

RAPPORT

2023

Evaluering av Folkehelseinstituttets pilot for overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann

Rapport

Evaluering av Folkehelseinstituttets pilot for overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann

Folkehelseinstituttet, april 2023

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Område for Smittevern
Avdeling for Smittevern og beredskap
April 2023

Tittel: Evaluering av Folkehelseinstituttets pilot for overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann

Forfattere:

Elisabeth Henie Madslie
Ettore Amato
Petter L. Heradstveit
Line Victoria Moen
Petter Langlete
Andreas Rohringer
Jose Baz Lomba
Siri L. Feruglio
Preben Aavitsland
Susanne Hyllestad

Publikasjonstype: Rapport

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

ISBN elektronisk utgave: 978-82-8406-369-0

Emneord (MeSH): Evaluering, overvåking, avløpsvann, SARS-CoV-2, covid-19, beredskap

Sitering: Madslie EH, Amato E, Heradstveit PL, Moen LV, Langlete P, Rohringer A, Baz Lomba J, Feruglio SL, Aavitsland P, Hyllestad S. Evaluering av Folkehelseinstituttets pilot for overvåking av SARS-CoV-2 i avløpsvann. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2023.

Innhold

Innhold	3
Sammendrag	4
Om denne rapporten	5
1 Innledning	6
1.1 Bakgrunn	6
1.2 Formål med evalueringen	7
1.3 Avgrensning	7
2 Metoder	8
2.1 Datakilder	8
2.2 Analyse	9
3 Resultater	10
3.1 Beskrivelse av systemet	10
3.2 Vurdering av kvalitet og ytelse	16
3.3 Utfordringer	26
3.4 Oppsummering kvalitet og ytelse	27
3.5 Begrensninger og forbehold	29
4 Hva sier internasjonal litteratur om avløpsbasert overvåking av SARS-CoV-2?	30
5 Fremtidige bruksområder i Norge	32
6 Konklusjon og anbefalinger	33
7 Referanser	34
8 Vedlegg	36
8.1 Definisjon av ytelsesparametere «attributes»	36

Sammendrag

Avløpsovervåking har fått økende utbredelse under pandemien som et komplementerende verktøy i overvåkingen av covid-19. Denne tilnærmingen har sine styrker i at den er symptom- og testuavhengig («unbiased»), belaster ikke enkeltindivider og er kost-effektiv sammenliknet med massetesting av befolkningen. FHI igangsatte våren 2022 en pilotundersøkelse for å måle nytteverdien av avløpsbasert overvåking. Dette var i en fase av pandemien hvor påliteligheten til de test-baserte, tradisjonelle overvåkingssystemene var lavere enn tidligere i pandemien. Systemet ble etablert i samarbeid med Tromsø, Trondheim, Oslo, Bergen og Ullensaker kommune og dekket et område tilsvarende ca 25-30% av Norges befolkning. Ettersom denne formen for epidemiologisk overvåking var relativt ny i nasjonal sammenheng var det behov for en evaluering av systemet ytelse.

Vi har evaluert systemet med utgangspunkt i retningslinjene til ECDC og formålet med systemet da det ble igangsatt. I tillegg til vurdering av den tekniske ytelsen til systemet har vi innhentet tilbakemeldinger fra ulike kategorier av sluttbrukere, spesielt med tanke på nytteverdi.

Vi fant holdepunkter for at systemet gav 1-2 uker tidligere varsel om inngangen til en ny bølge av epidemien høsten 2022, sammenliknet med de tradisjonelle kliniske overvåkingssystemene. Dette samsvarer godt med rapporter fra internasjonal forskningslitteratur. Systemet ga imidlertid ikke noe tidligere varsel om nedadgående trend, sammenliknet med de kliniske indikatorene. Dette er ikke uventet ettersom smittutskillelse i avføring er funnet å vedvare opp til noen uker og nivået vil trolig akkumulere over tid.

Avløpsovervåking ser ut til å være et godt egnet verktøy til å følge med på fordelingen av kjente virusvarianter/linjer, både på nasjonalt og regionalt nivå. Gjennom piloten observerte vi at systemet gav tidlig, dvs. 1-2 uker før den ordinære variantovervåkingen, indikasjon på endringer i variantbildet.

Systemet var egnet til å følge med på smittetrenden nasjonalt, men vi opplevde noe mer ustabilitet og variasjon lokalt. Generelt vil temporære svingninger medføre økt risiko for falske varsler av endring i trend. En bør derfor være varsom med tolking av enkelt signaler. Økt prøvetakingsfrekvens vil trolig bidra til å redusere problemet, men dette medfører økte kostnader og ressursbruk. Kartlegging av mulige årsaker til variasjon og standardisering av metoder i alle ledd fra prøvetaking til rapportering vil være viktig ved fremtidig bruk av systemet.

Det samlede inntrykket fra brukerne er at systemet har vært nyttig for å vurdere smittesituasjonen. Da det ikke har vært nødvendig å innføre tiltak i pilotperioden, har nytteverdien i så måte ikke vært mulig å evaluere.

Internasjonalt er det stadig flere eksempler på at avløpsovervåking er implementert, eller under utprøving, for overvåking av andre smittsomme sykdommer (f.eks. polio, influensa, apekopper) eller kjemiske stoffer, herunder rusmidler. Denne type applikasjoner kan være verdt å utforske nærmere også i Norge.

Samlet vurderer vi at avløpsovervåkingen er et verdifullt verktøy i overvåkingen av SARS-CoV-2 i Norge. Fremover, og uavhengig av covid-19-situasjonen bør det vurderes å opprettholde infrastrukturen i systemet slik at det raskt kan tas i bruk som et fremtidig beredskapsverktøy i håndteringen av nye helsetrusler.

Om denne rapporten

Overvåking av epidemiens utvikling er en av Folkehelseinstituttets (FHIs) sentrale oppgaver under covid-19-pandemien. Som et ledd i å styrke dette arbeidet, i en fase av pandemien da TISK-strategien var i endring, igangsatte FHI et pilotprosjekt for å teste ut et system for avløpsbasert overvåking av SARS-CoV-2. I denne rapporten beskriver vi dette systemet, drøfter nytte og svakheter og gir anbefalinger for framtidig bruk.

Vi ønsker å rette en stor takk til alle som har bidratt med innspill og tilbakemeldinger i forbindelse med evalueringen. En spesiell takk til ansatte i Bergen, Tromsø, Trondheim, Ullensaker og Oslo kommune, samt VEAS, som har deltatt i pilotprosjektet og bidratt til at prosjektet kunne gjennomføres.

1 Innledning

1.1 Bakgrunn

Avløpsbasert overvåking, som et epidemiologisk verktøy, er en tilnærming som baserer seg på at stoffer som skilles ut gjennom avføring og urin kan måles gjennom laboratorieanalyser av prøver av avløpsvann og dermed gi et øyeblikksbilde på eksponeringer og helsetilstand i befolkningen.

Bruk av avløpsovervåking for å overvåke sykdommer med fekal-oral smittevei strekker seg langt tilbake i tid. Allerede på 1940-tallet er det beskrevet forsøk på kartlegging av forekomst av poliovirus i befolkningen gjennom prøver av avløpsvann (2) og senere ble det implementert i globale utryddelsesprogram for samme sykdom (3). I nyere tid har metoden blitt gjenstand for stadig økende interesse som en effektiv tilnærming til populasjonsbasert kartlegging av kjemiske og biologiske eksponeringer, herunder rusmiddelbruk, legemiddelbruk og antimikrobiell resistens (AMR)(4). Sentrale forutsetninger for bruk av avløpsbasert tilnærming i folkehelsesammenheng er at det aktuelle agenset, eller dets biomarkører i) skilles ut i tilstrekkelig grad i avføring/urin, ii) er stabilt i avløpsvann og iii) at det finnes egnede påvisningsmetoder (5).

Under covid-19-pandemien fikk avløpsbasert overvåking stor internasjonal interesse som et tilleggsverktøy for å overvåke signaler på forekomst og utvikling av smittenivå og virusvarianter i befolkningen (6). Selv om covid-19 hovedsakelig smitter gjennom utskillelse av viruspartikler fra luftveiene, har studier vist at en stor andel av covid-19 smittede personer skiller ut virus gjennom avføring (7, 8). Utskillelse forekommer både hos asymptomatiske, presymptomatiske og symptomatiske, noe som øker relevansen til avløpsbasert overvåking for kartlegging av smitteforekomst (9). Folkehelseinstituttet (FHI) har fulgt nøye med på internasjonal forskning og utvikling innen dette feltet, både gjennom systematiske kunnskapsoppsummeringer og deltakelse i internasjonale nettverk (10-13). Selv om tilnærmingen etter hvert fikk stor internasjonal utbredelse under pandemien, var det usikkerhet knyttet til resultatenes robusthet og konkrete bruksverdi i helsemyndigheters håndtering av pandemien. Denne usikkerheten var en viktig årsak til at man lenge var avventende til å innføre denne type overvåking i Norge, spesielt i den perioden man hadde høy testaktivitet og derav god oversikt over smittesituasjonen gjennom innrapporteringer til Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS).

EU-kommisjonens anbefaling til medlemslandene våren 2021 om å etablere en systematisk overvåking av SARS-CoV-2 og dens varianter i avløpsvann (14) førte til intensiverte diskusjoner om behovet for å sette opp og teste ut et avløpsbasert overvåkingssystem her i Norge. Dette ble ytterligere aktualisert i forbindelse med nedskalering av TISK-tiltakene høst-vintersesongen 2021/2022. PCR-testing på teststasjoner ble i stadig økende grad erstattet med antigen hurtigtester i privat regi, noe som medførte at MSIS-data ble en mindre pålitelig indikator for smittenivå og smittetrend. På tross av økende immunitet i befolkningen var det fremdeles en risiko for nye smittebølger og nye virusvarianter med immunevasive egenskaper. Behovet for god overvåking og beredskap mot covid-19 var derfor fremdeles til stede.

I lys av denne situasjonen, og som et ledd i å styrke den nasjonale overvåkingen av SARS-CoV-2, besluttet FHI i 2022 å igangsette et pilotprosjekt for å utvikle, teste og implementere et avløpsbasert overvåkingssystem for SARS-CoV-2 og dets varianter for å:

- Komplementere og støtte eksisterende nasjonale overvåkingssystemer for SARS-CoV-2 med tanke på tidlig varsling av nye smittebølger og monitorering av smittetrend, samt hurtig påvisning og monitorering av nye bekymringsvarianter (*Variants of Concern*).
- Utforske nytteverdi med tanke på fremtidig beredskap mot andre typer helsetrusler (biologiske, kjemiske).

1.2 Formål med evalueringen

Dette er første gang avløpsbasert overvåking prøves ut av nasjonale helsemyndigheter i Norge som et operativt overvåkingssystem i forbindelse med håndteringen av en epidemi. En grundig evaluering av systemets kvalitet og ytelse er derfor viktig for å identifisere læringspunkter og vurdere potensial for fremtidig bruk.

Denne evalueringen har til hensikt å karakterisere og evaluere piloten for avløpsbasert overvåking av SARS-CoV-2 (heretter kalt «systemet») med tanke på å vurdere:

- Ytelsen til systemet, sett i lys av formålet med systemet.
- Fordeler med, og tilleggsverdi av, systemet sammenliknet med andre eksisterende nasjonale overvåkingssystemer.
- Identifiserte utfordringer og muligheter forbundet med bruk av avløpsovervåking i fremtidig nasjonal beredskap mot nye folkehelseusikkerheter

Resultatene av evalueringen vil danne grunnlag for vurderinger av forbedringspunkter og nytte ved en eventuell videreføring og fremtidig bruk av avløpsbasert overvåking som en nasjonal kapabilitet i beredskapen mot covid-19 og andre helsetrusler.

1.3 Avgrensning

Evalueringen er avgrenset til FHIs nasjonale system for avløpsbasert overvåking under covid-19 pandemien som ble iverksatt våren 2022 og inkluderer ikke lokalt initierte systemer etablert av enkeltkommuner tidligere under pandemien.

Det pågår et arbeid med å gjennomgå erfaringer med FHIs samlede systemer for overvåking av pandemien. En helhetlig og samlet vurdering av overvåkingssystemene vil være nødvendig for å kunne gi råd og anbefalinger om kost-nytte av de ulike systemene i fremtidig overvåking.

2 Metoder

Evalueringen har tatt utgangspunkt i ECDC og CDC sine retningslinjer for evaluering av overvåkingssystemer (15, 16), med tilpasninger. Ettersom retningslinjene ikke nødvendigvis er like godt tilpasset evaluering av et avløpsbasert overvåkingssystem, har vi også søkt internasjonal faglitteratur og konsultert relevante fagmiljøer i Tyskland og Storbritannia. Vi har valgt en deskriptiv tilnærming med bruk av en kombinasjon av kvantitative og kvalitative data.

2.1 Datakilder

Følgende datakilder er benyttet som grunnlag for evalueringen.

2.1.1 Tilbakemeldinger fra brukere av systemet

Spørreskjema ble utarbeidet og sendt ut per e-post i februar 2023 for å innhente tilbakemeldinger fra deltakere i piloten og sluttbrukere av systemet. Spørsmålene ble tilpasset den enkelte sluttbrukerkategori og dekket tema som samarbeid, kommunikasjon, aksept, nytteverdi og fremtidige bruksområder. Vi har også fortløpende innhentet tilbakemeldinger fra deltakere og brukere gjennom prosjektperioden.

2.1.2 Erfaringer fra FHIs prosjektmedarbeidere

Prosjektmedarbeideres kunnskap og erfaring er benyttet som grunnlag for å beskrive systemet og dets tekniske ytelse.

2.1.3 Data og resultater produsert av systemet

Data og resultater produsert av systemet t.o.m. uke 8 (2023) inkluderer deskriptiv informasjon om avløpsanleggene, prøvetakingsmetode, prøvetakingstidspunkt, metadata knyttet til prøvetaking (temperatur, volum, total vanngjennomstrømning), logistikk, analysemetode, analysekvalitet, analysesvar for kvantitativ bestemmelse av SARS-CoV-2, analysesvar for variantscreening og analysesvar for sekvensering.

2.1.4 Internasjonal faglitteratur (vitenskapelig «peer review» og grålitteratur)

For å sammenlikne ytelsen til systemet med beskrivelser i internasjonal forskningslitteratur har vi gjort søk i Web of Science, PubMed og Google scholar ved å bruke en tematisk søkestrategi med termene (SARS-CoV-2 OR covid-19) AND (wastewater) AND (monitoring OR surveillance) AND (sensitivity; specificity; timeliness; acceptability; simplicity, stability; usefulness). Vi har også gjort manuelle søk for å identifisere studier og rapporter som har evaluert tilsvarende systemer.

2.1.5 Data fra FHIs ukesrapporter, Symptometer og Beredt C19

FHIs ukesrapporter, anonymiserte overvåkingsdata fra Symptometer og Beredskapsregisteret for covid-19 (Beredt C19) er benyttet for å sammenlikne resultatene fra avløpsovervåkingen med signalene fra de øvrige indikatorene som FHI benyttet i overvåkingen av covid-19.

2.2 Analyse

Evalueringen er gjennomført som en deskriptiv analyse og har bestått av følgende tre trinn: 1) Beskrivelse av systemet; 2) Identifikasjon av brukere og 3) Analyse av systemets kvalitet og ytelse (sensitivitet, spesifisitet, rettidighet, nytteverdi, representativitet, enkelthet, fleksibilitet, stabilitet og kommunikasjon). For definisjon av de enkelte ytelsesparameterne, se tabell i kapittel 8.1 (vedlegg) og ECDCs håndbok (16).

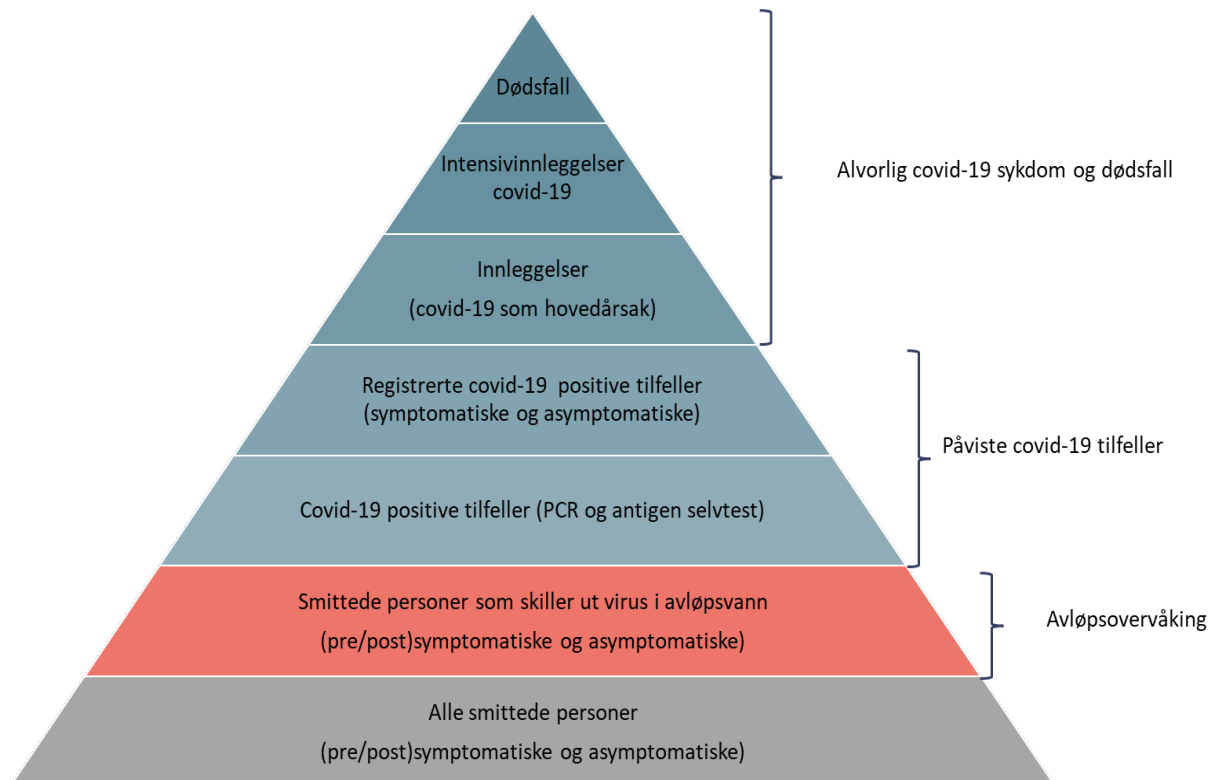
3 Resultater

3.1 Beskrivelse av systemet

3.1.1 Formålet med overvåkingen

Systemet for overvåking av virus i avløpsvann er en form for passiv overvåking, som utfra FHI's overordnede overvåkingsbehov skal gi løpende kunnskap om forekomst av, og nivået for, virussirkulasjon i befolkningen før dette gir seg utslag som kan fanges opp i andre systemet, som symptomer i Symptometer eller infeksjoner i MSIS. Det skal altså være det første signalet på endringer i trend ved at det er på bunnen av overvåkingspyramiden (Figur 1) (1). Avløpsovervåking forventes å ha økt relevans i faser av pandemien hvor det er lav testaktivitet. I tillegg skal systemet kunne benyttes til å fange opp og følge med på nye virusvarianter i omløp.

Systemet skal være enkelt, fleksibelt og lett kunne oppskaleres og nedskaleres avhengig av behov.



Figur 1. Pyramide som viser de ulike nivåene i overvåkingen av covid-19. Øverste nivåer har høy spesifisitet, men lavere sensitivitet. Nederste nivåer har høy sensitivitet, men som regel lavere spesifisitet. Figuren er modifisert fra WHO interim guidance (1)

3.1.2 Involverte systemer og enheter ved FHI

Avløpsovervåkingen ble ledet av Avdeling for Smittevern og beredskap ved FHI og gjennomført i samarbeid med Avdeling for Virologi (variantanalyser). Administrative støtteenheter ble konsultert ved behov i forhold til kontraktsmessige og økonomiske forhold. Overvåkingen var teknisk uavhengig av andre overvåkingssystemer og enheter ved FHI. For å sammenlikne resultater fra avløpsovervåking med kliniske indikatorer ble det imidlertid innhentet aggregerte overvåkingsdata fra andre systemer, herunder Beredskapsregistrert for covid-19 (Beredt C19) og Symptometer. FHI var ansvarlig for all kommunikasjon og koordinering med eksterne aktører.

3.1.3 Involverte systemer og enheter utenfor FHI

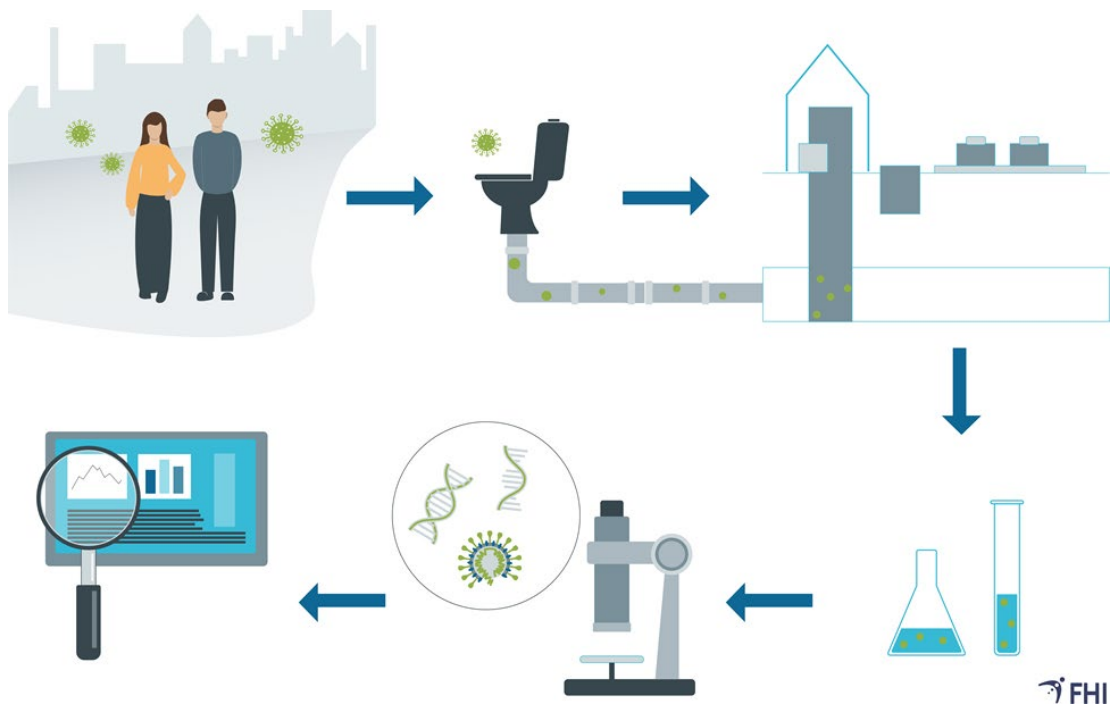
Systemet benyttet eksisterende kommunal infrastruktur for avløpsvannhåndtering. Det ble etablert et nettverk av faste kontaktpersoner for i) avløpsrensaneanleggene i hver kommune, ii) kommunelegene i deltakende kommuner og iii) eksternt laboratorium (Nemko Norlab). Prøvetaking ble foretatt av personell ansatt på avløpsrensaneanleggene med prøvetakingsutstyr og metoder som allerede var implementert for driftskontroll og måling av forurensningsparametere. Det eksterne laboratoriet (Nemko Norlab) hadde ansvar for logistikk av prøver, samt analyser av SARS-CoV-2, inkludert PCR screening av mutasjoner. Ekstraherte nukleinsyrer (TNA) ble sendt fra Nemko Norlab til FHI for sekvensering og kartlegging av virusvarianter i prøven. Kommunelegene i de deltakende kommunene (Tromsø, Trondheim, Bergen, Oslo og Ullensaker) var involvert i resultatdeling og kommunikasjon med media.

3.1.4 Eksternt samarbeid

FHIs prosjektgruppe deltok i internasjonale samarbeidsfora for informasjonsdeling og kunnskapsutvikling på området, herunder som observatør i EU DG JRC EU4S-DEEP (10) og som bidragsyter i WHO's protokoll for vann og helse, der avløpsovervåking er et prioritert område fremover (11). I forbindelse med oppstarten ble det etablert tett dialog med tilsvarende fagmiljø i Danmark (SSI) som allerede hadde opparbeidet erfaring med avløpsovervåking under pandemien.

3.1.5 Systemets oppbygging

Overvåkingen er basert på at smittestoff (virus) skilles ut gjennom urin og avføring fra smittede personer. Smittestoff føres med avløpsrørene til avløpsrensaneanlegget i kommunen. Deretter tas det ut prøver av ubehandlet avløpsvann som sendes til laboratoriet for spesifikk analyse av arvestoffet (RNA) til SARS-CoV-2 og dets varianter. Skjematisk oversikt over avløpsovervåkingen er skissert i Figur 2.



Figur 2. Flytskjema som viser de ulike trinnene i avløpsovervåkingen. Figur: FHI.

Populasjon og prøvetakingssteder

Populasjonen inkluderer alle personer som er tilknyttet avløpsrenseanleggene som er omfattet av systemet. Av ressurs hensyn ble det besluttet å selektere de største avløpsrenseanleggene i de største bykommunene i Norge, samt Tromsø (Figur 3). De første 6 måneder av prøvetakingsperioden (f.o.m. juni- t.o.m. november 2022) ble det regelmessig (1-2 ganger pr uke) tatt ut prøver ved 12 avløpsanlegg, tilhørende Bergen (4), Oslo (2), Trondheim (2), Tromsø (3) og Ullensaker kommuner (1), tilsvarende ca 30% av Norges befolkning. Av budsjett hensyn ble systemet nedskalert desember 2022 fra 12 til 5 avløpsanlegg, som resulterte i en dekningsgrad på ca 25% av Norges befolkning.



Figur 3. Oversikt over kommuner og avløpsrenseanlegg som deltok i pilotprosjektet. Alle prøver ble analysert ved Nemko Norlab sitt laboratorium i Namsos. Sekvensering ble utført ved FHI. Figur: FHI.

Prøvetaking og logistikk

Det ble utarbeidet retningslinjer for prøvetaking som ble distribuert til kontaktpersoner på avløpsanleggene. Det ble tilstrebet å benytte automatisert prøvetakingsutstyr som allerede var i bruk ved avløpsanlegget. Prøvene ble tatt av personell på renseanleggene fra innløpet, dvs. urensset avløpsvann. Det ble tatt ut samleprøve (mengdeproporsjonal blandprøve) av vann som passerte gjennom avløpet over et tidsrom på 24-72t for å sikre at materiale som ble sendt til analyse var så representativt som mulig. Det ble så langt som mulig forsøkt å tilpasse prøvetakingsplanen i henhold til planlagt prøvetaking og drift ved anleggene for å unngå merarbeid. I de fleste tilfeller ble det tatt «mengde-proporsjonale» prøver, men i enkelte tilfeller var dette av ulike grunner ikke gjennomførbart og det ble tatt ut stikkprøver. Prøvene ble sendt nedkjølt i standard prøveflasker (1L) til Nemko Norlab sitt laboratorium i Namsos.

Laboratorieanalyser

Ved laboratoriet i Namsos ble nukleinsyrer rensset fra øvrig prøvemateriale før det ble utført revers transkriptase kvantitativ PCR (RT-qPCR) for spesifikk påvisning og kvantifisering av SARS-CoV-2 RNA i avløpsprøvene. Parallelt ble det benyttet tilsvarende metode for analyse av den fekale indikatoren Pepper mild mottle virus (PMMoV), som er normalt til stede i menneskers avføring og en utbredt kontroll benyttet til normalisering av resultater fra avløpsovervåking (17, 18). Ved å beregne forholdet mellom RNA fra PMMoV og RNA fra SARS-CoV-2 justeres det for variasjon i nedbørmengde og antall mennesker som til enhver tid bruker avløpssystemet i det aktuelle området.

I SARS-CoV-2 positive prøver ble det gjort tilleggsanalyser for å få en foreløpig indikasjon på hvilke virusvarianter som var til stede. Dette ble gjort med PCR ved å «scree» prøven for kjente signatur-mutasjoner i virusvarianter. Ekstraherte virusnukleinsyrer (TNA) ble deretter videresendt nedfrost til FHIs viruslaboratorium for sekvensering og variantanalyse.

Ved FHIs laboratorium ble prøvene fortynnet, PCR-amplifisert og sekvensert med Nanopore-teknologi med en spesifikk metode som retter seg mot ca 1kb av gensekvensen til spike (S)-proteinet.

Rapportering av analysesvar til FHI

Alle analysesvar ble fortløpende rapport til FHI gjennom laboratoriets webløsning for resultatdeling. I tillegg ble kopi av alle analyserapporter sendt til FHI pr e-post.

Statistisk bearbeiding og presentasjon av resultater

Resultatene ble lastet ned i Excel-format og bearbeidet i R før de ble presentert sammen med overvåkingsresultatene fra de kliniske indikatorene. Forholdet mellom konsentrasjonen av genmateriale (genkopier) fra koronavirus (SARS-CoV-2) og PMMoV ble beregnet. Deretter ble resultatene for hvert prøvepunkt vektet etter populasjonsstørrelsen som tilhørte avløpsanlegget i et gjennomsnitt for fylket og landet som helhet. I grafene ble avløpsresultatene presentert sammen med andre sentrale epidemiologiske indikatorer som benyttes i covid-19 overvåkingen slik at man kunne se resultatene i sammenheng og dermed gjøre en samlet vurdering av smittetrenden. Av personvern hensyn ble det kun presentert innleggelsestall på nasjonalt nivå og smittetall på fylkesnivå.

Rapportering

Resultatene ble sammenstilt og presentert i følgende kanaler:

- Ukesrapporter med overordnede resultater som ble publisert på prosjektets nettside (<https://www.fhi.no/hn/statistikk/overvaking-smittsomme-sykdommer-i-avlopsvann/>).
- EU sin digitale plattform for deling av avløpsresultater: EU4S DEEP (<https://wastewater-observatory.jrc.ec.europa.eu/#/dashboards/2>)

- FHIs ukesrapporter om covid-19, influensa og andre luftveisinfeksjoner (<https://www.fhi.no/nyheter/2023/ukerapport-COVID-19-influensa-og-andre-luftveisinfeksjoner-for-uke-52-er-pu/>)
- Ukesrapporter med detaljerte resultater for hvert prøvetakingspunkt sendt ut pr e-post direkte til kommunelegene og kontaktpersoner på avløpsanleggene i de deltakende kommunene.
- Presentasjoner til interne og eksterne statusmøter med sentrale myndigheter.
- Direkte utlevering av resultater på forespørsel fra interne og eksterne fagpersoner, samt media.

3.1.6 Juridiske og etiske aspekter

Prøvetaking av avløpsvann for overvåking av sykdommer i befolkningen er ikke direkte regulert i nasjonalt lovverk. Oktober 2022 ble det foreslått endringer i EU-direktivet for «Urban wastewater treatment» med en ny paragraf (Article 17- Urban wastewater surveillance) som omhandler bruk av avløpsvann i folkehelseøyemed (19). Forslaget, dersom det blir vedtatt, innebærer blant annet at medlemslandene innen 1. januar 2025 må ha etablert en koordinerende struktur (mellom miljø- og helsemyndigheter) for overvåking av folkehelseparametere i avløpsvann. I Norge har Miljødirektoratet ansvar for å følge opp det foreslåtte avløpsdirektivet.

Systemet håndterer ikke helseopplysninger på individnivå og prøver av avløpsvann er å anse som miljøprøver. Likevel kan det ikke utelukkes at analyseresultater i visse tilfeller kan gi en indikasjon på smitte som kan spores til enkeltgrupper av befolkningen, f.eks. dersom det tas prøver av avløp fra institusjoner eller mindre renseanlegg og det i utgangspunktet er lite smitte i befolkningen. Vi valgte derfor å kun inkludere kommunale avløpsrenseanlegg med en tilhørende populasjonsstørrelse på minimum 15 000 personer.

Resultatene ble sammenstilt med, og tolket i relasjon til, indikatorer som benyttes i den øvrige epidemiologiske overvåkingen. Håndtering av registeropplysninger fra kliniske indikatorer (innleggelses, smittetilfeller) ble gjort innen rammene av Beredt C19 og helseberedskapsloven. Det ble kun leverte anonym statistikk fra disse systemene til avløpsovervåkingen.

Det ble innhentet godkjenning fra REK med hjemmel i helseforskningsloven for å kunne publisere resultater fra avløpsovervåkingen i vitenskapelige medisinske tidsskrifter.

3.1.7 Kostnader og ressursbruk

Driftskostnader er relatert til løpende analysekostnader og logistikk utført av eksternt laboratorium og kostnader forbundet med variantanalyser ved FHIs viruslaboratorium. Systemet driftes med bruk av FHIs personellressurser, totalt ca 0,5 årsverk tilknyttet Område for smittevern. Pilotprosjektet ble i 2022 finansiert med covid-19 ekstrabevilgninger. Fra og med januar 2023 ble kostnader dekket av FHIs rammebevilgning. Prøvetaking på avløpsanleggene ble utført av lokalt ansatte personell på frivillig basis. Sammenliknet med individbasert testing er avløpsovervåking en langt mer ressursbesparende tilnærming der formålet er å få oversikt over smittesituasjonen i befolkningen.

3.2 Vurdering av kvalitet og ytelse

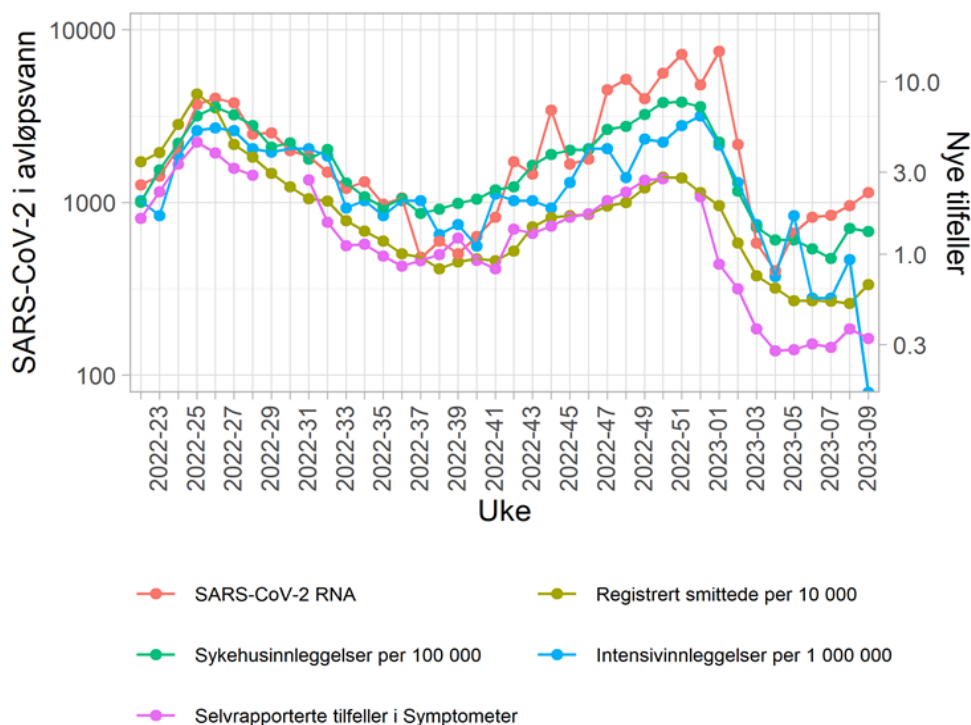
3.2.1 Sensitivitet, spesifisitet og rettidighet

Det er vanskelig å gjennomføre en objektiv statistisk analyse av sensitiviteten, spesifisitet og rettidighet til systemet ettersom vi ikke hadde en referansestandard («gull-standard») for måling av sykdomsprevalens og forekomst av virusvarianter i befolkningen under pilotperioden og derfor ikke har mulighet til skille ut «sanne» signaler fra «falske» signaler. Våre vurderinger er derfor i stor grad subjektive og basert på en sammenlikning med relevante kliniske indikatorer som ble benyttet i FHIs overvåking under pilotperioden.

Andelen nye smittebølger som ble fanget opp av systemet (sensitivitet)

Basert på en samlet vurdering av signaler fra tilgjengelige overvåkingssystemer ble det under pilotperioden (uke 22 2022-uke 8 2023) observert to tydelige smittebølger i landet, den første fra ca. uke 22-uke 38 (2022) og den andre bølgen ble registrert fra ca. uke 40 (2022) til uke 4 (2023). Begge bølgene ble fanget opp av avløpsovervåkingssystemet, noe som indikerer at systemet har like god sensitivitet som de andre systemene (Figur 4). Vårt hovedinntrykk er derfor at systemet fanget opp smittebølger og hovedtrender i like stor grad som de øvrige indikatorene.

Systemet fanget opp smittebølger og trend i like stor grad som de øvrige indikatorene.



Figur 4. Ukentlig nivå av SARS-CoV-2 RNA i avløpsvann i Norge (rød linje), sammenlignet med kliniske indikatorer for smittenivå i befolkningen. Konsentrasjonen av SARS-CoV-2 RNA er normalisert ift mengden avføring (PMMoV) og vektet ift populasjonsstørrelse pr prøvetakssted. Datakilder: Beredt C19 med data fra NoPaR (innleggelser med covid-19 som hovedårsak), MSIS (registrert smittede) og NIR (intensivinnleggelser), samt Symptometer (selvrapportert tilfeller) og avløpsovervåkingen (SARS-CoV-2 RNA i avløpsvann). Dato for uttrekk: 10.03.2023. Kilde: FHI.

Evnen til å unngå å gi falske varsler om nye smittebølger (spesifisitet)

Sammenliknet med de kliniske indikatorene, som ligger på høyere trinn i overvåkingspyramiden, observerte vi at systemet periodevis gav signaler på temporære svingninger som ikke ble fanget opp av de kliniske indikatorene. Dette kan skyldes mange ulike faktorer som vi ikke har hatt anledning til å undersøke nærmere i denne evalueringen. Tilfeldige svingninger kan gjøre det vanskelig å tolke hvorvidt en økning fra uke til uke representerer inngangen på en ny bølge eller hvorvidt det kun er en tilfeldig variasjon i målingene. Det er derfor viktig å være varsom med tolking av enkeltresultater fra avløpsovervåkingssystemet. Hyppigere prøvetakingsfrekvens, eller uttak av flere parprøver innenfor samme prøvetakingsperiode, vil trolig kunne bidra til å redusere tilfeldig variasjon.

Temporære svingninger medfører økt risiko for falske varsler om nye smittebølger.

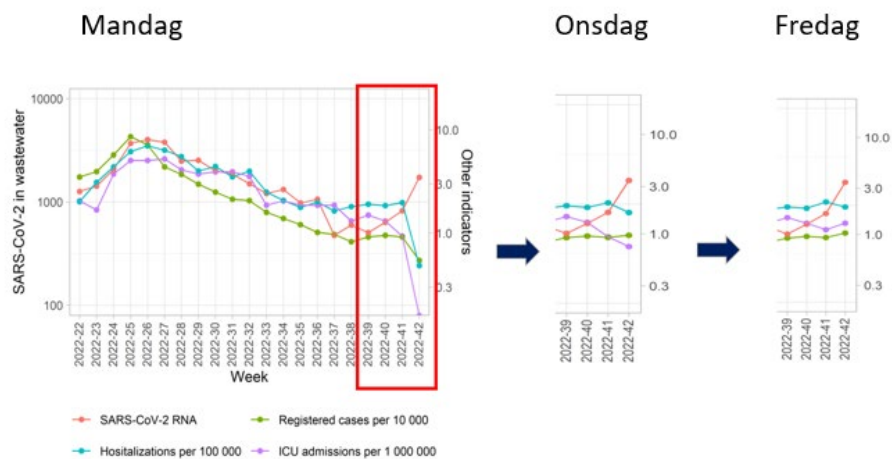
Rettidighet for igangsettelse av piloten

Samtlige brukere på kommunenivå rapporterte at de ville hatt nytte av systemet dersom det hadde kommet i gang tidligere i pandemien. Flere listet opp eksempler på hvordan systemet ville ha blitt brukt aktivt dersom det hadde vært på plass i tidligere faser av pandemien.

Rettidighet for datainnsamling og rapportering

Vi benyttet prøvetakingsdato som utgangspunkt for ukentlig rapportering av resultater fra avløpsovervåkingen. I henhold til prøvetakingsregimet som ble benyttet under piloten ble det tatt ut prøver én til to ganger pr uke (mandager og onsdager/torsdager). De fleste resultater var ferdig analysert og rapportert til FHI to dager etter prøvetaking. Prøver tatt ut torsdager var av logistiske årsaker ikke ferdig analysert og komplette før tirsdag den påfølgende uken, men dette hadde liten betydning på totalresultatet. Vi har sammenliknet komplettheten av dataene i en tilfeldig uke (uke 43) høsten 2022 (Figur 5).

De kliniske dataene tok noe lenger tid (inntil én uke) å oppdatere/komplementere sammenliknet med avløpsdataene, noe som innebar at vi kunne levere resultater fra avløpssystemet et par dager raskere enn fra de andre systemene. Vi valgte etter hvert å synkronisere publisering av avløpsovervåkingens ukesrapporter med tidspunktet for publisering av FHIs overordnede ukesrapporter for covid-19, influensa og andre luftveisinfeksjoner (torsdager).



Figur 5. Rettidighet for rapportering. Overvåkingsresultater oppdatert henholdsvis mandag (til venstre), onsdag (midten) og fredag (til høyre) i rapporteringsuke 43. Rød linje representerer avløpsbasert overvåking, mens øvrige linjer representerer kliniske overvåkingsystemer. Kilde: FHI.

Evnen til tidlig varsling av nye smittebølger og endring i trend (rettidighet)

Piloten kom i gang på et tidspunkt hvor en ny bølge allerede var i startfasen (uke 22/2022). Det var derfor ikke mulig å vurdere hvorvidt systemet ville varslet denne bølgen tidligere enn øvrige indikatorer. Systemet viste god korrelasjon med de andre indikatorene i forbindelse med denne bølgen, men ga et noe senere signal om nedadgående trend sammenliknet med registrert smittede i MSIS.

Under høsten 2022 observerte vi opptakten til enda en ny bølge. I FHIs ukesrapport for uke 37 og 38 (publisert 28.september 2022) ble det overordnet rapportert om «svakt synkende eller flat trend», mens avløpsovervåkingen (systemet) meldte om «svak oppgang». I den påfølgende ukesrapporten for uke 39 og 40 (publisert 12.oktober) ble det overordnet rapportert om «stabil» smittespredning, mens avløpsovervåkingen (systemet) meldte om «tendens til oppgang». I dette tilfellet gav systemet et ca 2 uker tidligere varsel om ny smittebølge enn de andre indikatorene som FHI benyttet for å vurdere smittespredningen.

Systemet gav ca 2 uker tidligere varsel om ny smittebølge høsten 2022 sammenliknet med de andre indikatorene.

Evnen til å fange opp og følge med på nye virusvarianter

Ukentlig PCR-screening av samleprøver fra hver kommune ble gjennomført av Nemko Norlab for få en indikasjon på endringer i tilstedeværelse av signaturmutasjoner fra kjente bekymringsvarianter. Denne analysen gir et «ja/nei»-svar, er rask å gjennomføre og kan gi en viss indikasjon på hvilke varianter som er til stede, men er uegnet til å bestemme eksakt hvilke varianter som er til stede og deres relative forekomst. Resultatet kan gi et forvarsel om endringer i forekomst av visse mutasjoner, gitt at disse er kjente og inkludert i analysen. Basert på disse resultatene kunne vi blant annet observere at signaler fra mutasjoner typiske for BA.2-varianter forsvant i uke 28 og var fraværende helt til uke 42. Dette sammenfalt med signalene fra den kliniske variantovervåkingen. Resultatene fra PCR-screeningen ble rapportert ukentlig for å vurdere tegn til endringer, men det var ikke mulig å benytte disse resultatene til å gi et entydig svar på hvilke varianter som var til stede eller i endring.

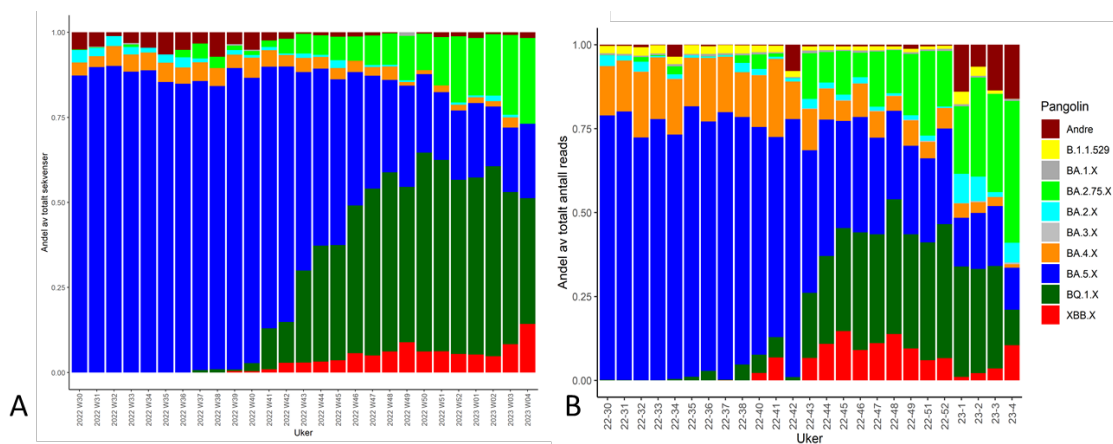
Metodeutvikling knyttet til sekvensering av avløpsprøver viste seg å være noe mer ressurskrevende enn først antatt. Sekvenseringsresultater ble første gang inkludert i rapporten for uke 47 (publisert 30.november 2022). Fra og med uke 5 (2023) kunne vi presentere grafer som illustrerte relativ forekomst mellom de ulike variantene.

Variantklassifiseringen av sekvenser i avløpsprøvene er generelt sett av lavere kvalitet og har lavere presisjon enn for kliniske prøver. Dette skyldes i hovedsak at sekvenseringen av avløpsprøvene dekker en mye lavere andel av virus-genomet enn i de kliniske prøvene og at RNA i avløpsvann er mer utsatt for degradering. Likevel observerte vi at det var relativt godt samsvar mellom variant-bildet vi fikk fra avløpssystemet sammenliknet med den kliniske overvåkingen, både på nasjonalt (Figur 6) og regionalt (Figur 7) nivå. Erfaringer så langt tyder på at signaler fra avløpsvann kan gi et forvarsel (ca 1-2 uker) om økende dominans av nye varianter.

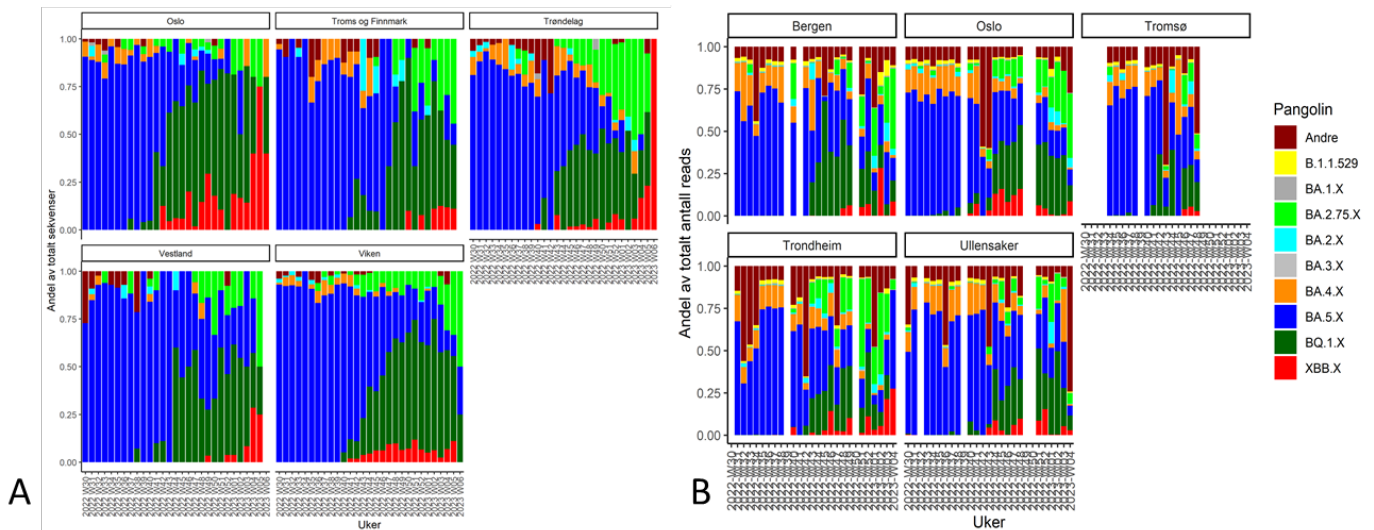
Påvisning av ukjente eller helt nye varianter vil være teknisk krevende ettersom identifisering er avhengig av at det foreligger en kjent referansesekvens samt at den nye varianten må være til stede i tilstrekkelig mengder til å bli fanget opp av systemet. Hvor mange smittebærere med ny variant som skal til for å fanges opp av systemet er foreløpig uklart. Dette er trolig noe som påvirkes av en rekke faktorer slik som variantens affinitet til mage/tarm, utskillingsgrad gjennom avføring og laboratorietekniske forhold. Ettersom rapporteringen av sekvenseringsssvar kom i gang på et sent tidspunkt i piloten har vi ikke eksempler på at systemet gav tidligere varsel om introduksjon av nye varianter enn det som ble rapportert fra den ordinære kliniske variantovervåkingen. Vi har imidlertid undersøkt retrospektivt hvorvidt vi har holdepunkter for at systemet *kunne* ha varslet om nye varianter tidligere enn den kliniske overvåkingen, dersom det hadde kommet på plass tidligere. Et eksempel på dette er påvisningen av en BQ.1X-variant i avløpsprøvene i uke 34 i Oslo. Dette signalet ble først fanget opp i uke 37 i den kliniske overvåkingen. Tilsvarende observerte vi det første signalet på XBB.X-varianter i avløpsprøver i Oslo og Trondheim i uke 40, omtrent samtidig med det første signalet fra kliniske prøver.

Gardermoen (flyplass)-området ble inkludert for å tidlig kunne fange opp signaler på nye varianter introdusert med tilreisende fra utlandet. Vi har ikke grunnlag for å si at variantbildet fra Gardermoen-området skilte seg vesentlig fra de andre områdene som ble undersøkt eller at nye varianter ble fanget opp tidligere her enn fra de øvrige områdene. Se for øvrig avsnitt 3.2.3 angående representativitet med tanke på prøver fra Gardermoen.

Systemet kan brukes til å følge med på «det store bildet» av hvilke varianter som er i omløp og kan gi et tidlig (1-2 uker) forvarsel om økende dominans av nye varianter. Metoden har ikke like høy spesifisitet som den kliniske variantovervåkingen. Påvisning av ukjente eller nye varianter vil være teknisk krevende.



Figur 6. Andelen sekvenser som er klassifisert til ulike omikron-varianter i kliniske prøver (A) og avløpsprøver (B) på nasjonalt nivå i Norge. Kilde: FHI.



Figur 7. Andelen sekvenser som er klassifisert til ulike omikron-varianter på regionalt nivå i henholdsvis kliniske prøver (A) og avløpsprøver (B). Kilde: FHI.

3.2.2 Nytteverdi- brukernes syn

Vi har spurt ulike brukergrupper om hva de mener om nytteverdien av avløpsovervåkingen. Det samlede inntrykket er at systemet har vært til nytte for brukerne for å følge med på smittesituasjonen, både nasjonalt og i deres egen kommune. Tre av fem kommuner rapporterte at resultatene har blitt benyttet til konkrete vurderinger eller tiltak, én av fem antydte at resultatene kunne fått større betydning dersom systemet kom i gang tidligere under pandemien og den siste mente at det kunne bli aktuelt å bruke dette i en vurdering av tiltak dersom situasjonen hadde endret seg i negativ retning. Under følger et utdrag av deres tilbakemeldinger.

Helsedirektoratet (Hdir)

- «I den situasjonen vi er nå med mindre testing for SARS-CoV-2 ved symptomer enn tidligere i pandemien, er det nødvendig med andre overvåkningsmuligheter. Avløpsovervåkingen har i den situasjonen vært nyttig sammen med andre indikatorer»

Folkehelseinstituttet (FHI)

- «Resultatene har blitt benyttet som én av flere indikatorer for å vurdere smittesituasjonen nasjonalt. Det har vært nyttig i en fase av pandemien hvor testaktiviteten, og derav ytelsen til de tradisjonelle overvåkingssystemene våre, har vært vesentlig lavere enn tidligere i pandemien. Signaler fra avløpsovervåkingssystemet har variert en del fra uke til uke, noe som øker risiko for feilvurdering av trend. Fremover blir det viktig å forsøke å identifisere kilder til

variasjon og tiltak for at disse kan minimeres, samt etablere standardiserte kriterier for vurdering av trend.»

Lokale helsemyndigheter- deltakere i prosjektet

- Kommune 1: «Det har vært nyttig for å kunne ha oversikt over smittesituasjonen lokalt og nasjonalt. Dette er en viktig kilde til oversikt over smittesituasjonen etter at sykdomspulsen ikke lenger gir informasjon på kommunenivå.»
- Kommune 2: «XXX kommune har brukt denne overvåkingen aktivt til å fylle ut annen statistikk fra FHI og XXX kommune sin egen statistikk fra hele TISK+V, for å gi en best mulig total oversikt over situasjonen. Informasjonen er også brukt som en veldig viktig del av vår vurdering av smitteverntiltak i XXX. Et viktig premiss er at virusforekomst må vurderes opp mot hvilken belastning den gir på helsetjenesten både i kommunen og på sykehus».
- Kommune 3: «Benyttet til å ha oversikt over smittetilstanden i kommunen som et tillegg til annen informasjon.. spesielt nyttig med tall fra avløpsovervåkingen for egen kommune, til bruk i rapportering av smittestatus for covid-19»
- Kommune 4: «Vurderer hele tiden smittesituasjonen ved hjelp av dette og sammenfatter dette med moduleringsene til FHI og rapportene fra XXX»
- Kommune 5: «Denne analyseringen skjedde i en fase av pandemien der kommunene i liten grad gjennomførte tiltak. Dermed fikk den ikke så stor betydning annet enn å være til orientering».

3.2.3 Representativitet

Hovedformålet med piloten var å teste ut systemet med tanke på den nasjonale overvåkingen. Vi ønsket at resultatene i størst mulig grad skulle være representative for smittesituasjonen nasjonalt, samtidig som vi måtte holde oss innenfor de ressursmessige rammene av prosjektet. Utvalget av 12 avløpsrenseanlegg som ble inkludert i pilotens første fase (juni-desember 2022) dekker ca 30% av Norges befolkning. Disse anleggene tilhører de største bykommunene i landet (Oslo, Bergen og Trondheim), samt Tromsø og flyplassområdet rundt Gardermoen (Ullensaker). I samtlige inkluderte byer var det flere (to til seks) rensesanlegg tilknyttet kommunen. Vi valgte å ekskludere de minste anleggene i hver kommune.

Endringer i skaleringen av pilotundersøkelsen påvirket representativiteten underveis. Fra og med 1. desember ble antall prøvetakingspunkter redusert fra 12 til 5. Beregninger med henholdsvis 12 og 5 prøvetakingspunkter indikerer at trendlinjen i liten grad endret seg (Figur 8). Vi har også undersøkt hvordan trendlinjen vil påvirkes dersom man nedskalerer ytterligere og kun inkluderer Oslo-området og Gardermoen (ca 22% dekningsgrad). Våre beregninger viser at trendlinjen i liten grad vil endre seg, men man vil naturligvis miste den geografiske representativiteten fra andre landsdeler enn østlandsområdet og det relative avviket fra opprinnelig trendkurve basert på 12 punkter vil øke fra 29% for 5 punkter til 38% for 3 punkter.

Selv om hovedformålet var å teste ut systemet på nasjonalt nivå valgte vi også å presentere resultater på lokalt nivå slik at de deltakende kommunene kunne teste ut

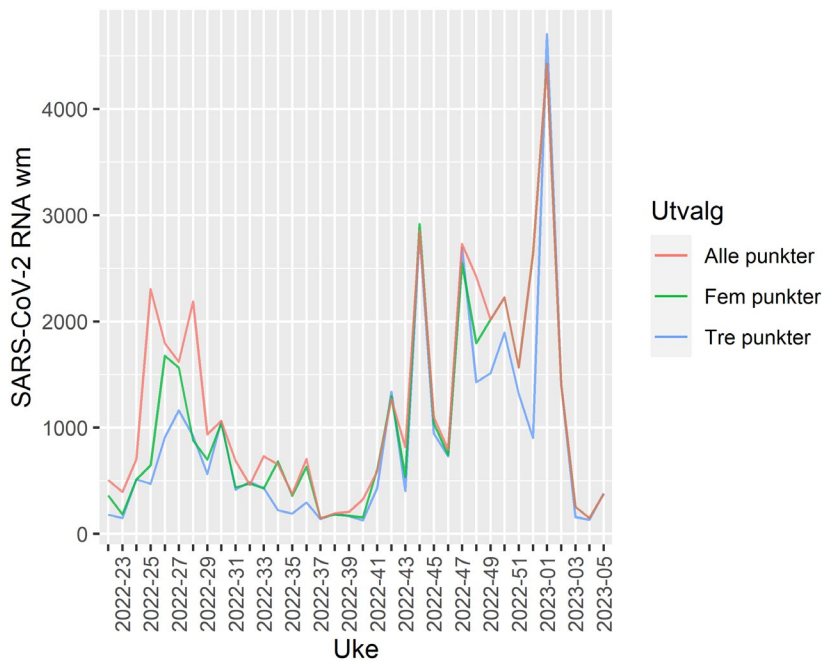
nytteverdien lokalt. En utfordring var at dekningsområdet til avløpsanleggene ikke samsvarer med kommune- eller fylkesgrensene. Et eksempel på dette er de to renseanleggene tilknyttet Oslo kommune. Anleggene drenerer henholdsvis de vestlige bydelene i Oslo (VEAS Slemmestad) og de østlige bydelene (Bekkelaget), men tar også imot avløpsvann fra deler av nabokommunene Asker, Bærum, Nesodden, Nittedal og Follo. Manglende sammenfall i geografisk utstrekning skapte først og fremst utfordringer når vi sammenliknet avløpsresultater mot kliniske indikatorer på lokalt/fylkesnivå. Mobilitet og turisme er andre faktorer som kan påvirke representativiteten. Dette innebærer at de som benytter avløpssystemet i en kommune ikke nødvendigvis er bosatte i den samme kommunen, noe som trolig gjør seg spesielt gjeldende i Oslo-området, med en høy andel dagpendlere fra nærliggende kommuner.

Gardermoen-området (Ullensaker kommune) ble inkludert for å dekke et såkalt «hot-spot»-område med stor andel tilreisende fra utlandet. Renseanlegget tilknyttet Gardermoen dekker imidlertid langt mer enn selve flyplassområdet og det er også usikkert i hvor stor grad reisende passasjerer benytter seg av toalettfasilitetene på Gardermoen før de reiser videre. Prøvetaking av septiktanker fra fly eller fra avløpsvann som kun er tilknyttet flyplassen er forsøkt i andre land og ville trolig vært mer representativt for å dekke innreisende (20, 21). En slik tilnærming var imidlertid utenfor rammene av prosjektet. Det vil også være tekniske og logistiske utfordringer med å ta prøver fra flyenes septiktanker og måle virusmengder i disse prøvene.

En annen faktor som påvirket representativiteten er at populasjonen tilhørende renseanleggene i varierende grad var dekkende for populasjonen på fylkesnivå, som vi benyttet som sammenlikningsgrunnlag for smitte. Av personvern hensyn hentet vi ikke ut tall på kommunenivå. Problemstillingen gjør seg spesielt gjeldende i Gardermoen-området, hvor populasjonen tilhørende renseanlegget utgjorde kun en liten andel (~2,3%) av populasjonen i Viken fylke, slik at sammenlikningen med smittetall på fylkesnivå blir lite representativ (Tabell 1).

På tross av disse usikkerhetsfaktorene observerte vi stor grad av samsvar mellom trendkurvene for avløpsovervåkingen og smittetall på fylkesnivå (Figur 9).

Det er viktig å bemerke at avløpsovervåkingen er uavhengig og upåvirket av hvorvidt personer responderer på spørreundersøkelser, har symptomer eller oppsøker teststasjon. Vi vurderer derfor at data fra systemet som helhet er mer representativt for smittesituasjonen i populasjonen enn data fra symptombasert selvrapporing og registerbasert overvåking (MSIS). Representativiteten i denne piloten, med tanke på dekningsgrad på nasjonalt nivå, var gitt av budsjetttrammene.

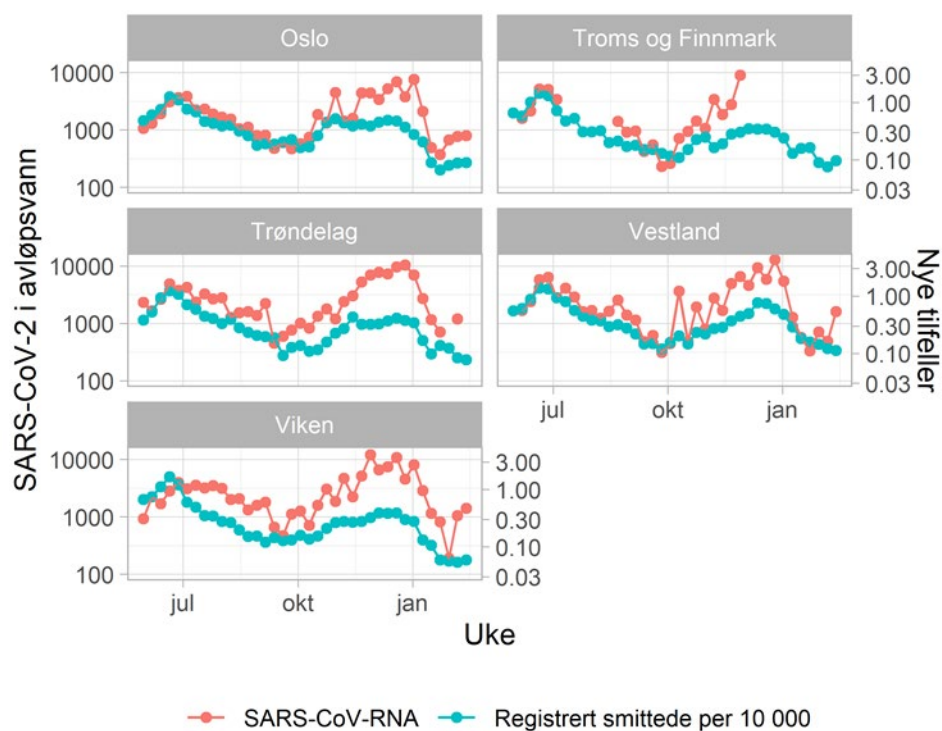


Figur 8. Sammenlikning av gjennomsnitt for i) alle prøvetakingspunkter (12 f.o.m. uke 22 t.o.m. 48, deretter 5 f.o.m. uke 49), ii) utvalg på fem (tilsvarende utvalget som ble inkludert f.o.m uke 49) og utvalg på tre (tenkt scenario med begge prøvetakingspunkter fra Oslo, samt Gardermoen). Rotmiddelkvadratfeil (RMSE) for 5 punkter vs 12 punkter t.o.m. uke 48: 29%. Relativ RMSE for 3 punkter for hele perioden: 38%. Kilde: FHI.

Tabell 1. Dekningsgrad.

Geografisk enhet	Dekningsgrad
Norge	~ 30% (25% f.o.m. 1.desember 2022).
Vestland	~ 13%
Oslo* (fylke)	~ 100%
Troms og Finnmark	~ 37%
Trøndelag	~ 48%
Viken	~ 2,3%

* renseanleggene i Oslo tar også imot vann fra deler av Viken, men dette er ikke hensyntatt i denne sammenlikningen.



Figur 9. Ukentlig konsentrasjon av SARS-CoV-2 RNA i avløpsvann sammenlignet med insidens av registrerte covid-19 tilfeller (MSIS). Antall tilfeller er basert på tall for hele fylket, mens avløpsovervåkingen er kun basert et utvalg av avløpsanleggene i hvert fylke. Kilde: Avløpsovervåkingen og Beredt C19 (FHI).

3.2.4 Enkelthet

Systemets oppbygning og aktører er beskrevet under kapittel 3.1. Systemets er i stor grad uavhengig av andre systemer ved FHI, men forutsetter involvering av eksterne aktører (laboratorium og personell på avløpsrensaneanleggene). Vi vurderer at det kreves en del koordinering å etablere systemet, mens det er relativt enkelt å drifte på nåværende nivå så lenge rutiner og samarbeidsstruktur er etablert. Håndtering av data og bearbeiding av resultater er i stor grad automatisert. Ved en eventuell oppskalering og utvidelse av antall prøvetakingssteder øker kompleksiteten i form av antall aktører (kommuner) som er involvert.

3.2.5 Fleksibilitet

Systemet er fleksibelt i den grad at antall prøvetakingssteder og prøvetakingsfrekvens kan oppskaleres og nedskaleres ved behov. Gjennom piloten fikk vi testet nedskaleringsevnen, som forløp uten større utfordringer. Oppskalering forutsetter at rensaneanleggene og laboratoriet har tilstrekkelig kapasitet. Tilbakemeldinger fra rensaneanleggene tyder på at det kan oppstå kapasitetsmessige utfordringer hos flere dersom det blir behov for oppskalering og at det er viktig at prøvetakingstidspunktene tilpasses driften ved avløpsanleggene. Knapphet på personell, logistikk og tidspres er nevnt som de største mulige utfordringene.

Systemet kan i teorien benyttes til å overvåke andre patogener og flere kommuner uttrykker interesse for dette. Bruk av eksternt laboratorium til dette vil kreve ny anbudskonkurranse.

3.2.6 Aksept

Deltakere i pilotundersøkelsen (både lokale helsemyndigheter og renseanleggene) uttrykker i stor grad vilje til å fortsatt bidra i overvåkingen, under forutsetninger som nevnt over. Én av kommunene har ikke kapasitet til å delta videre.

3.2.7 Stabilitet og reliabilitet

Systemet viste stabilitet i form av å levere regelmessige resultater for vurdering av nasjonal trend. Imidlertid opplevde vi tidvis avvik som gjorde at enkelte resultater på lokalt nivå uteble. I slike tilfeller ble datagrunnlaget på nasjonalt nivå noe redusert. Avvik kunne oppstå av flere grunner og på ulike trinn i systemet. De viktigste årsakene vi har registrert er listet opp under, i tilfeldig rekkefølge:

- Prøvetaking: Manglende kapasitet til å ta prøver, som gjerne resulterte i én prøve per uke istedenfor to. Kapasitetsutfordringer var gjerne knyttet til ferieavvikling og helligdager.
- Logistikk: Forsinkelser og avvik i forbindelse med henting og transport av prøver. Dette ble forbedret ved slutten av pilotperioden etter gjennomgang og endring av rutiner.
- Analyse: Hemming av PCR-reaksjonen, uten at vi har hatt mulighet til å gå nærmere inn på å kartlegge mulige årsaker.

3.2.8 Kommunikasjon

Det ble benyttet ulike kanaler for formidling av resultater fra systemet (pkt 3.1.5).

Tilbakemeldinger fra brukere tyder på at frekvensen for rapportering var tilfredsstillende. Direkte tilsendte resultatrapporter var den foretrukne kanalen for tilgang til resultater, heller enn gjennom FHIs ukesrapporter. Samtlige rapporterte at resultatene var forståelige og innholdet tilstrekkelig for deres behov. Enkelte ønsket utvidelse av informasjonen om virusvarianter. I tillegg ble det foreslått å inkludere en indikator på belastning av primærhelsetjenesten, sammen med innleggelsestallene.

3.3 Utfordringer

3.3.1 Manglende referanseverdier

En utfordring med systemet var at overvåkingen ikke kom i gang tidnok til å dekke en periode hvor det var høy testaktivitet i samfunnet. Dette gjorde at vi manglet referanseverdier (min-maks) som kunne vært til støtte for å kalibrere målte RNA-verdier i avløpsvann mot «faktisk» smittetrykk i befolkningen.

3.3.2 Usikker budsjettsituasjon

Manglende ekstern finansering og økende usikkerhet rundt budsjettsituasjonen til FHI gjorde at omfanget av prosjektet ble nedskalert før oppstart og ytterligere nedskalert i

desember 2022. Dette medførte blant annet at det ble vanskelig å ivareta god geografisk representativitet.

3.3.3 Logistikk

Hurtig frakt av prøvene fra prøvetakingssted til laboratoriet er en viktig komponent i systemet. Prøvene er temperatursensitive, og forsinkelse kan i verste fall gjøre at prøvemateriale ødelegges. Vi opplevde tidvis avvik i forbindelse med opphenting og transport av prøver, noe som gjorde at enkeltprøver ikke ble analysert.

3.3.4 Inhibering av PCR

Påvisningsmetoden som ble benyttet (RT-qPCR) er sårbar for substanser i prøvemateriale som kan «inhibere» (hemme) PCR-reaksjonen. Dette er velkjent fenomen, spesielt ved analyse av komplekse miljøprøver. Slike substanser kan f.eks. være metallioner eller organisk materiale som av ulike grunner har havnet i avløpsvannet. Vi opplevde flere tilfeller av «inhibering» i prøvene, noe som medførte at analysen ikke kunne gjennomføres.

3.3.5 Sekvensering

Vi opplevde enkelte utfordringer og forsinkelser i arbeidet med metodeutvikling og kvalitetssikring av sekvenseringen av prøvene ved FHI. Dette skyldtes nok dels kapasitetsmessige utfordringer og dels manglende erfaring med analyse og statistisk bearbeiding av denne type komplekse miljøprøver. Rapportering av kvalitetssikrede sekvenseringsvar kom først i gang i januar-februar 2023.

3.4 Oppsummering kvalitet og ytelse

Basert på vurderingene i kapittel 3.1 og 3.2 har vi laget en oversikt som oppsummerer systemets kvalitet og ytelse (Tabell 2). Denne vurderingen er hovedsakelig subjektiv og begrenset av forhold som beskrives i kapittel 3.5, men formålet er å gi en overordnet vurdering av systemets styrker og svakheter, med det grunnlaget som foreligger. Der det er mulig har vi vurdert systemet opp mot andre tilgjengelige indikatorer som er benyttet i overvåkingen.

Tabell 2. Oppsummering av systemets ytelse.

Ytelsesparameter	Kommentar
Sensitivitet- trend	Smittebølger/trend: Systemet har god evne til å fange opp nye smittebølger sammenliknet med kliniske indikatorer (smittetall, innleggelses).
Spesifisitet- trend	Smittebølger/trend: Temporære svingninger («hakkete signaler») medfører høyere risiko for falske positive varsler om endringer i trend, sammenliknet med smittetall, symptomer og innleggelses.
Rettidighet-- oppadgående trend	Systemet gir 1-2 uker tidligere signal på økende trend sammenliknet med kliniske indikatorer
Rettidighet-- nedadgående trend	Systemet gir omtrent tilsvarende eller noe forsinket signal på nedadgående trend sammenliknet med kliniske indikatorer
Rettidighet-- rapportering trend	Det tar ca 2 dager fra prøvetaking til komplette resultater foreligger.
Variantanalyser	Systemet er egnet til å følge med på de vanligste virusvarianter som er i omløp og gir et bilde tilsvarende den ordinære variantovervåkingen og kan gi et tidlig (1-2 uker) forvarsel om økende dominans av nye varianter. Metoden som benyttes til sekvensering av avløpsprøver dekker ikke et like stort område av genomet som metoden som benyttes på kliniske prøver. Dette medfører høyere risiko for feilklassifisering av varianter. Fordelen med avløpsprøvene er at de representerer en mye større andel av befolkningen. Påvisning av nye varianter forutsetter at sekvensen er kjent og et tilstrekkelig antall smittebærere.
Rettidighet-- rapportering varianter	Systemet har like god rettidighet-som den kliniske variantovervåkingen, dvs det er en forsinkelse på 2-4 uker fra prøvetaking til analysesvar foreligger.
Nytteverdi	Det samlede inntrykket er at systemet har vært til nytte for brukerne for å følge med på smittesituasjonen og at det har blitt benyttet aktivt som et vurderingsverktøy. Det har ikke vært aktuelt å innføre tiltak under pilotperioden og nytteverdi i så måte er ikke undersøkt. Systemet har enkelte usikkerheter som bør forbedres før det kan erstatte andre overvåkingskilder.
Representativitet	Representativiteten er høy sammenliknet med kliniske indikatorer og symptombasert, selvrapportert overvåking.
Enkelthet	Systemet er enkelt i drift, benytter seg i stor grad av eksisterende infrastruktur og rapportering er i stor grad automatisert.
Fleksibilitet	Systemet har stor grad av fleksibilitet ved at det kan oppskaleres og nedskaleres ved behov. Det kan også utvides til andre agens, under visse forutsetninger. Prøvetaking bør tilpasses driften ved avløpsanleggene.
Aksept	Deltakerne signaliserer stor grad av aksept. Tilgang på ressurser til prøvetaking lokalt kan være en begrensning på lengre sikt og ved en eventuell økning.
Stabilitet og reliabilitet	Systemet har levert regelmessige resultater på nasjonalt nivå, men det har forekommet avvik som reduserer datagrunnlaget på nasjonalt nivå og stabiliteten på lokalt nivå.
Kommunikasjon	Brukerne rapporterte at resultatene var forståelige og tilstrekkelig for deres behov

3.5 Begrensninger og forbehold

Vurderingen og konklusjonene i denne rapporten er basert på systemets kvalitet og ytelse under den aktuelle tidsperioden (uke 22 2022-uke 8 2023). Endringer i teststrategi vil kunne påvirke systemets ytelse sammenliknet med test-avhengige indikatorer.

Piloten ble gjennomført på et tidspunkt da det var lav testaktivitet i befolkningen og generell mangel på pålitelig informasjon om forekomst av virussirkulasjon i befolkningen. Dette begrenset mulighetene til å vurdere systemets ytelse opp mot en «gullstandard» (f.eks. i form av en prevalensundersøkelse), som nevnt innledningsvis i kapittel 3.2.1 og under utfordringer i kapittel 3.3.1.

Piloten foregikk på et tidspunkt hvor pandemien i stor grad var under kontroll og befolkningsimmuniteten var høy, og det var derfor ikke behov for å gjeninnføre smitteverntiltak. Det er vanskelig å vurdere hvorvidt signaler fra avløpsovervåkingen ville bidratt til å utløse konkrete smitteverntiltak dersom den hadde kommet i gang på et tidligere tidspunkt i pandemien.

Flere av ytelsesparameterne, slik som sensitivitet og spesifisitet, vil være avhengig av en rekke forhold knyttet til de ulike trinnene i overvåkingssystemet. Det er velkjent fra litteraturen at forhold knyttet til f.eks. prøvetaking og laboratorieanalyse kan påvirke sluttresultatet. Vi har ikke hatt mulighet til å gå i detalj på hvordan disse forholdene kan ha påvirket sensitiviteten og spesifisiteten til systemet.

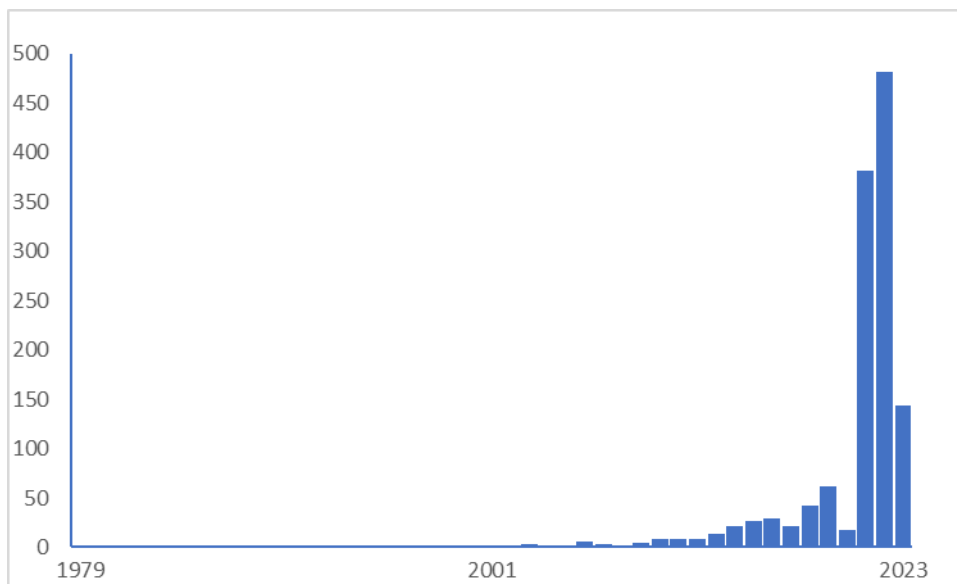
Vi har så langt som mulig forsøkt å sammenlikne ytelsen opp mot andre tilgjengelige indikatorer som ble benyttet under pilotperioden. I mange tilfeller var det ikke mulig å sammenlikne ytelse direkte mot andre systemer da de andre systemene ikke har gjennomgått tilsvarende evaluering. For å få et best mulig sammenlikningsgrunnlag ville den foretrukne metoden være å gjennomføre en samlet evaluering av samtlige overvåkingssystemer som ble benyttet av FHI med samme metodiske tilnærming. Dette vil også være en forutsetning for å kunne gi spesifikke råd om kost-nytte-risiko ved opp/nedskalering av de enkelte systemene.

4 Hva sier internasjonal litteratur om avløpsbasert overvåking av SARS-CoV-2?

Under pandemien har flere land pilotert og implementert avløpsbasert overvåking av SARS-CoV-2 som et supplement til tradisjonell klinisk overvåking og rapporterer regelmessig resultater i nasjonale og internasjonale digitale plattformer slik som EU-DEEP (10) og COVIDPoops19 (22). I tillegg har det også vært en kraftig økning av antall publikasjoner innen «wastewater surveillance» som gjenspeiler stor FoU-aktivitet på området (Figur 10). Et av de sentrale spørsmålene, som har vært gjenstand for diskusjon, er hvorvidt avløpsbasert overvåking har tilstrekkelig kvalitet og ytelse til at resultater kan benyttes som grunnlag for helsemyndighetenes håndtering av pandemien. En utfordring i besvarelsen av dette spørsmålet er at avløpsbasert overvåking er benyttet på ulike måter, med ulike formål og metodisk tilnærming og i ulike faser av pandemien. Dette medfører variasjon i forståelsen og definisjonen av sentrale ytelsesparametere som sensitivitet, spesifisitet og rettidighet. Videre er internasjonale retningslinjer for evaluering av epidemiologiske overvåkingssystemer i stor grad tilpasset tradisjonelle former for epidemiologisk overvåking og i mindre grad avløpsbasert tilnærming (16, 23, 24). Mangel på standardisering av metoder og skreddersydde retningslinjer for evaluering gjør det vanskelig å gjøre en direkte sammenlikning av kvalitet og ytelse på tvers av studier.

Imidlertid viser gjennomgang av internasjonal forskningslitteratur at det er solide holdepunkter for at avløpsbasert overvåking av SARS-CoV-2 er egnet som et tidlig (ca. 1-2 uker før kliniske indikatorer) varslingsystem for påvisning av endringer i smittetrend på populasjonsnivå (12, 13, 25). Det er også rapportert at avløpsbasert overvåking kan gi et tidsriktig og representativt bilde av hvilke varianter som sirkulerer og øker i dominans, forutsatt at sekvensene allerede er kjent og identifisert gjennom klinisk overvåking (26, 27). Denne type informasjon kan benyttes til å forberede helsemyndigheter og helsetjenesten på nye smittebølger og nye klinisk relevante varianter med potensielt immunevasive egenskaper.

Selv om avløpsbasert overvåking virker å få stadig bedre fotfeste internasjonalt, er det i litteraturen pekt på flere begrensninger og forbedringspunkter, herunder: i) manglende harmonisering av metodiske og strategiske tilnærminger gjøre det utfordrende å sammenlikne resultater på tvers av landegrensner, ii) utfordringer knyttet til tolking av resultater og kommunikasjon av usikkerhet, iii) begrensninger i forhold til estimering av prevalens og insidens, iv) tekniske utfordringer ved molekylær analyse av komplekse avløpsvann-prøver, samt v) behov for mer kunnskap om årsaker til variasjon og usikkerhet og strategier for å redusere disse (1, 12, 25, 26, 28). Disse punktene vil være viktige å adressere i fremtidige studier.



Figur 10. Antall treff i PubMed pr år med bruk av søketermen «wastewater surveillance». Dato for søk 15.03.23.

5 Fremtidige bruksområder i Norge

Avløpsovervåkingssystemet, når det først er etablert, kan i prinsippet enkelt utvides til andre patogener, samt kjemiske stoffer som narkotika og legemidler. Dette er godt beskrevet i internasjonal faglitteratur og vi er kjent med at det pågår flere internasjonale initiativ på området (10, 27, 29-31). Viktige forutsetninger er at agenset, eller biomarkører for dette, skilles ut gjennom avføring og at det finnes egnede analytiske metoder. Den teknologiske utviklingen, særlig innen molekylærbiologi og sekvensering, gjør at det utvikles stadig bedre metoder for hurtig påvisning, identifikasjon og karakterisering av patogener og kjemiske stoffer i denne type komplekse miljøprøver. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at metoder som benyttes direkte på spytt, urin eller avføring fra mennesker ikke nødvendigvis er egnet til bruk på avløpsprøver.

Et aktuelt bruksområde, som er foreslått av flere av systemets brukere, er å utvide overvåkingen til å omfatte andre luftveissykdommer, slik at disse kan sees i sammenheng. Dette gjelder særlig influensa og RS-virus, men også andre sesonginfeksjoner (f.eks. virale gastroenteritter). Resultatene kan potensielt benyttes til å få kunnskap om hvordan ulike nivåer av smitte påvirker kapasiteten i helsetjenesten.

Poliovirus er et agens som vi normalt ikke forventer å finne i Norge, men som kan være aktuelle å overvåke gjennom avløpsvann (32, 33). Mye av kunnskapen som er benyttet i overvåkingen av SARS-CoV-2 i avløpsvann er basert på erfaringer fra polio-overvåkingen (27). Funn av polio kan hjelpe myndighetene til å oppdage på et tidlig tidspunkt om viruset er introdusert i Norge.

Analyser av avløpsvann for å overvåke antimikrobiell resistens (AMR) er et annet populært bruksområde som er i rask utvikling (4). I en nylig publisert rapport fra Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) er det faglige grunnlaget for overvåking av AMR av avløpsvann gjennomgått (34). Rapporten peker blant annet på kompleksiteten ved denne type overvåking og behovet for en standardisert tilnærming. Dersom det skal etableres et slikt system i Norge, er det viktig at det integreres som en del av eksisterende overvåkingssystemer på human- og veterinærsiden (Én helse-perspektiv).

Vi kan også se for oss at avløpsovervåkingssystemet kan fungere som et beredskapsverktøy som raskt kan tas frem igjen, og spisses med nye påvisningsmetoder, dersom det skulle dukke opp nye, ukjente helsetrusler i fremtiden. Fordelen med et slikt system, kontra en tradisjonell tilnærming, er at det kan gi en pekepinn på hvorvidt et nytt agens er i omløp og dets geografiske utbredelse, uten at en trenger omfattende individbasert testing i samfunnet og/eller i en situasjon hvor det er begrenset tilgang på kliniske tester.

6 Konklusjon og anbefalinger

- Hovedfunn
 - Systemet fanget opp smittebølger og trend i like stor grad som de øvrige indikatorene.
 - Systemet viste signaler på ny smittebølge 1-2 uker tidligere enn andre tilgjengelige overvåkingssystemer.
 - Systemet viste tidlig, dvs. 1-2 uker før den ordinære variantovervåkingen, indikasjon på endringer i variantbildet.
 - «Støy» og temporære svingninger kan gi utfordringer i tolking av trend-dette medfører risiko for uriktig varsling av ny bølge.
 - Systemet er mindre egnet som tidlig signal på nedadgående trend.
 - Systemet oppleves som et nyttig verktøy av lokale helsemyndigheter for å følge med på smitteutviklingen i en periode hvor testaktivitet er lav.
 - Sammenliknet med individbasert testing er avløpsovervåking en langt mer ressursbesparende tilnærming i situasjoner der formålet er å få oversikt over smittesituasjonen i befolkningen.

- Anbefalinger:
 - Kartlegge årsaker til variasjon og minimere disse om mulig. Dette vil blant annet kunne gjøres ved å utvide antall prøvetakingssteder, intensivere prøvetakingsfrekvens og analyser.
 - Forsøke å standardisere metoder for vurdering av trend og utforske bruk av modellering og maskinlæring for å predikere smittebølger.
 - Vurdere prevalensstudier for å kartlegge samsvar mellom smitteforekomst og nivåer av SARS-CoV-2 RNA i avløpsvann, altså en slags kalibrering.
 - Forbedre metoder for variantovervåking for å øke spesifisitet.
 - Det vurderes som verdifullt å opprettholde systemet fremover med tanke på overvåking av SARS-CoV-2.
 - Uavhengig av covid-19 situasjonen bør det vurderes om det er mulig å opprettholde infrastrukturen i systemet slik at det raskt kan tas i bruk som et fremtidig beredskapsverktøy i håndteringen av nye helsetrusler. Det vil være ressurs- og tidkrevende å etablere systemet på nytt, mens lite kreves for å vedlikeholde systemet på et minimumsnivå.
 - Kartlegge behov for endringer i nasjonalt lovverk. Per nå er ikke prøvetaking av avløpsvann for overvåking av sykdommer direkte regulert i nasjonalt lovverk. Det er foreslått endringer i EUs regelverk på området som vil kunne få implikasjoner for norsk regelverk.
 - Tilrettelegge for at systemet kan utvides til andre agens, med muligheter for bruk av eksternt laboratorium.
 - Delta i internasjonale nettverk og samarbeidsaktiviteter på området.

7 Referanser

1. WHO. Environmental surveillance for SARS-CoV-2 to complement public health surveillance- Interim guidance. 2022.
2. Trask JD, Paul JR. Periodic examination of sewage for the virus of poliomyelitis. *The Journal of Experimental Medicine*. 1942;75(1):1.
3. Asghar H, Diop OM, Weldegebriel G, Malik F, Shetty S, El Bassioni L, et al. Environmental surveillance for polioviruses in the Global Polio Eradication Initiative. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;210(suppl_1):S294-S303.
4. Chau K, Barker L, Budgell EP, Vihta K-D, Sims N, Kasprzyk-Hordern B, et al. Systematic review of wastewater surveillance of antimicrobial resistance in human populations. *Environment International*. 2022;162:107171.
5. Quireyns M, Boogaerts T, Van Wichelen N, Covaci A, van Nuijs AL. State-of-the-art analytical approaches and strategies to assess disposal of drugs for wastewater-based epidemiology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Forensic Science*. 2023;5(1):e1469.
6. Medema G, Been F, Heijnen L, Petterson S. Implementation of environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus to support public health decisions: Opportunities and challenges. *Current Opinion in Environmental Science & Health*. 2020;17:49-71.
7. Foladori P, Cutrupi F, Segata N, Manara S, Pinto F, Malpei F, et al. SARS-CoV-2 from faeces to wastewater treatment: what do we know? A review. *Science of the Total Environment*. 2020;743:140444.
8. Cerrada-Romero C, Berastegui-Cabrera J, Camacho-Martínez P, Goikoetxea-Aguirre J, Pérez-Palacios P, Santibáñez S, et al. Excretion and viability of SARS-CoV-2 in feces and its association with the clinical outcome of COVID-19. *Scientific Reports*. 2022;12(1):7397.
9. Schmitz BW, Innes GK, Prasek SM, Betancourt WQ, Stark ER, Foster AR, et al. Enumerating asymptomatic COVID-19 cases and estimating SARS-CoV-2 fecal shedding rates via wastewater-based epidemiology. *Science of the Total Environment*. 2021;801:149794.
10. EC. EU Sewage Sentinel System for SARS-CoV-2 Digital European Exchange Platform (EU4S-DEEP): European Commission; 2023 [Available from: <https://wastewater-observatory.jrc.ec.europa.eu/>].
11. WHO-Europe. Protocol on Water and Health 2023 [Available from: <https://www.who.int/europe/initiatives/protocol-on-water-and-health>].
12. Hyllestad S, Myrmet M, Lomba JAB, Jordhøy F, Schipper SK, Amato E. Effectiveness of environmental surveillance of SARS-CoV-2 as an early warning system during the first year of the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Journal of Water and Health*. 2022;20(8):1223-42.
13. Baz Lomba J, et al. Environmental wastewater surveillance of SARS-CoV-2: Update of a systematic review and meta-analysis. In prep. 2023.
14. EC. Commission recommendation of 17.3.2021 on a common approach to establish a systematic surveillance of SARS-CoV-2 and its variants in wastewaters in the EU. https://ec.europa.eu/environment/pdf/water/recommendation_covid19_monitoring_wastewaters.pdf; 2021. Report No.: C(2021) 1925.
15. CDC. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm>; Centers for Disease Control and Prevention; 2001.
16. ECDC. Technical document: Data quality monitoring and surveillance system evaluation- A handbook of methods and applications. www.ecdc.europa.eu; European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2014.
17. Isaksson F, Lundy L, Hedström A, Székely AJ, Mohamed N. Evaluating the use of alternative normalization approaches on SARS-CoV-2 concentrations in wastewater: Experiences from two catchments in northern Sweden. *Environments*. 2022;9(3):39.

18. Rosario K, Symonds EM, Sinigalliano C, Stewart J, Breitbart M. Pepper mild mottle virus as an indicator of fecal pollution. *Applied and Environmental Microbiology*. 2009;75(22):7261-7.
19. EC. Proposal for a Directive of the European parliament and of the council concerning urban wastewater treatment (recast) 2022 [Available from: https://environment.ec.europa.eu/publications/proposal-revised-urban-wastewater-treatment-directive_en].
20. Farkas K, Williams R, Alex-Sanders N, Grimsley JM, Pântea I, Wade MJ, et al. Wastewater-based monitoring of SARS-CoV-2 at UK airports and its potential role in international public health surveillance. *PLOS Global Public Health*. 2023;3(1):e0001346.
21. Agrawal S, Orschler L, Tavazzi S, Greither R, Gawlik BM, Lackner S. Genome sequencing of wastewater confirms the arrival of the SARS-CoV-2 omicron variant at Frankfurt airport but limited spread in the City of Frankfurt, Germany, in november 2021. *Microbiology Resource Announcements*. 2022;11(2):e01229-21.
22. Naughton CC, Roman Jr FA, Alvarado AGF, Tariqi AQ, Deeming MA, Kadonsky KF, et al. Show us the data: global COVID-19 wastewater monitoring efforts, equity, and gaps. *FEMS Microbes*. 2023:xtad003.
23. Calba C, Goutard FL, Hoinville L, Hendrikx P, Lindberg A, Saegerman C, et al. Surveillance systems evaluation: a systematic review of the existing approaches. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1-13.
24. Hendrikx P, Gay E, Chazel M, Moutou F, Danan C, Richomme C, et al. OASIS: an assessment tool of epidemiological surveillance systems in animal health and food safety. *Epidemiology & Infection*. 2011;139(10):1486-96.
25. Shah S, Gwee SXW, Ng JQX, Lau N, Koh J, Pang J. Wastewater surveillance to infer COVID-19 transmission: A systematic review. *Science of the Total Environment*. 2022;804:150060.
26. Tiwari A, Adhikari S, Zhang S, Solomon TB, Lipponen A, Islam MA, et al. Tracing COVID-19 Trails in Wastewater: A Systematic Review of SARS-CoV-2 Surveillance with Viral Variants. *Water*. 2023;15(6):1018.
27. Diamond MB, Keshaviah A, Bento AI, Conroy-Ben O, Driver EM, Ensor KB, et al. Wastewater surveillance of pathogens can inform public health responses. *Nature Medicine*. 2022;28(10):1992-5.
28. Fang Z, Roberts AM, Mayer C-D, Frantsuzova A, Potts JM, Cameron GJ, et al. Wastewater monitoring of COVID-19: A perspective from Scotland. *Journal of Water and Health*. 2022;20(12):1688-700.
29. EC. EU4Health programme 2021-2027- vision for a healthier European Union European Commission: European Commission; 2022 [updated 2023. Available from: https://health.ec.europa.eu/funding/eu4health-programme-2021-2027-vision-healthier-european-union_en].
30. WHO. Protocol on Water and Health: World Health Organization; 2023 [Available from: <https://www.who.int/europe/initiatives/protocol-on-water-and-health>].
31. Sims N, Kasprzyk-Hordern B. Future perspectives of wastewater-based epidemiology: Monitoring infectious disease spread and resistance to the community level. *Environment International*. 2020;139:105689.
32. Kuehn BM. CDC to Expand Wastewater Testing for Poliovirus. *JAMA*. 2023;329(2):116-7.
33. Tiwari A, Adhikari S, Kaya D, Islam MA, Malla B, Sherchan SP, et al. Monkeypox outbreak: Wastewater and environmental surveillance perspective. *Science of the Total Environment*. 2022:159166.
34. Nielsen KM, Kausrud KL, Simonsen GS, Steinbakk M, Trosvik P, Wester AL, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in the environment-Scientific Opinion of the Panel on Microbial Ecology, Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. 2022.

8 Vedlegg

8.1 Definisjon av ytelsesparametere «attributes»

Definisjonene er i stor grad basert på ECDC guidelines (16), men det har vært nødvendig å gjøre enkelte tilpasninger slik at definisjonene er i tråd med formålet med avløpsovervåkingssystemet.

Parameter	Forklaring
Sensitivitet	Kan være kasus-basert eller hendelses-basert. I denne sammenhengen har vi valgt å benytte en hendelsesbasert tilnærming, der en «hendelse» er definert som en nasjonal smittebølge eller introduksjon av en ny virusvariant. Sensitiviteten blir andelen smittebølger eller nye virusvarianter som fanges opp av overvåkingssystemet.
Spesifisitet	ECDCs definisjon er ikke direkte overførbart til et avløpsbasert overvåkingssystem. Vi har valgt å definere spesifisiteten som systemets evne til å unngå å gi uriktig varsel om nye smittebølger eller nye virusvarianter (falske positive).
Rettidighet	Vi vurderer rettidigheten til systemet som a) hvor raskt systemet leverer komplette resultater, tid fra prøvetaking til resultat og b) i hvor stor grad resultatene fra systemet kan benyttes som et «tidlig varsel»
Nytteverdi	I hvor stor grad systemet har vært til nytte for brukerne og ledet til konkrete «public health actions», enten i form av vurderinger eller tiltak.
Representativitet	Hvor stor andel av befolkningen som dekkes av overvåkingen og hvorvidt det er samsvar mellom geografisk dekningsområde for avløpsovervåkingen og den geografiske enheten for de kliniske overvåkingssystemene.
Enkelthet	I hvor stor grad systemets struktur og oppbygning er så enkelt som mulig å administrere.
Fleksibilitet	I hvor stor grad systemet kan tilpasse seg endringer underveis og kunne oppskaleres, nedskaleres og utvides ved behov.
Aksept	I hvor stor grad personer og institusjoner er villige til å delta i overvåkingssystemet.
Stabilitet og reliabilitet	Stabilitet er relatert til reliabiliteten, dvs. evnen til å samle inn prøver og produsere resultater uten avvik.
Kommunikasjon	Hvorvidt resultater fra systemet ble kommunisert på en klar og tydelig måte.

Utgitt av Folkehelseinstituttet

April 2023

Postboks 222 Skøyen

0213 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

www.fhi.no