

Overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann: en gjennomgang av litteratur

Av Fredrik Jordhøy, Ettore Amato, Vidar Lund og Susanne Hyllestad

Fredrik Jordhøy (Master of science) er seniorrådgiver hos Folkehelseinstituttet (FHI), avdeling for smittevern og beredskap.

Ettore Amato (Ph.D) er seniorrådgiver ved FHI, avdeling for smittevern og beredskap.

Vidar Lund (Ph.D) er seniorforsker ved FHI, avdeling for smittevern og beredskap.

Susanne Hyllestad (Master of philosophy/siv.ing) er seniorrådgiver ved FHI, avdeling for smittevern og beredskap.

Summary

Surveillance of SARS-CoV-2 in wastewater, a review of literature. The world has an ongoing pandemic caused by SARS-CoV-2. TISK (testing, isolation, contact tracing and quarantine) is the commonly used surveillance strategy to limit and control infection. Major crises trigger the need for additional useful tools to fight infection. Studies have shown that people infected with SARS-CoV-2 excrete viruses in their feces, and, among other tools, Wastewater Based Epidemiology (WBE) has been proposed as supportive surveillance system to monitor the spread and emergence of COVID-19 in populations. This method aims to estimate the number of infected people in an area based on the amount of virus particles detected in wastewater. We performed a literature review to investigate what knowledge and experience is available about the use of WBE for monitoring SARS-CoV-2 in wastewater. Results showed that SARS-CoV-2 RNA (not pathogenic viruses) has been detected in wastewater, and some research studies found that SARS-CoV-2 was detected 6-16 days earlier than by clinical surveillance.

Furthermore, a number of environmental conditions such as temperature, pH, amount of organic particles, volume of rainwater and hydraulic retention time, are considered as important factors influencing the detection and quantification of SARS-CoV-2 in wastewater. This literature review also highlighted that more research is needed to fulfill the current knowledge gaps, including standardization of sampling and analysis methods. More data are needed to evaluate the sensitivity of the method and the correlation between wastewater data and the number of infected people to be used as early warning in order to possibly implement effective control measures and prevent new infections.

Sammendrag

Verden har en pågående pandemi forårsaket av en eksplosiv spredning av SARS-CoV-2 virus. TISK (testing, isolering, smittesporing og karantene) er den fremste overvåkingsstrategien for å begrense og kontrollere smitte. Store kriser utløser behov for gode verktøy for å bekjempe og overvåke smitte. Studier har vist at personer

smittet med SARS-CoV-2 skiller ut virus i avføring, og med grunnlag i det har Wastewater Based Epidemiology (WBE) blitt foreslått som overvåkingsmetode for forekomst av COVID-19 i befolkningen. Metodens mål er å kunne estimere antall syke i et område basert på mengden virus partikler detektert i avløpsvann. Vi utførte et litteraturstudie for å se på hvilke internasjonale kunnskap og erfaring som foreligger om bruk av WBE for overvåking av SARS-CoV-2. Resultatet viste at SARS-CoV-2 sitt genmateriale (ikke intakte/ sykdomsfremkallende virus) har blitt detektert i avløpsvann og at enkelte studier klarte å detektere dette 6-16 dager før det var bekreftet klinisk. Videre så vi at flere variabler som temperatur, pH-verdi, mengden av organiske partikler, mengde av regnvann og hydraulisk retensjonstid, er viktige faktorer som kan påvirke deteksjon og kvantifisering av SARS-CoV-2 i avløpsvann. Litteraturstudien viste at det er behov for mer forskning for å dekke kunnskaps-hull vedrørende blant annet standardisering av prøve og analysemetode. Det er behov for å fremskaffe mer data for å vurdere metodens sensitivitet og korrelasjon med data fra avløpsvann og antall syke for at den kan brukes som en «early warning», for på best mulig måte å kunne implementere kontrolltiltak og forebygge ny smitte.

Introduksjon

I desember 2019 fikk man flere tilfeller av lungebetennelse med ukjent etiologi bekreftet i Wuhan, Hubei-provinsen, Kina (Lu, Stratton, and Tang 2020). Viruset som forårsaker sykdommen ble identifisert som SARS-CoV-2 og Verdens Helseorganisasjon (WHO) ga sykdommen navnet COVID-19 (World Health Organization 2020b). Den 11. mars i 2020 erklærte WHO dette utbruddet for å være en pandemi grunnet spredning til store deler av verden (World Health Organization 2020c). Per desember 2020 har pandemien forårsaket mer enn 79 millioner smittede og over 1,7 millioner døde. Hovedstrategien globalt for å begrense smittespredning er den såkalte TISK strategien (testing av syke, isolasjon av smittede, smitte-

sporing og karantene av nærkontakter). Dette innebærer å teste flest mulig, isolere syke personer, sette nærkontakter i karantene for å overvåke og kontrollere utbruddet (Helsedirektoratet 2020; Cohen and Kupferschmidt 2020). En pandemi utløser naturlig nok et stort behov for kunnskap og verktøy for å begrense og forebygge smitte i befolkningen (World Health Organization 2020a). Blant flere metoder har overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann blitt fremmet, spesielt blant forskningsmiljøene (Daughton 2020). WHO har vurdert fordeler og ulemper ved bruk av metoden (World Health Organization 2020a) og avholdt ekspertmøter for WHO Regional Office for Europe, for å se på muligheten til å ta dette i bruk som et overvåkingsverktøy i den pågående pandemien (WHO Regional Office for Europe 2020).

Studier har vist at COVID-19 pasienter skiller ut virus i avføringen (Cheung et al. 2020; Zhang, Wang, and Xue 2020) og basert på disse funnene har «Wastewater-based epidemiology» (WBE) som overvåkingsmetode for COVID-19 i befolkningen blitt løftet frem. I tillegg har metoden blitt lagt frem for å kunne være kostnads-effektiv i enkelte sammenhenger (World Health Organization 2020a). WBE er en metode som kan måle biologiske og kjemiske forbindelser som skilles ut fra befolkningen i avløpsvann fra et bestemt område, hvor hensikten er å kunne estimere forekomst av et stoff eller antall syke i et område basert på den detekterte mengden (Choi et al. 2018; Ahmed, Bertsch, et al. 2020). Metoden ble utviklet i 2001 (Daughton 2001) og ble første gang tatt i bruk i USA i 2005, for å overvåke omløp av kokain i avløpsnett fra bestemte områder (Zuccato et al. 2005). Metoden er videreutviklet for å kunne overvåke virus i avløpsvann (Berchenko et al. 2017) og i dag benyttes WBE for overvåking av Polio, Hepatitt A og antibiotika-resistente mikrober (AMR) i flere land (Asghar et al. 2014; Smith, Paddy, and Simmonds 2016; Choi et al. 2018).

Et overvåkingssystem er et viktig verktøy i planlegging, implementering og evaluering av tiltak for god folkehelse (World Health Organization 2006). Evaluering av nytteverdi av et

overvåkingssystem gjøres ved blant annet å vurdere hvor anvendelig det er, sensitivitet ovenfor sykdomstilfeller, om det er representativt samt estimerte kostnader og hvorvidt det oppleves som akseptabelt i bruk (European Centre for Disease and Control 2015). Studier av, og erfaring med, WBE som verktøy for håndtering av pandemien er i stadig utvikling, og ny kunnskap blir publisert fortløpende. Formålet med denne litteraturgjennomgangen var å gi en oppsummering av bruk av WBE som overvåkingsmetode og/eller som tidlig varsling for SARS-CoV-2, kunnskap og erfaring som finnes om metoden, og eventuelt andre forhold som kan spille inn ved bruk av WBE for å få en oppdatert oversikt over emnet.

Metode og datainnsamling

Vi utførte et litteratursøk og systematisering av funn som er relatert til overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann. En gjennomgang av litteratur er en egnet metode for å få en oversikt over eksisterende kunnskap på et fagfelt, spesielt de som er i rask utvikling, og for å identifisere kunnskapshull (Snyder 2019).

Artikler ble identifisert ved søk i PubMed og Google Scholar. Søket i Google Scholar ble utført i september 2020, mens søk i PubMed ble utført i oktober 2020. Det ble gjort et litteratursøk i Google Scholar med søkerodene: "presence of SARS-CoV-2 in wastewater", "Detection SARS-CoV-2 wastewater" og "Detection of SARS-CoV-2 in sewage". Etter søk i Google Scholar ble det gjort et litteratursøk i PubMed med søkeordene: «SARS-CoV-2 wastewater OR SARS-CoV-2 sewage OR COVID wastewater OR COVID sewage». Under søket ble artikler som inneholdt søkeord i overskrift valgt ut, videre utvelgelse ble gjort etter nøyere vurdering av tittel og abstract. Aktuelle artikler fra begge databaser ble satt sammen, og duplikater ble fjernet. I tillegg ble kilder kjent av forfatterne også inkludert i denne litteraturgjennomgangen.

Artikler som omhandlet tema som for eksempel septiktanker og lignende, samt artikler som ikke var fagfellevurdert ble ekskludert.

Artiklene ble vurdert av tre uavhengige forfattere og funn som belyser formålet med denne artikkelen er presentert narrativt.

Resultater

Etter at søket var gjennomført, ble 22 artikler fra Google Scholar vurdert i litteraturgjennomgangen, mens litteratursøket på PubMed ga totalt 135 treff hvor 39 artikler fra perioden april - oktober 2020 ble vurdert. Av 61 identifiserte artikler ble totalt 18 inkludert i denne litteraturgjennomgangen. De ekskluderte artiklene omhandlet tema som testing fra septiktanker tilknyttet fly og båter, klinisk testing og overvåking uten tilknytning til avløpsvann, og ble dermed ikke vurdert som relevant for å belyse formålet med denne litteraturgjennomgangen. Vurderte artikler varierte etter formål og studiedesign. Artiklene ble analysert etter hovedfunn og kategorisert som beskrevet nedenfor.

Av artiklene som ble inkludert, var åtte publisert i USA (Gonzalez et al. 2020; Sherchan et al. 2020; Miyani et al. 2020; Hart and Halden 2020; Peccia et al. 2020; Nemudryi et al. 2020; Bivins et al. 2020; Gable, Ram, and Ram 2020), to i Spania (Randazzo, Truchado, et al. 2020; Randazzo, Cuevas, et al. 2020) og Italia (La Rosa et al. 2020; La Rosa et al. 2021), samt én artikkel fra Nederland (Medema, Heijnen, et al. 2020), Japan (Haramoto et al. 2020), Australia (Ahmed, Angel, et al. 2020) Tyskland (Westhaus et al. 2021), India (Kumar et al. 2020) og Storbritannia (Harries et al. 2020).

Deteksjon av SARS-CoV-2 i avløpsvann

Forsøk utført i USA, Spania, Italia, Nederland, Tyskland og India påviste SARS-CoV-2 i prøver tatt fra innløpet til avløpsreanlegg (Medema, Heijnen, et al. 2020; Randazzo, Truchado, et al. 2020; Sherchan et al. 2020; Westhaus et al. 2021; Haramoto et al. 2020; Kumar et al. 2020; Randazzo, Cuevas, et al. 2020), mens Australia detekterte SARS-CoV-2 fra to pumpestasjoner ute på avløpsnett (Ahmed, Angel, et al. 2020). To av forsøkene påviste SARS-CoV-2 fra avløpsvannet henholdsvis 6 -16 dager før det første kliniske tilfellet var bekreftet i det aktuelle

området (Medema, Heijnen, et al. 2020; Randazzo, Truchado, et al. 2020). Seks av studiene, viste en korrelasjon mellom mengde SARS-CoV-2 detektert i avløpsvann og antall kliniske tilfeller, hvor man så at mengde virus varierte med antall bekreftede tilfeller i et område (Medema, Heijnen, et al. 2020; Kumar et al. 2020; Westhaus et al. 2021; Gonzalez et al. 2020; Ahmed, Angel, et al. 2020; Randazzo, Cuevas, et al. 2020). Westhaus et al. påpeker at det er et behov for videreutvikling av metode og validering av molekylære analyser for kappevirus, som koronavirus er, i avløpsvann (Westhaus et al. 2021). Bivins et al. oppfordrer til å samle alt av kunnskap om metoder på et sted, som vil kunne danne grunnlag for videreutvikling av metoden for påvisning av SARS-CoV-2 i avløpsvann (Bivins et al. 2020).

Utskillelse av SARS-CoV-2 i avføring

SARS-CoV-2 er et respiratorisk virus, hvor overføring normalt skjer gjennom direkte eller indirekte kontakt med dråper som skiller ut fra syke individer (Cevik et al. 2020). SARS-CoV-2 virus kan replikere («formere seg») i epitelceller i tarmen uten at pasienten har klare mage-tarm symptomer (Qian et al. 2020; Xiao et al. 2020). Enkelte av studiene belyser hvor viktig det er å kjenne til mengden virus som skiller ut i avføring for i større grad kunne bruke WBE som et overvåkingsverktøy (Nemudryi et al. 2020). Dette vil være essensielt i forbindelse med tolkning av analysesvar, og vurdering av antall syke i et område. Derimot har det ikke i studiene inkludert i denne artikkelen blitt sett spesifikt på hvor mye virus som skiller ut i avføring. Noen av studiene har basert seg på informasjon fra andre studier som eksempel hvor lenge en person skiller ut SARS-CoV-2 i avføring, ved design av eget studium (Medema, Heijnen, et al. 2020; Hart and Halden 2020; Orive, Lertxundi, and Barceló 2020; Ahmed, Angel, et al. 2020).

Analysemetode for SARS CoV-2 i avløpsvann

Det er brukt ulike metoder for prøvetaking, oppkonsentrering og mål-gen for påvisning ved

Revers Transkriptase quantitative Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR). Prøvetaking er gjort ved «grab» eller kompositt (24 timer) metoden. Ved «grab»-metoden tar man kun ut én prøve som analyseres, mens ved kompositt, tar man ut flere prøver som blandes i en beholder før en ny prøve tas av dette igjen. Studiene gjennomgått i denne artikkelen har benyttet seks ulike måter for å oppkonsentrere virus fra avløpsvann, hvor to av studiene har brukt to metoder i samme forsøk mens to resterende studier har brukt en metode hver (Ahmed, Angel, et al. 2020; Randazzo, Truchado, et al. 2020; Kumar et al. 2020; Haramoto et al. 2020). Flere av metodene oppgis å ha effekt og man klarte å få en oppkonsentrering av virus, men det etterlyses flere studier som sammenligner effekten av ulike metoder (Sherchan et al. 2020; Kumar et al. 2020).

Flere av studiene har brukt samme mål-gen (N1, N2 og N3) for å detektere SARS-CoV-2 i avløpsvann ved RT-qPCR-metoden (Medema, Heijnen, et al. 2020; Randazzo, Truchado, et al. 2020; Sherchan et al. 2020; Nemudryi et al. 2020; Gonzalez et al. 2020; Randazzo, Cuevas, et al. 2020). Flere av studiene oppgir at de klarte å påvise SARS-CoV-2 på ett eller flere av mål-genene. N-genet sammen med E-genet (E_sarbeco) rapporteres for å være sensitiv i kvantifisering av SARS-CoV-2 i avløpsvann (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2020). En artikkel påpekte at konsentrasjonen av SARS-CoV-2 RNA som ble detektert i avløpsvann varierte mye mellom ulike studier. Årsaken til dette kan være grad av sykdom i et området, benyttet metode for deteksjon av viralt RNA som blant annet omfatter oppkonsentrering, RNA-ekstrahering og valg av RT-qPCR mål-gener (Sherchan et al. 2020).

Forhold i miljøet som kan påvirke deteksjon av SARS-CoV-2 i avløpsvann

Flere variabler i miljøet kan påvirke deteksjon av SARS-CoV-2 i avløpsvann. Temperatur anses som en viktig faktor som kan påvirke hvor raskt genmaterialet RNA av SARS-CoV-2 degraderes i vann (Hart and Halden 2020; Sherchan et al.

2020; Harries et al. 2020; Randazzo, Truchado, et al. 2020). Temperatur og sesongvariasjon kan ha innvirkning på mengde påvist SARS-CoV-2 i avløpsvann (Hart and Halden 2020). Foruten temperatur, oppgis lav pH, mengden av organiske partikler, mengden regnvann og hydraulisk retensjonstid å kunne ha innvirkning på SARS-CoV-2 deteksjon i avløpsvann (Harries et al. 2020; Randazzo, Truchado, et al. 2020; Miyani et al. 2020).

Metodens sensitivitet

Sensitivitet til metoden som overvåkingssystem for å oppdage kliniske tilfeller ble vurdert i flere studier. Hart et al. oppga at ett sykt individ i teorien kan detekteres blant 100 til 2 000 000 friske individer (Hart and Halden 2020). Mens et annet studie så på sensitivitet ved å sammenligne resultat fra antall positive prøver i avløpsvann med antall bekreftede tilfeller, og ved denne tilnærmingen kunne man detektere 50 tilfeller blant 100 000 innbyggere i et området med tørt vær (Westhaus et al. 2021). Metoden er imidlertid ikke optimalisert med hensyn til sensitivitet eller spesifisitet for å detektere lavere forekomst av sykdom i en befolkningsgruppe (Westhaus et al. 2021).

Etiske og juridiske vurderinger ved WBE

Ved å ta i bruk WBE som et verktøy i overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann er det poengtert fra flere av de inkluderte studiene at det vil kunne oppstå både etiske og juridiske spørsmål. For eksempel kan det føre til en konflikt ved å se på syke i et område, uten personens samtykke, dersom studiet vil kunne gi innblikk i enkeltpersoners helse (Gable, Ram, and Ram 2020; Harries et al. 2020). Ved lokal testing på konkrete sykehus, sykehjem og lignende, vil dette kunne gi innsyn i personers helse, hvor personopplysningsloven gjelder, og det må gjøres vurdering av hvordan man kan opptre i overenstemmelse med denne loven (Personopplysningsloven 2018). Hvis det innføres tiltak i områder hvor WBE viser høy forekomst av SARS-CoV-2, er det også rapportert at det er viktig å vurdere om WBE er tilstrekkelig for å kunne iverksette slike

restriksjoner/tiltak (Gable, Ram, and Ram 2020). I tillegg, skulle det oppgitte området inneholde en spesifikk gruppe mennesker, kan dette reise spørsmål om diskriminering (Gable, Ram, and Ram 2020).

Denne type overvåking vil også rette fokus på juridiske aspekter. Å innføre strenge tiltak som massekarantene og begrensning i bevegelsesfrihet, vil kreve grundige vurderinger av om WBE kan benyttes som dokumentasjon for innføring av slike tiltak (Gable, Ram, and Ram 2020).

Implementering av WBE for SARS-CoV-2

Flere land ser på muligheten for å implementere overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann. Implementeringen begrunnes blant annet med bruk til å overvåke trender i et større områder (Gonzalez et al. 2020; Medema, Heijnen, et al. 2020), tidlig-varsling av nye smittebølger og utbrudd (Harries et al. 2020; Orive, Lertxundi, and Barceló 2020; Randazzo, Cuevas, et al. 2020), samt som en supplerende testmetode for områder og land med begrenset testkapasitet (Peccia et al. 2020).

Diskusjon

WBE er blitt undersøkt som en overvåkingsmetode i den pågående pandemien. USA, Spania, Italia, Japan, Nederland og Australia har satt i gang forskningsprosjekter for å se på forekomst av SARS-CoV-2 i avløpsvann (Gonzalez et al. 2020; Medema, Heijnen, et al. 2020; Ahmed, Angel, et al. 2020; La Rosa et al. 2020; Haramoto et al. 2020; Randazzo, Truchado, et al. 2020) og har klart å detektere viruset og se en sammenheng mellom data fra prøver i avløpsvann og kliniske data (Medema, Heijnen, et al. 2020; Kumar et al. 2020; Westhaus et al. 2021; Gonzalez et al. 2020; Ahmed, Angel, et al. 2020; Randazzo, Cuevas, et al. 2020). Publiserte studier viser at man har klart å påvise viruset fra avløpsvann flere dager før det er bekreftet klinisk (Randazzo, Truchado, et al. 2020; Medema, Heijnen, et al. 2020; Chavarria-Miró et al. 2020). Basert på disse resultatene er det foreslått at metoden kan benyttes til overvåking av pågående utbrudd

eller til å oppdage nye utbrudd tidlig. Ved gjennomgang av publisert litteratur har vi sett på styrker og svakheter ved metoden som et overvåkingsverktøy for SARS-CoV-2 i avløpsvann.

Utfordringer knyttet til WBE for SARS-CoV-2

Det gjenstår fortsatt en del forskning før WBE kan benyttes som metode for overvåking av SARS-CoV-2. Dette er spesielt knyttet til usikkerheten om hvor mye virus som skiller ut i avføring, samt hvor mange prosent av de som er smittet som skiller ut viruset. En gjennomgang av 13 studier viste at mellom 15-80 % av infiserte personer skiller ut virus i avføring, både syke og asymptomatiske (Foladori et al. 2020), mens en annen artikkel legger frem at dette kan variere mellom 27-89 % (Bivins et al. 2020). Dette har stor innvirkning på hvorvidt metoden kan benyttes for å si noe om antall tilfeller i et bestemt område. Samtidig har studier fastslått at miljøfaktorer som temperatur, pH, regnvann, transporttid samt mengde organisk materiale i avløpsvannet kan påvirke konsentrasjon av SARS-CoV-2 i avløpsvann. Temperatur trekkes frem som en faktor som har stor påvirkning på SARS-CoV-2 i avløpsvann, og vil være viktig ved implementering av WBE. Studie av andre SARS-CoV-2 virus i avløpsvann har vist at viruset forblir intakt opptil 14 dager ved en temperatur på 4 °C, mens ved 20 °C kun i to dager (Wang et al. 2005). Temperatur og de andre overnevnte faktorene vil igjen påvirke mengden som detekteres i en prøve.

Flere studier har sammenlignet hvor stor konsentrasjon av SARS-CoV-2 de har klart å detektere i avløpsvann. Flere av studiene viser til at de har klart å detektere samme konsentrasjoner (10^1 - 10^4 kopier/100 ml) av SARS-CoV-2 mens enkelte andre studier har klart å detektere høyere konsentrasjoner (10^5 - 10^6 kopier/100 ml) (Ahmed, Bertsch, et al. 2020; Sherchan et al. 2020; Randazzo, Truchado, et al. 2020; Gonzalez et al. 2020). Man ser også at mengden av SARS-CoV-2 RNA som detekteres øker med antall syke i et gitt området (Chavarria-Miró et al. 2020). Det er et behov for økt kunnskap rundt

tolkning av analyseresultat og validering av metode for å vite når tiltak bør iverksettes basert på konsentrasjon av virus detektert i avløpsvann. Feil vurdering av analysesvar kan føre til iverksetting av strenge smitteverntiltak på feil grunnlag. CDC (Centers for Disease Control and prevention) oppgir i sine retningslinjer at man på nåværende tidspunkt ikke kan iverksette tiltak basert på WBE av SARS-CoV-2 i avløpsvann grunnet manglende datagrunnlag (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2020).

Prøvetaking er gjort både ved grab- og komposittmetode i de gjennomgåtte studiene. Medema et al. trekker frem at kompositt-metoden er den foretrukne metoden for å dekke variasjoner i avløpsvann og få et mest mulig riktig bilde på konsentrasjon av SARS-CoV-2 i avløpsvann (Medema, Been, et al. 2020; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2020). Det foreligger per nå ikke en standardisert metode for analyse av SARS-CoV-2, noe som er fremhevet som et behov i flere studier. En standardisering av analysemetode er viktig for å kunne oppnå en mer presis oppkonsentrering og kvantifisering av virus i avløpsvann (Medema, Heijnen, et al. 2020; Sherchan et al. 2020; Westhaus et al. 2021) og en mer sensitiv analysemetode for å kunne oppdage lavere konsentrasjoner (Randazzo, Truchado, et al. 2020). I tillegg vil det gjøre det mulig å sammenligne ulike metoder som brukes i dag (Gonzalez et al. 2020; Kumar et al. 2020), for eksempel om hvordan viruset spres i avløpsvann og påvirkes av ulike miljøfaktorer (Haramoto et al. 2020; Miyani et al. 2020; Ahmed, Angel, et al. 2020), samt at ulike forskningsgrupper deler informasjon slik at man sammen kan øke kunnskap og forståelse av SARS-CoV-2 i avløpsvann (Bivins et al. 2020).

Metoden er oppgitt å være kostnadseffektiv, rimeligere og en mer tidsbesparende metode sammenlignet med klinisk testing (Hart and Halden 2020; Randazzo, Cuevas, et al. 2020). Metoden kan overvåke store folkemengder men klarer ikke å spore hvem som er syke eller si noe om sosiale mønstre som har gitt opphav til smitte (Lancaster and Rhodes 2020). Selv ved å ta prøver fra ulike punkter ute på nettet vil det

være resurskrevende å finne frem til enkelt-individer eller grupper som er smittet. På bakgrunn av det, erstatter ikke WBE dagens TISK-strategi med klinisk testing, smittesporing og karantenering, men vil være et supplement for å belyse andre aspekt enn smittesporing ved et eventuelt utbrudd. Stater i Australia har tatt i bruk WBE som en del av overvåkingsstrategien for COVID-19 (Queensland Government 2020). De oppgir at WBE er arbeidskrevende, og involverer flere aktører. I tillegg til prøvetaking og analysering kreves det mye ressurser i kommunikasjon opp mot andre helsesektorer.

Mulige bruksområder av WBE for SARS-CoV-2

Basert på dagens kunnskap om WBE til overvåking av SARS-CoV-2, har det blitt foreslått noen mulige bruksområder.

Det er blitt løftet frem at for land med begrenset testkapasitet, på grunn av høy befolkningstetthet og begrenset tilgang på ressurser, vil WBE kunne bidra til å fokusere tilgjengelig testkapasitet til riktige områder (World Health Organization 2020a). Ved å analysere ute på avløpsnett vil man teoretisk kunne oppdage såkalte «hot-spots» og intensivere eller fokusere på klinisk testing i dette området.

Metoden kan også være et overvåkingsverktøy i områder uten smitte eller hvor smitteraten er lav, for eksempel ved å relativt raskt kunne fange opp endring og iverksette tiltak for å begrense et mulig utbrudd. WHO mener at slik overvåking også bør vurderes på høyrisikobygg som sykehus og sykehjem slik at man tidlig kan oppdage lokal smitte og lettere å finne tilbake til den eller de som er smittet (World Health Organization 2020a). Et slik forsøk er gjort i USA hvor man klarte å spore opp de som var smittet (Betancourt et al. 2020). Men ved en slik type testing vil dette reise etiske og juridiske spørsmål. Man vil få innsikt i personenes helse, uten nødvendigvis å ha fått samtykke. I tillegg må slike data håndteres og publiseres på en god måte, så man unngår stigmatisering, av bestemte områder eller folkegrupper. Det er derfor viktig å ikke bare ta med tekniske aspekter ved bruk av

WBE i avløpsvann. Bruk av selve metoden for å innhente informasjon og videreformidling av denne må således nøye vurderes (Lancaster and Rhodes 2020). I en vurdering av WBE som et verktøy for «early-warning» av utbrudd, må det også påregnes den tid det tar til prøvetaking, transport og analyse av avløpsprøver.

Flere av studiene har detektert SARS-CoV-2 i avløpsvann. Med hensyn til at flere av de gjennomgåtte studiene i denne artikkelen har tatt prøve fra selve renseanlegget, vil det være vanskelig å finne tilbake hvor utbruddet er, spesielt hvis renseanlegget håndterer avløpsvann fra store områder. Enn så lenge tilsier eksisterende kunnskap om WBE at metoden er egnet til å kunne forberede helsesektoren i aktuelt område til å mobilisere til innføring av smitteverntiltak, samt unngå å avvikle smitteverntiltak for tidlig. Her må man, imidlertid, vurdere hvilke nytteverdier metoden har, sammenlignet med andre overvåkingsystemer.

WBE av SARS-CoV-2 anbefales i flere studier tatt i bruk som en støtte til tradisjonelle overvåkingsystemer, da WBE har potensial som et verktøy for å studere trender av sirkulasjon av virus over en lengre periode (Lancaster and Rhodes 2020). WBE kan være en supplerende informasjonskilde når det gjelder å estimere sykdom blant befolkningen i et område. Personer som ikke har kliniske symptomer (asymptomatiske) og de som har svært milde symptomer (Harries et al. 2020; Nemudryi et al. 2020) skiller sannsynligvis også ut virus i avføring og vil dermed bidra til å øke den totale virusmengden i avløpsvannet. Disse vil man i mindre grad kunne fange opp gjennom klinisk testing (med mindre man kjører massescreening som er veldig ressurskrevende).

Muligheter for WBE i Norge

I Norge er det registrert 2500 kommunale avløpsanlegg (Miljødirektoratet 2020), fordelt over hele landet. Utforming av avløpsnett kan være slik at et avløpsrenseanlegg dekker deler av flere kommuner. Norge har god testkapasitet (Helsedirektoratet 2020) og kriteriene for å bli testet er svært brede (Folkehelseinstituttet 2020).

Skulle man innføre en slik type overvåking i Norge bør dette kunne benyttes i kommuner hvor smittetalene er lave eller man ikke har smitte, for raskt å kunne oppdage smitte. For at dette skal være mulig er det flere av de overnevnte kunnskapshullene som bør tettes. I tillegg må forhold som ansvar, rapportering, ressurs- og kostnadsbehov avklares. Det er også nødvendig å gjøre en kartlegging av laboratorier som kan utføre denne analysen, testkapasitet, logistikk og hvor raskt man kan forvente analyse-svar.

Begrensinger med artikkelen

En litteraturgjennomgang gjør det ikke mulig å konkludere med en effekt eller nytteverdi av WBE for SARS-CoV-2, slik som for eksempel en systematisk kunnskapsoppsummering kunne ha gjort med tilstrekkelig tilgang på rapporterte data. Imidlertid bidrar litteraturgjennomgangen til å redegjøre for status på forskningsfeltet ved oppsummering og ved å tilgjengeliggjøre litteratur for WBE som mulig verktøy for overvåking av SARS-CoV-2.

Oppsummering

En krise, slik som pandemien av COVID-19, krever gode verktøy for å begrense smitte i befolkningen. WBE har blitt foreslått som en metode, av flere for å kunne overvåke sirkulasjon og forekomst av SARS-CoV-2 i avløpsvann tilknyttet et område, blant annet fordi det kan påvise asymptomatiske tilfeller og dermed kunne være en tidlig-varsling for kommende utbrudd/bølger. I denne artikkelen har vi sett nærmere på eksisterende kunnskap om overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann og hvilken nytteverdi metoden kan ha. Til tross for rivende utvikling og stor interesse er det per nå flere ubesvarte spørsmål for å kunne vurdere nytteverdien av dette som overvåkingsmetode og bruk i den pågående pandemien. Videre studier bør inkludere sammenligning og standardisering av metoder for deteksjon, faktorer som påvirker SARS-CoV-2 i avløpsvann og tolkning av analyseresultat sammenlignet med trender observert gjennom tradisjonelle overvåkingsssystemer.

Takksgelser

En takk til Astrid Louise Wester og Ernst Kristian Rødland, begge ved Folkehelseinstituttet, for verdifulle innspill i arbeidet med artikkelen.

Referanser

Ahmed, Warish, Nicola Angel, Janette Edson, Kyle Bibby, Aaron Bivins, Jake W. O'Brien, Phil M. Choi, Masaaki Kitajima, Stuart L. Simpson, Jiaying Li, Ben Tschärke, Rory Verhagen, Wendy J. M. Smith, Julian Zaugg, Leanne Dierens, Philip Hugenholtz, Kevin V. Thomas, and Jochen F. Mueller. 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', *Science of The Total Environment*, 728: 138764.

Ahmed, Warish, Paul M Bertsch, Nicola Angel, Kyle Bibby, Aaron Bivins, Leanne Dierens, Janette Edson, John Ehret, Pradip Gyawali, Kerry A Hamilton, Ian Hosegood, Philip Hugenholtz, Guangming Jiang, Masaaki Kitajima, Homa T Sichani, Jiahua Shi, Katja M Shimko, Stuart L Simpson, Wendy J M Smith, Erin M Symonds, Kevin V Thomas, Rory Verhagen, Julian Zaugg, and Jochen F Mueller. 2020. 'Detection of SARS-CoV-2 RNA in commercial passenger aircraft and cruise ship wastewater: a surveillance tool for assessing the presence of COVID-19 infected travellers', *Journal of Travel Medicine*, 27.

Asghar, Humayun, Ousmane M. Diop, Goitom Weldegebriel, Farzana Malik, Sushmitha Shetty, Laila El Bassioni, Adefunke O. Akande, Eman Al Maamoun, Sohail Zaidi, Adekunle J. Adeniji, Cara C. Burns, Jagadish Deshpande, M. Steve Oberste, and Sara A. Lowther. 2014. 'Environmental Surveillance for Polioviruses in the Global Polio Eradication Initiative', *The Journal of Infectious Diseases*, 210: S294-S303.

Berchenko, Yakir, Yossi Manor, Laurence S. Freedman, Ehud Kaliner, Itamar Grotto, Ella Mendelson, and Amit Huppert. 2017. 'Estimation of polio infection prevalence from environmental surveillance data', *Science Translational Medicine*, 9: eaaf6786.

Betancourt, Walter W., Bradley W. Schmitz, Gabriel K. Innes, Kristen M. Pogreba Brown, Sarah M. Prasek, Erika R. Stark, Aidan R. Foster, Ryan S. Sprissler, David T. Harris, Samendra P. Sherchan, Charles P. Gerba, and Ian L. Pepper. 2020. 'Wastewater-based Epidemiology for Averting COVID-19 Outbreaks on The University of Arizona Campus', *medRxiv*: 2020.11.13.20231340.

Bivins, Aaron, Devin North, Arslan Ahmad, Warish Ahmed, Eric Alm, Frederic Been, Prosun Bhattacharya, Lubertus Bijlsma, Alexandria B. Boehm, Joe Brown, Gianluigi Buttiglieri, Vincenza Calabro, Annalaura

- Carducci, Sara Castiglioni, Zeynep Cetecioglu Gurof, Sudip Chakraborty, Federico Costa, Stefano Curcio, Francis L. de los Reyes, Jeseth Delgado Vela, Kata Farkas, Xavier Fernandez-Casi, Charles Gerba, Daniel Gerrity, Rosina Girones, Raul Gonzalez, Eiji Haramoto, Angela Harris, Patricia A. Holden, Md Tahmidul Islam, Davey L. Jones, Barbara Kasprzyk-Hordern, Masaaki Kitajima, Nadine Kotlarz, Manish Kumar, Keisuke Kuroda, Giuseppina La Rosa, Francesca Malpei, Mariana Mautus, Sandra L. McLellan, Gertjan Medema, John Scott Meschke, Jochen Mueller, Ryan J. Newton, David Nilsson, Rachel T. Noble, Alexander van Nuijs, Jordan Peccia, T. Alex Perkins, Amy J. Pickering, Joan Rose, Gloria Sanchez, Adam Smith, Lauren Stadler, Christine Stauber, Kevin Thomas, Tom van der Voorn, Krista Wigginton, Kevin Zhu, and Kyle Bibby. 2020. 'Waste-water-Based Epidemiology: Global Collaborative to Maximize Contributions in the Fight Against COVID-19', *Environmental Science & Technology*, 54: 7754-57.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020. 'National Wastewater Surveillance System (NWSS)'.
- Cevik, Muge, Krutika Kuppalli, Jason Kindrachuk, and Malik Peiris. 2020. 'Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2', *BMJ*, 371: m3862.
- Chavarria-Miró, Gemma, Eduard Anfruns-Estrada, Susana Guix, Miquel Paraira, Belén Galofré, Gloria Sáanchez, Rosa Pintó, and Albert Bosch. 2020. 'Sentinel surveillance of SARS-CoV-2 in wastewater anticipates the occurrence of COVID-19 cases', *medRxiv*: 2020.06.13.20129627.
- Cheung, Ka Shing, Ivan F. N. Hung, Pierre P. Y. Chan, K. C. Lung, Eugene Tso, Raymond Liu, Y. Y. Ng, Man Y. Chu, Tom W. H. Chung, Anthony Raymond Tam, Cyril C. Y. Yip, Kit-Hang Leung, Agnes Yim-Fong Fung, Ricky R. Zhang, Yansheng Lin, Ho Ming Cheng, Anna J. X. Zhang, Kelvin K. W. To, Kwok- H. Chan, Kwok- Y. Yuen, and Wai K. Leung. 2020. 'Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis', *Gastroenterology*, 159: 81-95.
- Choi, Phil M., Ben J. Scharke, Erica Donner, Jake W. O'Brien, Sharon C. Grant, Sarit L. Kaserzon, Rachel Mackie, Elissa O'Malley, Nicholas D. Crosbie, Kevin V. Thomas, and Jochen F. Mueller. 2018. 'Wastewater-based epidemiology biomarkers: Past, present and future', *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 105: 453-69.
- Cohen, Jon, and Kai Kupferschmidt. 2020. 'Countries test tactics in 'war' against COVID-19', *Science*, 367: 1287-88.
- Daughton, C. G. 2001. 'Emerging pollutants, and communicating the science of environmental chemistry and mass spectrometry: Pharmaceuticals in the environment', *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 12: 1067-76.
- Daughton, Christian G. 2020. 'Wastewater surveillance for population-wide Covid-19: The present and future', *Science of The Total Environment*, 736: 139631.
- European Centre for Disease and Control. 2015. 'Data quality monitoring and surveillance system evaluation - A handbook of methods and applications'.
- Foladori, Paola, Francesca Cutrupi, Nicola Segata, Serena Manara, Federica Pinto, Francesca Malpei, Laura Bruni, and Giuseppina La Rosa. 2020. 'SARS-CoV-2 from faeces to wastewater treatment: What do we know? A review', *Science of The Total Environment*, 743: 140444.
- Folkehelseinstituttet. 2020. 'Koronavirus (SARS-CoV-2) - fakta, råd tiltak - Testkriterier'.
- Gable, Lance, Natalie Ram, and Jeffrey L. Ram. 2020. 'Legal and ethical implications of wastewater monitoring of SARS-CoV-2 for COVID-19 surveillance', *Journal of Law and the Biosciences*, 7.
- Gonzalez, Raul, Kyle Curtis, Aaron Bivins, Kyle Bibby, Mark H. Weir, Kathleen Yetka, Hannah Thompson, David Keeling, Jamie Mitchell, and Dana Gonzalez. 2020. 'COVID-19 surveillance in Southeastern Virginia using wastewater-based epidemiology', *Water Research*, 186: 116296.
- Government, Queensland. 2020. 'Wastewater surveillance program results'.
- Haramoto, Eiji, Bikash Malla, Ocean Thakali, and Masaaki Kitajima. 2020. 'First environmental surveillance for the presence of SARS-CoV-2 RNA in wastewater and river water in Japan', *The Science of the total environment*, 737: 140405-05.
- Harries, Anthony D, Selma dar Berger, Srinath Satyanarayana, Pruthi Thekkur, and Ajay M V Kumar. 2020. 'Testing wastewater to detect severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in communities', *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114: 782-83.
- Hart, Olga E., and Rolf U. Halden. 2020. 'Computational analysis of SARS-CoV-2/COVID-19 surveillance by wastewater-based epidemiology locally and globally: Feasibility, economy, opportunities and challenges', *Science of The Total Environment*, 730: 138875.
- Helsedirektoratet. 2020. 'Testkapasitet for Covid-19 sykdom. Status i tjenesten, identifisering av flaskehals og potensialet for økt testkapasitet i fremtiden', Publikasjonsnummer IS-2900.

- Kumar, Manish, Arbind Kumar Patel, Anil V. Shah, Janvi Raval, Neha Rajpara, Madhvi Joshi, and Chaitanya G. Joshi. 2020. 'First proof of the capability of wastewater surveillance for COVID-19 in India through detection of genetic material of SARS-CoV-2', *The Science of the total environment*, 746: 141326-26.
- La Rosa, Giuseppina, Marcello Iaconelli, Pamela Mancini, Giusy Bonanno Ferraro, Carolina Veneri, Lucia Bonadonna, Luca Lucentini, and Elisabetta Suffredini. 2020. 'First detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewaters in Italy', *Science of The Total Environment*, 736: 139652.
- La Rosa, Giuseppina, Pamela Mancini, Giusy Bonanno Ferraro, Carolina Veneri, Marcello Iaconelli, Lucia Bonadonna, Luca Lucentini, and Elisabetta Suffredini. 2021. 'SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring', *The Science of the total environment*, 750: 141711-11.
- Lancaster, Kari, and Tim Rhodes. 2020. 'Wastewater monitoring of SARS-CoV-2: lessons from illicit drug policy', *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5: 641-42.
- Lu, Hongzhou, Charles W. Stratton, and Yi-Wei Tang. 2020. 'Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle', *Journal of Medical Virology*, 92: 401-02.
- Medema, Gertjan, Frederic Been, Leo Heijnen, and Susan Petterson. 2020. 'Implementation of environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus to support public health decisions: Opportunities and challenges', *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 17: 49-71.
- Medema, Gertjan, Leo Heijnen, Goffe Elsinga, Ronald Italiaander, and Anke Brouwer. 2020. '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', *Environmental Science & Technology Letters*, 7: 511-16.
- Miljødirektoratet. 2020. 'Avløpsrensaneanlegg'.
- Miyani, Brijen, Xavier Fonoll, John Norton, Anna Mehrotra, and Irene Xagorarakis. 2020. 'SARS-CoV-2 in Detroit Wastewater', *Journal of Environmental Engineering*, 146: 06020004.
- Nemudryi, Artem, Anna Nemudraia, Tanner Wiegand, Kevin Surya, Murat Buyukyoruk, Calvin Cicha, Karl K. Vanderwood, Royce Wilkinson, and Blake Wiedenheft. 2020. 'Temporal Detection and Phylogenetic Assessment of SARS-CoV-2 in Municipal Wastewater', *Cell Reports Medicine*, 1: 100098.
- Orive, Gorka, Unax Lertxundi, and Damiá Barceló. 2020. 'Do we really need to invoke heroic measures for early SARS-CoV-2 outbreak detection?', *European journal of epidemiology*, 35: 613-14.
- Peccia, Jordan, Alessandro Zulli, Doug E. Brackney, Nathan D. Grubaugh, Edward H. Kaplan, Arnau Casanovas-Massana, Albert I. Ko, Amyn A. Malik, Dennis Wang, Mike Wang, Joshua L. Warren, Daniel M. Weinberger, Wyatt Arnold, and Saad B. Omer. 2020. 'Measurement of SARS-CoV-2 RNA in wastewater tracks community infection dynamics', *Nature Biotechnology*, 38: 1164-67.
- Personopplysningsloven. 2018. 'Lov om behandling av personopplysninger (personopplysningsloven)'.
- Qian, Qun, Lifang Fan, Weicheng Liu, Jin Li, Junqiu Yue, Mingwei Wang, Xianliang Ke, Yan Yin, Quanjiao Chen, and Congqing Jiang. 2020. 'Direct Evidence of Active SARS-CoV-2 Replication in the Intestine', *Clinical Infectious Diseases*.
- Randazzo, Walter, Enric Cuevas, Rafael Sanjuán, Pilar Domingo-Calap, and Gloria Sanchez. 2020. *Metropolitan Wastewater Analysis for COVID-19 Epidemiological Surveillance*.
- Randazzo, Walter, Pilar Truchado, Enric Cuevas-Ferrando, Pedro Simón, Ana Allende, and Gloria Sánchez. 2020. 'SARS-CoV-2 RNA in wastewater anticipated COVID-19 occurrence in a low prevalence area', *Water Research*, 181: 115942.
- Sherchan, Samendra P., Shalina Shahin, Lauren M. Ward, Sarmila Tandukar, Tiong G. Aw, Bradley Schmitz, Warish Ahmed, and Masaaki Kitajima. 2020. 'First detection of SARS-CoV-2 RNA in wastewater in North America: A study in Louisiana, USA', *Science of The Total Environment*, 743: 140621.
- Smith, Donald B., Julius O. Paddy, and Peter Simmonds. 2016. 'The use of human sewage screening for community surveillance of hepatitis E virus in the UK', *Journal of Medical Virology*, 88: 915-18.
- Snyder, Hannah. 2019. 'Literature review as a research methodology: An overview and guidelines', *Journal of Business Research*, 104: 333-39.
- Wang, Xin-Wei, Jin-Song Li, Min Jin, Bei Zhen, Qing-Xin Kong, Nong Song, Wen-Jun Xiao, Jing Yin, Wei Wei, Gui-Jie Wang, Bing-yin Si, Bao-Zhong Guo, Chao Liu, Guo-Rong Ou, Min-Nian Wang, Tong-Yu Fang, Fu-Huan Chao, and Jun-Wen Li. 2005. 'Study on the resistance of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus', *Journal of Virological Methods*, 126: 171-77.

- Westhaus, Sandra, Frank-Andreas Weber, Sabrina Schiwy, Volker Linnemann, Markus Brinkmann, Marek Widera, Carola Greve, Axel Janke, Henner Hollert, Thomas Wintgens, and Sandra Ciesek. 2021. 'Detection of SARS-CoV-2 in raw and treated wastewater in Germany – Suitability for COVID-19 surveillance and potential transmission risks', *Science of The Total Environment*, 751: 141750.
- WHO Regional Office for Europe. 2020. 'Rapid expert consultation on environmental surveillance of SARS-CoV-2 in wastewater: summary report (2020)'.
- WHO. 2020a. 'Status on environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus'.
- WHO. 2020b. 'WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020'. World Health Organization, WHO. 'Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard'.
- WHO. 2006. 'Communicable disease surveillance and response systems - Guide to monitoring and evaluating'.
- WHO. 2020c. 'WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020'.
- Xiao, Fei, Meiwen Tang, Xiaobin Zheng, Ye Liu, Xiaofeng Li, and Hong Shan. 2020. 'Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2', *Gastroenterology*, 158: 1831-33. e3.
- Zhang, JingCheng, SaiBin Wang, and YaDong Xue. 2020. 'Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia', *Journal of Medical Virology*, 92: 680-82.
- Zuccato, Ettore, Chiara Chiabrando, Sara Castiglioni, Davide Calamari, Renzo Bagnati, Silvia Schiarea, and Roberto Fanelli. 2005. 'Cocaine in surface waters: a new evidence-based tool to monitor community drug abuse', *Environmental Health*, 4: 14.