anpassung gegenüber zeitlichen Trends sehr empfindlich ist. Wenn sich ein Regressand parallel zu dem Regressor entwickelt, wird unabhängig von der wahren Erklärungskraft des Modells ein hohes Bestimmtheitsmaß ausgewiesen. Das Ausmaß der zeitlichen Autokorrelationen ist mitentscheidend.

Grundsätzlich wird in den Publikationen nicht diskutiert, auf welchem Skalenniveau Regressor und Regressand modelliert werden müssen.

So wird die Abwasserkonzentration mal in der Originalskala verwendet (Ai et al. 2021), mal logarithmiert (Agrawal et al. 2021; D'Aoust et al. 2021; Greenwald et al. 2021; Krivoňáková et al. 2021; Prado et al. 2021) sowie bei Petala et al. 2021 als Quotient zu der Ausgangskonzentration“ zu Startpunkt t_0 und bei Melvin et al. 2021 als Melvin-Index¹² angegeben.

¹² Melvin-Index: \log_{10} -Daten (Genomkopien/L) der drei viralen Ziele normalisiert und dann anhand der normalisierten PMMoV-Daten standardisiert.

Auch bei der Inzidenz könnte – gerade zu Beginn der Pandemie, wo noch keine gesellschaftlichen Präventionsmaßnahmen umgesetzt worden sein konnten, aufgrund der angenommenen exponentiellen Ausbreitung des Virus – eine logarithmierte Skalierung gewählt werden.

Inwieweit die Wahl von logarithmischer bzw. Originalskala bei Regressor bzw. Regressand einen Einfluss auf den abgeleiteten zeitlichen Vorlauf hat, kann nicht beurteilt werden.

Insofern wird in diesem Bereich bereits eine gewisse Beliebigkeit implizit eingeführt (zumindest nicht diskutiert), die durchaus die Anpassung zwischen den beiden betrachteten Datenreihen optimieren kann.

Der Ansatz bei Petala et al. 2021, wonach erst das Modell aufgestellt worden ist und danach die Analyse der konkreten Daten erfolgte, stellt das in der induktiven Statistik übliche Verfahren dar. Hierbei handelt es sich um ein mathematisches Modell, das als Input die Anzahl der täglichen positiven medizinischen Tests zusammen mit der hochgradig nichtlinearen Ausscheidungsratenkurve von Individuen verwendet, um die zeitliche Entwicklung der globalen Virusausscheidungsrate im Abwasser zu schätzen. Dabei werden Annahmen zur Zeitabhängigkeit der individuellen Ausscheidungsrate während der Krankheit sowie der Prävalenz und dem Meldeverzug berücksichtigt. Das Modell zeigt u.a., dass der Tag, an dem die Virusausscheidungsrate im Stuhl der Person während der Krankheitstage am höchsten ist, vor dem Tag der Probenentnahme für die medizinische Untersuchung liegen muss, damit die Ergebnisse einer Abwasserüberwachung denen der medizinischen Überwachung zeitlich vorausgehen kann.

Bei rein explorativ ausgerichteten Analysen kann der Zusammenhang beliebiger Verlaufskurven „optimiert“ werden. Daher müssen die ausgewiesenen Bestimmtheitsmaße und p-Werte als verzerrt angesehen werden; die statistische Aussage einer statistischen Signifikanz ist bei Benennung der Annahmen häufig kritisch zu hinterfragen.

Neben der Modellierung des Zusammenhanges zwischen der Abwasserkonzentrationen mit den Inzidenzen, betrachtete als weitere Zusammenhangsanalyse Weidhaas et al. 2021 einen Regressionsplott zwischen geschätzten SARS-CoV-2 Ausscheidern und bestätigten COVID-19 Fällen. In diese Regressionsrechnung gingen allerdings nur 10 Datenpunkte ein, von denen einer die geschätzte Regressionsgerade aufgrund seines extremen Wertes beim Regressor komplett dominierte. (In der Statistik wird in einem solchen Fall von einem „high leverage und „high influential“ Datenpunkt gesprochen.) Das abgeleitete Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,81$ ist insofern nicht belastbar und nicht als Hinweis einer guten Anpassung zu werten.

4.2 Epidemiologische Diskussion – Plausibilität des abgeleiteten zeitlichen Vorsprungs

Der zeitliche Vorlauf wird über zwei Argumente als plausibel dargestellt:

- Individuell scheiden Fälle bereits präsymptomatisch Viren, deren Bestandteile dann im Abwasser nachweisbar wären, aus, bevor die eigentliche Fallbestätigung (individueller PCR-Nachweis) vorliegt bzw. die Symptomatik einsetzt.
- Nicht alle Infektionen werden aufgedeckt. Insbesondere bei komplett asymptomatischen Verläufen zu Beginn der Pandemie muss davon ausgegangen werden, dass ein großer Teil von ihnen gar nicht aufgedeckt worden ist. Um die Differenzen zwischen „tatsächlicher“ und „aufgedeckter Inzidenz“ zu illustrieren, wird auch von einer Dunkelziffer gesprochen.

Bei einer „Mischprobe“ können nicht die individuell unterschiedlichen Viruslasten, die auch vom Impfstatus oder eigener Symptomatik abhängen, berücksichtigt werden.

Allerdings ist über den Pandemieverlauf die sogenannte Dunkelziffer bzw. der Anteil nicht-aufgedeckter Infektionen deutlich zurückgegangen. Dies müsste sich auch bei den längeren Verlaufsbeobachtungen (Abwasserkonzentration sowie Inzidenzzahlen in den Zusammenhangsanalysen zeigen. So wäre ein Rückgang bei dem geschätzten „Vorlauf“ zu erwarten, ebenso wie veränderte Relationen zwischen Abwasserkonzentrationen und aufgedeckten Inzidenzen. Längere Beobachtungszeiträume von mindestens sechs Monaten fanden sich bei Ai et al. 2021 und Krivoňáková et al. 2021. Einen Zeitraum von mehr als einem Jahr, womit auch verschiedene Phasen und damit Teststrategien der Pandemie abgedeckt sind, findet sich bei Rubio-Acero et al. 2021. Speziell bei der zu Letzt genannten Studie aus München wurde auch ausgeführt, dass auf Basis von Seroprävalenzstudien die „wahren Inzidenzen“ im Vergleich zu den aufgedeckten Inzidenzen im Frühjahr 2020 wohl um etwa den Faktor vier höher gelegen haben, während danach dieser Faktor abnahm und im Winter 2020/21 bei circa zwei läge. Diese Entwicklung bei der „Aufdeckungsrate“ wurde aber bei den Zusammenhangsrechnungen nicht berücksichtigt. Hilfreich wäre es wahrscheinlich schon gewesen, ergänzend allein den Zeitraum ab September 2020 zu betrachten und die auf der Basis des reduzierten Datensatzes geschätzten Parameter mit denen des kompletten Zeitraums zu vergleichen.

Auch bei den veröffentlichten zeitlichen Vorsprüngen des „Frühwarnsystems Abwassermonitoring“ kann eine systematische Verzerrung durch eine Selektion der publizierten Artikel („Publication-Bias“) nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt kann aus den Publikationen nicht abgeleitet werden, dass ein bestimmter zeitlicher Vorlauf allgemeingültig ist.

Zeitliche Vorsprünge von zwei Wochen, wie in den ersten Arbeiten zu dieser Thematik publiziert, sind zumindest in der aktuellen Situation nicht plausibel. Ihre statistische Ableitung ist zudem kritisch zu hinterfragen. Die aktuelleren, wie auch statistisch anspruchsvolleren Arbeiten von Ai et al. 2021 sowie Petala et al. 2022 legen hingegen einen „zeitlichen Vorsprung“ von nur wenigen Tagen nahe, der allein auf Grund der Spanne zwischen Symptombeginn bzw. Infektiosität und der Fallbestätigung epidemiologisch auch plausibel erscheint.

4.3 Zusammenfassende Bewertung der statistisch-epidemiologischen Limitationen

Insbesondere die Publikationen, die lange Vorlaufzeiten und ein hohes Potential als Frühwarnsystem ableiten, sind statistisch und epidemiologisch für die Fragestellung, ob derzeit ein Nutzen für Deutschland ableitbar wäre, unbefriedigend aufgrund:

- des explorativen, nicht hypothesengeleiteten Charakters der Analysen,
- der für den späteren Pandemieverlauf nicht repräsentativen Verlaufs zu Beginn der Pandemie,
- der mangelnden Diskussion um die Modellannahmen bzw. dem Vertauschen der Reihenfolge von Modellbildung und Datenauswertung,
- dem Fehlen alternativer Prognosemodelle, die ohne Daten aus Abwasseruntersuchungen auskommen,
- der mangelnden Überprüfung der Prognosegüte im Sinne von einem Vergleich von geschätzten zu tatsächlichen Fallzahlen sowie

- der mangelnden epidemiologischen Berücksichtigung von Interventionsereignissen im Pandemieverlauf, inkl. Verfügbarkeit von Testungen, die Einfluss auf die aufgedeckte Inzidenz hatten.

Die beiden aus statistischer Sicht wohl befriedigendsten Arbeiten von Ai et al. 2021 sowie Petala et al. 2021 gelangen auch aus epidemiologischer Sicht zu durchaus plausiblen Resultaten von maximal wenigen Tagen Vorlauf im späteren Pandemieverlauf.

4.4 Aufgezeigtes Präventionspotential

Zum einen wird der vorgebliche Nutzen auch von kommerzieller Anbieterseite (Labore) immer wieder betont, zum anderen muss aber festgehalten werden, dass in der Gesamtschau der Publikationen kaum konkrete Maßnahme beschrieben werden, geschweige denn diese näher evaluiert worden wären.

Die Situation zu Beginn der Pandemie in Brasilien, die zur Identifikation von Hotspots führte (Prado et al. 2021) ist nicht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar. Schließlich sind die nach der Identifikation der Abwasserkonzentrationen eingeleiteten Reihenuntersuchungen aktuell in Deutschland durch diverse Teststrategien (insb. auch flächige Schnell- und Selbsttests) quasi bereits im normalen Alltag integriert. Gleichwohl zeigt sich, dass für die Identifikation von „Hotspots“ weniger Testungen an Klärwerken, sondern feiner aufgelöste Beprobungen im Kanalnetz nötig sind.

Tatsächlich hat sich im Gegensatz zu der postulierten Möglichkeit von relativ kurzfristigen regionalen Interventionsmaßnahmen im konkreten Pandemiegesehen in Deutschland eine längerfristige und überregionale Planung vor dem prognostizierten Infektions- bzw. Behandlungsspeak als notwendig gezeigt. Auf Basis der längerfristigen Entwicklung der Infektionszahlen, der zeitlichen regionalen Ausbreitung oder auch der bekannten zeitlichen Verzögerungen zwischen den Peaks bei Infektionen bzw. denen in der Intensivbettenbelegung konnte auf Basis der Meldedaten des ÖGD sowie von Belegungszahlen entsprechende Szenarien abgeleitet und Interventionsmaßnahmen eingeleitet werden.

Selbst wenn man annehmen würde, dass sich tatsächlich ein Anstieg der Infektionszahlen ein paar Tage vorher durch die Messungen im Abwasser nachweisen ließ, wäre zu prüfen, ob dies nicht bereits durch geeignete Prognosemodelle allein auf Basis von Meldedaten gelänge. Ein derartiger Vergleich, der erst den formulierten Informationsgewinn tatsächlich belegen könnte, fehlt bislang.

5. Gesamtbewertung

Die Mehrzahl der durchgesehenen Publikationen weist Lücken bei der Beschreibung der Zusammenhangsanalysen zwischen (aufgedeckter) Inzidenzrate und der Rückstandslast im Abwasser auf. Dies macht eine genaue epidemiologisch-statistische Einordnung schwierig. Gleichwohl ist in der Regel explorativ vorgegangen. So unterschieden sich auch die abgeleiteten „Vorlaufzeiten“ zwischen den Publikationen, zumal die Meldedaten auch unterschiedlich in die Analysen einfließen (originale oder logarithmierte Werte, Ein-Tages- oder 7-Tages-Werte¹³). Als Grund für den Vorlauf wird stereotypisch darauf verwiesen, dass die Ausscheidung der Viren bereits ein paar Tage vor dem Zeitpunkt des (individuellen) Nachweises mittels PCR beginnen kann; - damit ist auch der Terminus „Frühwarnsystem“ aufgegriffen. Demgegenüber wäre aktuell aber darauf einzugehen, dass an sich über ein Abwassermonitoring eher eine Prävalenz als eine Inzidenz abgebildet wird; schließlich scheiden Infizierte über Wochen Viren aus, während sich die betrachteten Inzidenzraten auf den Zeitpunkt der (nachgewiesenen) Neuinfektion beziehen. Zudem sollten auch Interventionen während des Pandemieverlaufes oder auch Änderungen in der (geschätzten) Rate der nicht-aufgedeckten Infektionen bei der Gegenüberstellung von Abwasserkonzentrationen und aufgedeckten Infektionszahlen abgebildet werden können.

Selbst bei einem angemessenermaßen funktionierenden „Frühwarnsystem“ über ein regionales Abwassermonitoring muss aber die Frage erlaubt sein, was sich tatsächlich für den ÖGD ändern würde, wenn Virenbestandteile (frühzeitiger) nachgewiesen werden:

- Grundsätzliche Vorbereitungen auf eine Infektionswelle sind bereits einzuleiten, wenn die ersten Fälle irgendwo aufgetreten sind und insofern benannt ist, dass SARS-CoV-2-Infektionen auch in der Region ein statistisch fast-sicheres Ereignis bilden. Eine Frühwarnung hätte ein wenig den Charakter, dass bei bereits vorliegenden allgemeinen Warnungen vor dem Aufziehen herbstlicher Sturmfluten zudem noch der Nachweis benötigt wird, dass der eigene Küstenabschnitt auch betroffen ist, bevor man sich an Ausarbeitungsarbeiten an den Deichen macht.
- Mit einem Nachweis im Abwasser sind die Fälle nicht bekannt, sodass auch keine Kontaktnachverfolgung o.ä. aufgegriffen werden kann. Möglicherweise könnte dies als Signal für vermehrte Testungen verstanden werden, aber ohne konkrete Hinweise auf konkrete „Spreader“ verbliebe an sich nur der Schutz besonders vulnerabler Bevölkerungsschichten, was im jetzigen Pandemieverlauf ohnehin zum Standard zählt.
- Schließlich kann noch nicht einmal ausgesagt werden, ob sich der oder die mutmaßlichen Fälle überhaupt noch in der Region aufhalten. Insofern wird eine derartige „Frühwarnung“ auch Konsequenzen für die benachbarten Regionen haben, sodass man vor der unter dem ersten Spiegelstrich beschriebenen Situation steht. Eine rein zeitlich regionale Betrachtung macht ohne Berücksichtigung der lokalen Verbreitung wenig Sinn.

Das $WBE_{SARS-CoV-2}$ half zu Beginn der Pandemie, die Dynamik des Pandemiegeschehens besser einzuordnen, zumal COVID-19 die Besonderheit aufweist, dass bereits mehrere Tage vor Symptombeginn oder auch innerhalb eines komplett asymptomatischen Verlaufes Viren ausgebracht werden und somit in das Abwasser gelangen können. Gleichwohl ist auch für die

¹³ Auch die Angabe der Datenquelle ist unzureichend, da für ausgewiesene Inzidenzen nicht allein der Zeitraum relevant ist, auf den die Neuerkrankungsrate sich bezieht, sondern auch der Datenstand, da es im Meldesystem zu verzögerten Fallübermittlungen wie auch zu Korrekturen kommt.

damalige Situation häufig nicht bekannt, ob konkreten Präventionsmaßnahmen vor Ort umgesetzt worden sind. Eine Ausnahme bieten Abwasseruntersuchungen in touristischen Regionen von Australien (Ahmed et al. 2021). Damit sind aber Situationen zu Beginn der Pandemie (mit wenigen klinischen Tests) beschrieben, die inzwischen nicht mehr gelten. Heutzutage lautet die Frage, welchen Nutzen dieses – nach wie vor nicht hinreichend standardisierte – „Frühwarnsystem“ bezüglich möglicher Maßnahmen hat, die über die üblichen Empfehlungen und Einschränkungen des öffentlichen Lebens hinausgehen würden.

Für eine fortdauernde Pandemie kann somit kein Präventionspotential abgeleitet werden. Insofern ist die Frage nachrangig, ob die Prognosefähigkeit der Daten aus einem $WBE_{SARS-CoV-2}$ für die zu erwartenden Fallzahlen wirklich so gut sind, wie teilweise behauptet, oder ob diese Aussagen eher dem explorativen statistischen Vorgehen geschuldet sind, die datengestützt zu optimierten Datenanpassungen geführt haben. Da es auch Publikationen gibt, die die $WBE_{SARS-CoV-2}$ lediglich als qualitatives Instrument ansehen und es nicht für konkrete Prognosen empfehlen können, dürfte auch hier bestenfalls unter bestimmten Rahmenbedingungen eine gute Prognose gelingen können.

Da ein konkrete (Zusatz-)Nutzen aus Sicht des NLGA selbst nicht unter „best-off-Bedingungen“ in dem Aufwand entsprechenden Maße gegeben ist, wird ein $WBE_{SARS-CoV-2}$ in der aktuellen Situation eines lang andauernden Infektionsgeschehens nicht als geeignetes Instrumentarium für den ÖGD angesehen, aus dem sich ein konkretes Präventionspotential ableiten ließe.

6. Literaturverzeichnis

- Agrawal, Shelesh; Orschler, Laura; Lackner, Susanne (2021): Long-term monitoring of SARS-CoV-2 RNA in wastewater of the Frankfurt metropolitan area in Southern Germany. In: *Scientific reports* 11 (1), S. 5372. DOI: 10.1038/s41598-021-84914-2.
- Ahmed, Warish; Angel, Nicola; Edson, Janette; Bibby, Kyle; Bivins, Aaron; O'Brien, Jake W. et al. (2020): First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community. In: *The Science of the total environment* 728, S. 138764. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138764.
- Ahmed, Warish; Tschärke, Ben; Bertsch, Paul M.; Bibby, Kyle; Bivins, Aaron; Choi, Phil et al. (2021): SARS-CoV-2 RNA monitoring in wastewater as a potential early warning system for COVID-19 transmission in the community: A temporal case study. In: *The Science of the total environment* 761, S. 144216. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.144216.
- Ai, Yuehan; Davis, Angela; Jones, Dan; Lemeshow, Stanley; Tu, Huolin; He, Fan et al. (2021): Wastewater SARS-CoV-2 monitoring as a community-level COVID-19 trend tracker and variants in Ohio, United States. In: *The Science of the total environment* 801, S. 149757. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.149757.
- D'Aoust, Patrick M.; Mercier, Elisabeth; Montpetit, Danika; Jia, Jian-Jun; Alexandrov, Ilya; Neault, Nafisa et al. (2021): Quantitative analysis of SARS-CoV-2 RNA from wastewater solids in communities with low COVID-19 incidence and prevalence. In: *Water research* 188, S. 116560. DOI: 10.1016/j.watres.2020.116560.
- Greenwald, Hannah D.; Kennedy, Lauren C.; Hinkle, Adrian; Whitney, Oscar N.; Fan, Vinson B.; Crits-Christoph, Alexander et al. (2021): Tools for interpretation of wastewater SARS-CoV-2 temporal and spatial trends demonstrated with data collected in the San Francisco Bay Area. In: *Water research X* 12, S. 100111. DOI: 10.1016/j.wroa.2021.100111.
- Hamouda, Mohamed; Mustafa, Farah; Maraqa, Munjed; Rizvi, Tahir; Aly Hassan, Ashraf (2021): Wastewater surveillance for SARS-CoV-2: Lessons learnt from recent studies to define future applications. In: *The Science of the total environment* 759, S. 143493. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.143493.
- Krivoňáková, Naďa; Šoltýsová, Andrea; Tamáš, Michal; Takáč, Zdenko; Krahulec, Ján; Ficek, Andrej et al. (2021): Mathematical modeling based on RT-qPCR analysis of SARS-CoV-2 in wastewater as a tool for epidemiology. In: *Scientific reports* 11 (1), S. 19456. DOI: 10.1038/s41598-021-98653-x.
- Medema, Gertjan; Been, Frederic; Heijnen, Leo; Petterson, Susan (2020a): Implementation of environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus to support public health decisions: Opportunities and challenges. In: *Current opinion in environmental science & health* 17, S. 49–71. DOI: 10.1016/j.coesh.2020.09.006.
- Medema, Gertjan; Heijnen, Leo; Elsinga, Goffe; Italiaander, Ronald; Brouwer, Anke (2020b): Presence of SARS-Coronavirus-2 RNA in Sewage and Correlation with Reported COVID-19 Prevalence in the Early Stage of the Epidemic in The Netherlands. In: *Environ. Sci. Technol. Lett.* 7 (7), S. 511–516. DOI: 10.1021/acs.estlett.0c00357.
- Melvin, Richard G.; Hendrickson, Emily N.; Chaudhry, Nabiha; Georgewill, Onimitein; Freese, Rebecca; Schacker, Timothy W.; Simmons, Glenn E. (2021): A novel wastewater-based

- epidemiology indexing method predicts SARS-CoV-2 disease prevalence across treatment facilities in metropolitan and regional populations. In: *Scientific reports* 11 (1), S. 21368. DOI: 10.1038/s41598-021-00853-y.
- Peccia, Jordan; Zulli, Alessandro; Brackney, Doug E.; Grubaugh, Nathan D.; Kaplan, Edward H.; Casanovas-Massana, Arnau et al. (2020): Measurement of SARS-CoV-2 RNA in wastewater tracks community infection dynamics. In: *Nature biotechnology* 38 (10), S. 1164–1167. DOI: 10.1038/s41587-020-0684-z.
- Petala, M.; Kostoglou, M.; Karapantsios, Th; Dovas, C. I.; Lytras, Th; Paraskevis, D. et al. (2021): Relating SARS-CoV-2 shedding rate in wastewater to daily positive tests data: A consistent model based approach. In: *The Science of the total environment* 807 (Pt 2), S. 150838. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.150838.
- Prado, Tatiana; Fumian, Tulio Machado; Mannarino, Camille Ferreira; Resende, Paola Cristina; Motta, Fernando Couto; Eppinghaus, Ana Lucia Fontes et al. (2021): Wastewater-based epidemiology as a useful tool to track SARS-CoV-2 and support public health policies at municipal level in Brazil. In: *Water research* 191, S. 116810. DOI: 10.1016/j.watres.2021.116810.
- Rubio-Acero, Raquel; Beyerl, Jessica; Muenchhoff, Maximilian; Roth, Marc Sancho; Castelletti, Noemi; Paunovic, Ivana et al. (2021): Spatially resolved qualified sewage spot sampling to track SARS-CoV-2 dynamics in Munich - One year of experience. In: *The Science of the total environment* 797, S. 149031. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.149031.
- Weidhaas, Jennifer; Aanderud, Zachary T.; Roper, D. Keith; VanDerslice, James; Gaddis, Erica Brown; Ostermiller, Jeff et al. (2021): Correlation of SARS-CoV-2 RNA in wastewater with COVID-19 disease burden in sewersheds. In: *The Science of the total environment* 775, S. 145790. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.145790.
- Westhaus, Sandra; Weber, Frank-Andreas; Schiwy, Sabrina; Linnemann, Volker; Brinkmann, Markus; Widera, Marek et al. (2021): Detection of SARS-CoV-2 in raw and treated wastewater in Germany - Suitability for COVID-19 surveillance and potential transmission risks. In: *The Science of the total environment* 751, S. 141750. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.141750.

7. Anhang: Synopse der analysierten Literatur aus 2021

Tabelle 1: Charakteristika des Abwasser-Screenings auf SARS-CoV-2

Publikation	Agrawal, 2021	Ahmed, 2021
Primäres Thema	„Potential Hotspots zu identifizieren“	Prognosemodell (eher methodenorientiert)
Abwasserbeprobung		
<i>Zeitraum (Welle) - Messabstand</i>	04.20 – 08.20 – 2x wöchentlich	24.02. – 13.05.2020, diskontinuierlich!
<i>Art der Beprobung</i>	24-Stunden-Mischproben aus zwei Kläranlagenzuflüssen	24-Stunden-Mischproben drei Kläranlagenzuflüssen
<i>Klärwerke (Region) / Messpunkte</i>	D - Frankfurt aM: Niederrad & Sindlingen	3 Kläranlagen Brisbane, Queensland; insg. 63 Messungen
<i>Einbezogene Bevölkerung</i>	Etwa 750.000 EW	Kläranlage A (South): 198.000 EW Kläranlage B (South+North): 505.000 EW Kläranlage C (South+North): 231.000 EW
Gesundheitsindikatoren		
<i>Ein-Tages-, 7-Tage Inzidenz? Prävalenz?</i>	Ein-Tages-Werte	Ein-Tages-Inzidenz, aktive Fälle (nach North und South getrennt)
<i>Regionale Auflösung</i>	Städtisch	Städtisch
Zusammenhangsanalysen		
<i>Explorativ, hypothesengeleitet?</i>	Explorativ	Sehr explorativ – kein belastbares Erhebungsdesign
<i>Glättung, Transformation</i>	Last: logarithmiert (\log_{10})	
<i>Stat. Verfahren / Ergebnisdarstellung</i>	Korrelation (kein Lag) Spearman: $r = 0,7462$ Grafisch – Regression (nur 13 Punkte)	Grafisch – Nachweis ja/nein; Konzentration
<i>Abgeleiteter zeitl. Vorlauf</i>	2 Wochen vor Fallmeldungen durch Gesundheitsbehörden (Diskussion) – nicht näher belegt	Breits ein Monat vor pandemischer Welle in C durchgehend Nachweise – qualitativ. Kein Nachweis bei Korrelation.
<i>Sensitivitätsanalysen, Konsistenz</i>	Unterschiedliche zeitliche Konzentrationsverläufe in den Klärwerken. Keine getrennte Analyse zwischen beiden Kläranlagen (Virusfrachten werden summiert)	Nur im Ansatz: Verläufe bei den drei Klärwerken. Die meisten positiven Nachweise in Kläranlage C.

Tabelle 2: Beurteilung des Abwasser-Screenings aus epidemiologischer Sicht

Publikation	Agrawal, 2021	Ahmed, 2021
Statistische Bewertung:	Explorativ: keine Annahmen formuliert; Streuung wird mit Varianz der gemessenen Viruslasten an versch. Probenahmestellen erklärt. Die Nachweisgrenze lag bei 10 Kopien pro RT-qPCR-Reaktion.	
Epidemiologische Einordnung:	Keine alternativen Lags; keine infektiolog. Diskussion	RNA-Signalabfall durch Umweltfaktoren diskutiert, jedoch nicht berücksichtigt.
Nutzendarstellung (Beispiele, Plausibilität):	Praktisch nicht behandelt.	In touristischen Regionen wurden Personen aufgefordert, sich verstärkt testen zu lassen – mal mit Identifikation von Fällen, mal ohne. Positiver RNA-Nachweis im Abwasser, als nur wenige klinische Fälle gemeldet wurden → Frühwarnsystem/ Prognose → verstärktes Einzeltesten.
Evidenz eines aktuellen Nutzens in D	Wenig belastbar	Aufgrund der Unsicherheiten bleibt die Anwendung der WBE zur Information über SARS-CoV-2-Management-Strategien und direkte Interventionsergebnisse im Bereich der öffentlichen Gesundheit ungewiss (Unterschiedliche Ausscheidungsrate → Vorhersage der Anzahl an Ausscheidern im Einzugsgebiet kaum möglich)
Bemerkungen	Ergebnisse überzogen interpretiert. Nur Trockenwetterproben. Kläranlagen wird auch Abwasser aus Nachbargemeinden zugeführt.	Von 63 Proben waren nur 21 positiv auf RNA getestet worden. Ergebnisse der drei Orte unterscheiden sich stark – sinnvoll wäre die alleinige Darstellung von „Kläranlage c“ gewesen

Tabelle 1: Charakteristika des Abwasser-Screenings auf SARS-CoV-2

Publikation	Ai, 2021	D'Aoust, 2021
Primäres Thema	Anpassungsmodelle für Inzidenz in Abhängigkeit von Abwasserdaten	Beginn & Routine 1. Welle in CDN
Abwasserbeprobung		
<i>Zeitraum (Welle) - Messabstand</i>	07.2020 bis 01.2021 zweimal wöchentlich (sonntags und dienstags)	01.04. – 30.06.2020
<i>Art der Beprobung</i>	24-Stunden-Mischproben	
<i>Klärwerke (Region) / Messpunkte</i>	Neun Kläranlagen (EZG mit Trenn- und Mischsysteme): Hauptstadt und sieben weitere Städten unterschiedlicher Größe in Zentral-Ohio	2 Klärwerke: Ottawa & Gatineau
<i>Einbezogene Bevölkerung</i>	2 KA in der Hauptstadt: 900000 EW; 7 KA in kleineren Städten: 14.000 bis 49.000 EW	Etwa 1,38 Mio. EW
Gesundheitsindikatoren		
<i>Ein-Tages-, 7-Tage Inzidenz? Prävalenz?</i>	3-Tages-, 5-Tages- und 7-Tages-Durchschnitte wurden aus den neuen Fallzahlen berechnet.	Ein-Tagesinzidenz, Prävalenz/14-Tages-Inzidenz, Anteil positiver Tests
<i>Regionale Auflösung</i>	Städtisch und ländlich	Beide Städte
Zusammenhangsanalysen		
<i>Explorativ, hypothesengeleitet?</i>	Lediglich „Hypothese“, dass der Gehalt an SARS-CoV-2-Genen im Abwasser mit den bestätigten COVID-19-Fällen korreliert. Keine Hypothese zum geeigneten Modell – somit explorativ.	Explorativ
<i>Glättung, Transformation</i>	Rückrechnung von Meldedatum auf Symptombeginn; gleitende Mittelwerte bei Fallzahlen	
<i>Stat. Verfahren / Ergebnisdarstellung</i>	Korrelationen nach Pearson sowie (Korrelationskoeffizienten zwischen 0,38 und 0,89) Pro Gebiet getrennte Regressionen: Einfache lineare sowie polynomiale (2. Grad) Regression	Korrelationen;
<i>Abgeleiteter zeitl. Vorlauf</i>	Keiner – zu SD! (um drei Tage vorgelagerter Verlauf keine Verbesserung)	Keiner – für Ottawa keine Korrelation zwischen Abwasserkonzentrationen und den drei Gesundheitsindikatoren
<i>Sensitivitätsanalysen, Konsistenz</i>	Ähnliche Ergebnisse zwischen den Städten bei Korrelation der Abwasserdaten mit den 5-Tages-Durchschnittswerten.	2 x 2 x 3 Zusammenhangsanalysen

Tabelle 2: Beurteilung des Abwasser-Screenings aus epidemiologischer Sicht

Publikation	Ai, 2021	D'Aoust, 2021
Statistische Bewertung:	Klare Darstellung: H1: Gehalt an SARS-CoV-2-Genen im Abwasser korreliert mit den bestätigten COVID-19-Fällen. Normalisierung des SARS-CoV-2-Signals verbesserte die Korrelation nicht wesentlich. Das quadratische Modell beschreibt die Beziehung zwischen neuen COVID-19-Fällen und Virustitern im Abwasser am besten und minimiert gleichzeitig die Überanpassung und die Verletzung der Normalität. Gemittelten Fallzahlen erhöhen das Ausmaß der Beziehungen zwischen den SARS-CoV-2-Genkonzentrationen und den gemeldeten COVID-19-Fällen.	Beschränkt sich auf Korrelationen sowie visualisierte Verläufe
Epidemiologische Einordnung:	Alternative Lags betrachtet (Trend um 3 Tage verschoben → keine Verbesserung der Korrelationen)	Kein primäre epidemiolog. Ausrichtung; Diskussion um Testhäufigkeit
Nutzendarstellung (Beispiele, Plausibilität):	WBE wird für Gemeinden mit begrenzter Testkapazität empfohlen. Die WBE könne dazu beitragen, die Wirksamkeit der Impfung zu bewerten. Nutzenbenennung ohne näheren Beleg / Nachweis	Keine explizite Ausführungen hierzu
Evidenz eines aktuellen Nutzens in D	Nicht erkennbar – möglicher Nutzen nicht begründet, Zeitvorsprung nicht abgeleitet.	Primäre Zielrichtung eher auf Machbarkeit (RNA N1 bzw. N2) gelegt
Bemerkungen	Abwasserproben aus verschiedenen Kläranlagen wurden unterschiedlich schnell verarbeitet. Falldaten aus Ohio entsprechen nicht einem Probenentnahmedatum, sondern einem Datum des geschätzten Ausbruchs der Krankheit/Symptome	

Tabelle 1: Charakteristika des Abwasser-Screenings auf SARS-CoV-2

Publikation	Greenwald, 2021	Hamouda, 2021
Primäres Thema	Zeitliche und räumliche Trends von SARS-CoV-2 im Abwasser	Review; Schwerpunkt auf Methodenvergleich („Primer“)
Abwasserbeprobung		6 verschiedene Untersuchungen
<i>Zeitraum (Welle) - Messabstand</i>	April bis September 2020, wöchentlich	
<i>Art der Beprobung</i>	24-stündige zeitgewichtete Mischproben	5 verschiedene Primer
<i>Klärwerke (Region) / Messpunkte</i>	Sechs Standorten (5 Schächte und eine Wohnanlage) in der San Francisco Bay Area	Untersuchungen aus: Montana, Connecticut, Boston, Paris, „Spanien“, „Niederlande“
<i>Einbezogene Bevölkerung</i>		
Gesundheitsindikatoren		
<i>Ein-Tages-, 7-Tage Inzidenz? Prävalenz?</i>	Ein-Tages-Inzidenz	1-Tages-Inzidenzraten
<i>Regionale Auflösung</i>	Städtisch	
Zusammenhangsanalysen		
<i>Explorativ, hypothesengeleitet?</i>	Explorativ	Explorativ - deskriptiv
<i>Glättung, Transformation</i>	Logarithmiert (\log_{10}), Lowess	Inzidenzraten wohl logarithmiert
<i>Stat. Verfahren / Ergebnisdarstellung</i>	Kendall's Tau-b (τ)=0,43 bzw. 0,38	Regressionen – stratifiziert nach Studien
<i>Abgeleiteter zeitl. Vorlauf</i>	Keine Vorlaufzeit	8 Tage Vorlauf verbessert ein wenig die Korrelation
<i>Sensitivitätsanalysen, Konsistenz</i>	Keine Konsistenz. Nur ein Standort wies signifikante Korrelationen mit klinischen Testdaten auf, sowohl mit als auch ohne crAssphage-Normalisierung ($\tau_{\text{unnormalized}}=0,5$ und $\tau_{\text{crAssphage}}=0,43$, $p<0,05$)	Implizit – Vergleich der 8 Regressionen; inkonsistent

Tabelle 2: Beurteilung des Abwasser-Screenings aus epidemiologischer Sicht

Publikation	Greenwald, 2021	Hamouda, 2021
Statistische Bewertung:	Keine Korrelation identifiziert. Modell nicht angemessen, da zu viele Limitationen: 1. Inzidenzen lagen an oder unter der WBE-Falldetektionsgrenze (2,4/100000 EW) der Abwasserdaten („Nachweisgrenze“) 2. Maskierung der Fallzahlen beeinträchtigte die Rangkorrelationsanalyse durch Linkszensurierung der klinischen Testdaten. 3. Abwassersignal variierte über den Zeitraum der Probenahme nicht ausreichend.	Zusammenhangsanalysen nur skizzenhaft in zwei Absätzen; nicht näher diskutiert.
Epidemiologische Einordnung:	Korrelation mit dem PD: kein Vorlauf. Korrelation mit dem MD: stärkste Korrelation mit einer zweiwöchigen Vorlaufzeit (unnormalisierte N1-Konzentration) bzw. einer einwöchigen Vorlaufzeit (N1-normalisiert auf crAssphage).	Geht auf Unterschiede in den Zusammenhangsanalysen nicht näher ein; unklar, wie zusammenfassende Statistiken abgeleitet wurden.
Nutzendarstellung (Beispiele, Plausibilität):	Abwassertests können Aufschluss über COVID-19-Trends geben, wenn die klinischen Testmöglichkeiten begrenzt sind. Vorlaufzeit ist schwer zu messen: Zeit zwischen dem Beginn der fäkalen Ausscheidung und der nasalen Ausscheidung ist unklar. Die Vorlaufzeit hängt von der Durchlaufzeit der Tests und der Häufigkeit der Probenahmen sowohl für Abwasser- als auch für klinische Tests ab. Nur als Überwachung und ergänzend zu Teststrategien anwendbar.	Rein methodenorientiert: Welcher Primer ist der sensitivste?
Evidenz eines aktuellen Nutzens in D	Design der Probenerhebung (wöchentlich, einfrieren).	Für Fragestellung der Stellungnahme nicht näher zu verwenden.
Bemerkungen	Alle Proben wurden bei -20 oder -80 Grad gelagert.	2 Studien zeigen keinen Zusammenhang, eine einen negativen; einige Studien bereits bei Medema, 2020

Tabelle 1: Charakteristika des Abwasser-Screenings auf SARS-CoV-2

Publikation	Krivoňáková, 2021	Melvin, 2021
Primäres Thema	Ableitung eines „mathematischen Prognosemodells“	„Melvin's Index“ – Einfluss der Fließgeschwindigkeit
Abwasserbeprobung		
<i>Zeitraum (Welle) - Messabstand</i>	09.2020 – 03.2021 – unregelmäßig	16.04. – 16.09.2020 - ein- bzw. zweiwöchentlich
<i>Art der Beprobung</i>		24-Stunden-Mischproben
<i>Klärwerke (Region) / Messpunkte</i>	2 Klärwerke in Bratislava (unterschiedliche Zeitpunkte)	19 kommunalen Kläranlagen unterschiedlicher Größe und Bevölkerungszahl in Minnesota (insg. 570 Proben)
<i>Einbezogene Bevölkerung</i>	Etwa 575.000 EW	42,2 % von 5,64 Mio. EW
Gesundheitsindikatoren		
<i>Ein-Tages-, 7-Tage Inzidenz? Prävalenz?</i>	Optimiert: 7-Tages-Inzidenzen, Todesfälle	Ein-Tages-Inzidenzen
<i>Regionale Auflösung</i>	Städtisch	Subanalysen nach Versorgungsgebieten (ländlich und städtisch)
Zusammenhangsanalysen		
<i>Explorativ, hypothesengeleitet?</i>	Offensichtlich explorativ bis hin zur Aussage, dass andere Regionen mit einem Monitoring-System eigene geeignete Modelle ableiten müssten.	Explorativ – Eignung von Melvin's Index; Optimierung der zeitlichen Verzögerung (Lag)
<i>Glättung, Transformation</i>	Logarithmierte Werte wie Quadratwurzeln	Anstelle der gemessenen Konzentrationen „Melvin's Index“
<i>Stat. Verfahren / Ergebnisdarstellung</i>	Trendanalysen mit verschiedenen Lags; GAM; einseitige ANOVA	Korrelation ($r=0,38$). Eine zeitliche Verschiebung der Melvin-Index-Kurve zur Maximierung der Korrelation zeigte, dass das Abwasser bestätigte neue Fälle um 15 Tage für N1 ($r_{107} = 0,73$, $P < 0,001$) und um 17 Tage ($r_{107} = 0,77$, $P < 0,001$) für N2 vorhersagte.
<i>Abgeleiteter zeitl. Vorlauf</i>	2 Wochen vor MD; 4 Wochen vor gemeldeten „Todesfällen“	Auf landesweiter Ebene um 15 bis 17 Tage und auf regionaler/bezirklicher Ebene um bis zu 25 Tage
<i>Sensitivitätsanalysen, Konsistenz</i>	Trotz Daten von zwei Klärwerken keine getrennte Betrachtung; Probenzuordnung unklar	Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Lags zwischen den Kläranlagen Erwähnt, dass in zwei Regionen kein Korrelation vorlag.

Tabelle 2: Beurteilung des Abwasser-Screenings aus epidemiologischer Sicht

Publikation	Krivoňáková, 2021	Melvin, 2021
Statistische Bewertung:	Statistiken scheinen auf nur 29 positiven Proben zu basieren; bei Todesfälle keine Poisson-Regression; Modellselektion unklar; Umgang mit Werten unter Bestimmungsgrenze unklar.	Annahme: Zunahme an COVID-19-Fälle steigt auch die Menge der SARS-CoV-2-RNA im Abwasser. Bei der SARS-CoV-2-Konzentration wurde davon ausgegangen, dass sie innerhalb der Bevölkerung stark schwankt und mit dem Durchfluss in gleicher Weise zusammenhängt wie PMMoV, bei allerdings unterschiedliche zeitliche Bezüge; Regressionsrechnungen (mit Modellgleichungen dargestellt)
Epidemiologische Einordnung:	Verschiedene Lags betrachtet; Verweis auf 14 Tage Vorlauf	Durchflussmenge als Verdünnungs/-Konzentrationseffekt berücksichtigt. In zwei Regionen eher schwache Korrelation, was mit z. B. Unterschiede bei der COVID-19-Testung, die Umsetzung von Strategien zur Eindämmung der öffentlichen Gesundheit oder andere Variablen, die in anderen Teilen des Bundesstaates nicht vorhanden sind, erklärt wird.
Nutzendarstellung (Beispiele, Plausibilität):	Hinweis, dass in Regionen mit ausgeprägtem klinischen Testen, Abwasserdaten nur ergänzende Informationen beisteuern könnten; zudem Abhängigkeit der Ergebnisse von Probennahme etc.	Nur allgemeiner Hinweis auf Nutzen / Potential der WBE, die Ausbreitung von saisonalen und neu auftretenden Erregern der Atemwege oder des Magen-Darm-Trakts in der Gemeinschaft zu verfolgen. Fokus des Artikels: Index.
Evidenz eines aktuellen Nutzens in D	Zu dünne Datenbasis; Design der Probenerhebung; explorativ	Möglicherweise sind die beiden „Ausreißer“ am ehesten auf D übertragbar
Bemerkungen	Trotz Fälle etwa im September, kein Nachweis im Abwasser. Proben wurden eingefroren.	Unterschiede in Versorgungsgebieten.

Tabelle 2: Charakteristika der Methodik und Auswertung der durchgeführten Abwasser-Screenings auf SARS-CoV-2

Publikation	Peccia, 2020	Petala, 2021
Primäres Thema		Mathematisches Prognosemodell zur Virusausscheidungsrate im Abwasser
Abwasserbeprobung		
<i>Zeitraum (Welle) - Messabstand</i>	19.03.20 – 01.06.20	5.10.20 – 01.06.21 – 3x wöchentlich
<i>Art der Beprobung</i>		24-Stunden-Mischprobe
<i>Klärwerke (Region) / Messpunkte</i>	New Haven, Connecticut; Probeentnahme nicht näher beschrieben	Hauptwasserleitung von Thessaloniki
<i>Einbezogene Bevölkerung</i>	Etwa 200.000 EW	Etwa 700.000 EW
Gesundheitsindikatoren		
<i>Ein-Tages-, 7-Tage Inzidenz? Prävalenz?</i>	1-Tageswerte: Inzidenz, Hospitalisierung, Positivrate	Ein-Tages-Inzidenz, (rückgerechnet auf PD)
<i>Regionale Auflösung</i>	s.o.	städtisch
Zusammenhangsanalysen		
<i>Explorativ, hypothesengeleitet?</i>	Explorativ – verschiedene lags	modellgestützt
<i>Glättung, Transformation</i>		Geglätteter Verlauf
<i>Stat. Verfahren / Ergebnisdarstellung</i>	Bayes-Verfahren: Poisson- & distributed lag regression;	Dichtefunktionen. Mathematisches Modell, das als Input die Anzahl der täglichen positiven medizinischen Tests zusammen mit der hochgradig nichtlinearen Ausscheidungskurve von Individuen verwendet, um die zeitliche Entwicklung der globalen Virusausscheidungsrate im Abwasser abzuschätzen.
<i>Abgeleiteter zeitl. Vorlauf</i>	0-2 Tage vor pos. Test; 1 – 4Tage vor Krankenhauseinweisung Lt. Madema: 7 Tage vor bestätigten Fällen bzw. 3 Tage vor Hospitalisierung	2 Tage
<i>Sensitivitätsanalysen, Konsistenz</i>		

Tabelle 2: Beurteilung des Abwasser-Screenings aus epidemiologischer Sicht

Publikation	Peccia, 2020	Petala, 2021
Statistische Bewertung:	Alternative Lags	Berücksichtigung der Zeitabhängigkeit der individuellen Ausscheidungsrate während der Krankheit sowie der Prävalenz und dem Meldeverzug im Modell
Epidemiologische Einordnung:	Asymptomatische Ausscheidung bis 2 Wo. vor eigener Symptomatik	Alternative Lags: Diskrepanz zwischen Fallzahlmeldung und Virusausscheidungsrate im Abwasser durch: <ul style="list-style-type: none"> - Unterdiagnose von Fällen durch fehlende Testkapazität und selektiver Teststrategie - Schlechte Rückgewinnung der RNA in den Proben, Virusverlust in den Abwassernetzen - Zeitliche Verzögerung zwischen Beginn der Virusausscheidung und PD - Unterschiedliche Ausscheidungsraten
Nutzendarstellung (Beispiele, Plausibilität):		Die täglichen Abwasservirustiter entsprechen eher der kumulativen Ausscheidung von Infizierten als der der Neuerkrankten. Der Tag, mit der höchsten Virusausscheidungsrate muss vor dem PD liegen, damit die Abwasserüberwachung zeitlich vorausgeht.
Evidenz eines aktuellen Nutzens in D		Konkretisierung der Frühwarnkapazität. Die Früherkennungskapazität der WBE verbessert sich, wenn die Zahl der nicht gemeldeten Fälle steigt.
Bemerkungen	Möglicherweise Datenqualität bei Inzidenz unzureichend	Auch Schätzung der nicht aufgedeckten Fälle: Faktor 4, somit höher als Schätzungen für D

Tabelle 13: Charakteristika des Abwasser-Screenings auf SARS-CoV-2

Publikation	Prado, 2021	Rubio-Acero, 2021
Primäres Thema	Nachweis des Vorhandenseins, der Konzentration und der genetische Vielfalt von SARS-CoV-2 in Abwasserproben	Korrelation mit 7-Tages-Inzidenz
Abwasserbeprobung		
<i>Zeitraum (Welle) - Messabstand</i>	15.05 – 25.08.20 (Kläranlagen und 3 Sammelstellen in Praias da Baia wöchentlich und 14 Sammelstellen 14-tägig) → insg. 223 Rohabwasser-Mischproben	04.20 – 04.21 – wöchentlich morgens
<i>Art der Beprobung</i>	10-Stündige-Mischproben	Stichproben
<i>Klärwerke (Region) / Messpunkte</i>	Zwei Kläranlagen und abwechseln 17 Abwasserkanäle in Niteroi (Brasilien)	6 Bezirke in München (Kriterium für die Auswahl der Beprobungsorte: max. Fließzeit 5h)
<i>Einbezogene Bevölkerung</i>	513.584 EW	Insg. etwa 504.807 EW
Gesundheitsindikatoren		
<i>Ein-Tages-, 7-Tage Inzidenz? Prävalenz?</i>	Wöchentlich gemeldete COVID-19-Fällen und Todesfällen	7-Tages-Inzidenz vor Probenahme
<i>Regionale Auflösung</i>	Stadtviertel und Slums	Inzidenz auf Ortsteilebene
Zusammenhangsanalysen		
<i>Explorativ, hypothesengeleitet?</i>	Explorativ	Explorativ
<i>Glättung, Transformation</i>	Viruskonzentrationen wurden logarithmiert (\log_{10}), Grafische Darstellung: Median der Viruskonzentration vs. Wöchentlich gemeldete Fälle (*10)	Fig 2: → Inzidenzrate wohl auch logarithmiert
<i>Stat. Verfahren / Ergebnisdarstellung</i>	Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Medianwerte der Virenkonzentration in Kläranlagen, Stadtvierteln und Slums. Box Plot der Viruskonzentrationen	Kreuzkorrelationsfunktion als exploratives Instrument Grafisch mit LOESS – nicht näher spezifiziert
<i>Abgeleiteter zeitl. Vorlauf</i>	Kein Vorlauf	Ladungen im Abwasser sind circa 3 Wochen vorgelagert Rückkalkulation der Infizierten nicht möglich wegen zu hoher Variabilität
<i>Sensitivitätsanalysen, Konsistenz</i>		Subanalysen

Tabelle 2: Beurteilung des Abwasser-Screenings aus epidemiologischer Sicht

Publikation	Prado, 2021	Rubio-Acero, 2021
Statistische Bewertung:	Keine statistische Bewertung des Zusammenhangs zwischen Abwasserkonzentration und Inzidenzen.	Kreuzkorrelationsfunktion zur Identifizierung von Lags der Viruslast-Variable. Exploratives Vorgehen.
Epidemiologische Einordnung:	Nicht diskutiert.	Alternative Lags diskutiert, aber nicht berücksichtigt: Art der Beprobung, Abwassersysteme und Beprobungszeitraum führen zu Konzentrationsschwankungen. Es werden Mittelungseffekte entweder durch eine größere Anzahl von Patienten im Einzugsgebiet oder durch mehr PCR-Messungen erreicht. Hohe Dunkelziffer an Fallmeldungen. Keine Betrachtung der unterschiedlichen Ausscheidungskonzentrationen nach Krankheitsstatus (Annahme, dass die Konzentrationsausscheidung konstant sei, ist fragwürdig).
Nutzendarstellung (Beispiele, Plausibilität):	Die Idee, zusätzlich zu den Kläranlagen auch SP zu untersuchen, wurde durch die Notwendigkeit neuer Indikatoren unterstützt, um die Zuteilung von Ressourcen und Investitionen zur Kontrolle der Ausbreitung der Krankheit zu lenken und Interventionen in den am stärksten betroffenen Gebieten zu fördern.	
Evidenz eines aktuellen Nutzens in D	Nicht verwertbar/belastbar.	Zu viele Einflussfaktoren nicht berücksichtigt. Infektiologische Annahmen fragwürdig. 24-Stunden-Mischproben sind Stichproben immer vorzuziehen.
Bemerkungen		Durch die Sequenzierung des Abwassers konnte der Anstieg von B.1.1.7 in der Bevölkerung vorhergesagt werden

Tabelle 1: Charakteristika des Abwasser-Screenings auf SARS-CoV-2

Publikation	Weidhaas, 2021	Westhaus, 2021
Primäres Thema	Pandemiebeginn in USA	Machbarkeit; querschnittlich
Abwasserbeprobung		
<i>Zeitraum (Welle) - Messabstand</i>	April, May 2020	Einmalig (!) im April 2020 (13 samples)
<i>Art der Beprobung</i>		
<i>Klärwerke (Region) / Messpunkte</i>	10 Klärwerke in Utah	9 Kläranlagen (catchment areas) in NRW
<i>Einbezogene Bevölkerung</i>	1,26 Mio. EW	Insg. etwa 3.500.000 EW
Gesundheitsindikatoren		
<i>Ein-Tages-, 7-Tage Inzidenz? Prävalenz?</i>	„weekly COVID-19 case counts“ – nicht näher ausgeführt	
<i>Regionale Auflösung</i>		
Zusammenhangsanalysen		Nicht durchgeführt; kein Zeitbezug
<i>Explorativ, hypothesengeleitet?</i>		
<i>Glättung, Transformation</i>		
<i>Stat. Verfahren / Ergebnisdarstellung</i>	Spearman Korrelation (!) und lineare Regressionen (ohne Modellgleichung)	
<i>Abgeleiteter zeitl. Vorlauf</i>	Bei einem Ausbruch zeigte sich ein Paralleler Anstieg; Abfall der Inzidenz zeitlich dem Abfall im Abwasser vorgelagert	
<i>Sensitivitätsanalysen, Konsistenz</i>	Getrennte Analysen für die 10 Klärwerke; unterschiedliche Regressionsbeziehungen; heterogenes Bild!	

Tabelle 2: Beurteilung des Abwasser-Screenings aus epidemiologischer Sicht

Publikation	Weidhaas, 2021	Westhaus, 2021
Statistische Bewertung:	Unvollständige Beschreibung; ungeeignete Regression	
Epidemiologische Einordnung:	Diskussion der mangelnden Korrelation zwischen täglichen Meldezahlen und Abwasserkonzentrationen	
Nutzendarstellung (Beispiele, Plausibilität):	Diskussion um Durchführbarkeit bei kleineren Einheiten; Maßnahmen in „Hotspots“ wie Ausweitung klinischer Tests; Kostenabwägung	
Evidenz eines aktuellen Nutzens in D	„Statistik“ ist unbefriedigend; Nutzen eher für Szenarien ¹⁴ mit wenigen klein. Tests	
Bemerkungen		Nur mit aufgenommen worden, da „deutsche Studie“

Abkürzungsverzeichnis

- MD Meldedatum (Ergebnisdatum)
- PD Probenahmedatum/ Datum der Testung
- SD Erstmaliges Auftreten der Symptome

¹⁴ Utah hat eine Bevölkerungsdichte von etwa 15 Einwohner pro Quadratkilometer, Deutschland von etwa 233 Einwohnern / km².