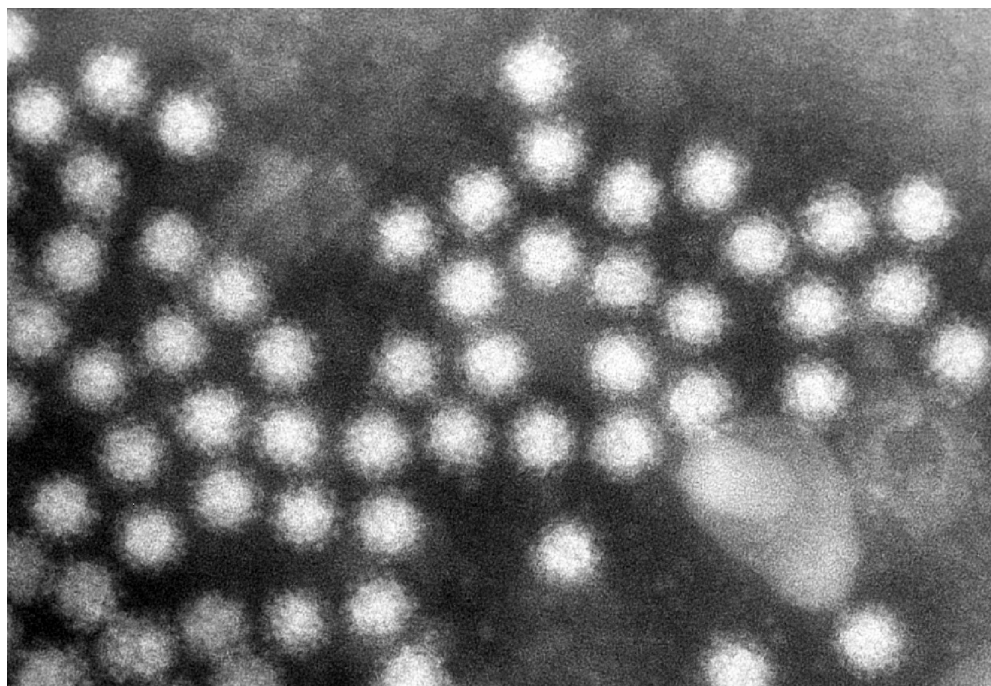


# Norovirus i vatten – en litteraturstudie

*Elisabeth Hallin*





## Svenskt Vatten Utveckling

Svenskt Vatten Utveckling (SVU) är kommunernas eget FoU-program om kommunal VA-teknik. Programmet finansieras i sin helhet av kommunerna. Programmet lägger tonvikten på tillämpad forskning och utveckling inom det kommunala VA-området. Projekt bedrivs inom hela det VA-tekniska fältet under huvudrubrikerna:

Dricksvatten  
Ledningsnät  
Avloppsvatten  
Management

SVU styrs av en kommitté, som utses av styrelsen för Svenskt Vatten AB. För närvarande har kommittén följande sammansättning:

|                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Agneta Granberg, ordförande   | Göteborgs Stad                  |
| Daniel Hellström, sekreterare | Svenskt Vatten                  |
| Stefan Johansson              | Skellefteå kommun               |
| Charlotte Lindstedt           | Göteborg Vatten                 |
| Lena Ludvigsson-Olafsen       | Smedjebackens kommun            |
| Kenneth M. Persson            | Sydvatten AB                    |
| Lars-Gunnar Reinius           | Stockholm Vatten AB             |
| Mats Rostö                    | Gästrik Vatten AB               |
| Bo Rutberg                    | Sveriges Kommuner och Landsting |
| Lena Söderberg                | Svenskt Vatten                  |
| Ulf Thysell                   | NSVA                            |

Författaren är ensam ansvarig för rapportens innehåll, varför detta ej kan återopas såsom representerande Svenskt Vattens ståndpunkt.

Svenskt Vatten Utveckling  
Svenskt Vatten AB  
Box 47 607  
117 94 Stockholm  
Tfn 08-506 002 00  
Fax 08-506 002 10  
svensktvatten@svensktvatten.se  
www.svensktvatten.se

*Svenskt Vatten AB är servicebolag till föreningen Svenskt Vatten.*

|                                 |                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rapportens titel:</b>        | Norovirus i vatten – En litteraturstudie                                                                                                                                             |
| <b>Title of the report:</b>     | Norovirus in water – A literature review                                                                                                                                             |
| <b>Rapportnummer:</b>           | 2012-06                                                                                                                                                                              |
| <b>Författare:</b>              | Elisabeth Hallin, Avdelningen för Beredskap, Smittskyddsinstitutet                                                                                                                   |
| <b>Projektnummer:</b>           | 10-116                                                                                                                                                                               |
| <b>Projektets namn:</b>         | Virus i vatten – en litteraturstudie                                                                                                                                                 |
| <b>Projektets finansiering:</b> | Svenskt Vatten Utveckling                                                                                                                                                            |
| <b>Rapportens omfattning</b>    |                                                                                                                                                                                      |
| <b>Sidantal:</b>                | 52                                                                                                                                                                                   |
| <b>Format:</b>                  | A4                                                                                                                                                                                   |
| <b>Sökord:</b>                  | Calicivirus, norovirus, vatten, utbrott, magsjuka, gastroenterit                                                                                                                     |
| <b>Keywords:</b>                | Calicivirus, norovirus, water, outbreak, stomach flu, gastroenteritis                                                                                                                |
| <b>Sammandrag:</b>              | Litteraturstudien sammanställer befintlig kunskap om norovirus i framförallt dricksvatten. Rapporten fokuserar på olika utbrott, detektion, nomenklatur och biokemiska egenskaper.   |
| <b>Abstract:</b>                | The literature review compiles current knowledge of norovirus in primarily drinking water. The reports focus is different outbreaks, detection, taxonomy and biochemical properties. |
| <b>Målgrupper:</b>              | Personal i VA-verksamhet, Miljö- och hälsoskyddsinspektörer, smittskyddspersonal.                                                                                                    |
| <b>Omslagsbild:</b>             | Elektronmikroskopisk bild av norovirus. Kjell-Olof Hedlund, Smittskyddsinstitutet                                                                                                    |
| <b>Rapport:</b>                 | Finns att hämta hem som PDF-fil från Svenskt Vattens hemsida <a href="http://www.svensktvatten.se">www.svensktvatten.se</a>                                                          |
| <b>Utgivningsår:</b>            | 2012                                                                                                                                                                                 |
| <b>Utgivare:</b>                | Svenskt Vatten AB<br>© Svenskt Vatten AB                                                                                                                                             |

# Förord

Norovirus är ett virus som bland annat sprids i vatten och som då kan orsaka utbrott av magsjuka, så kallad vinterkräksjuka. Norovirus har också pekats ut som ett virus som troligen kommer att orsaka fler utbrott till följd av den globala uppvärmningen. Det är därför grundläggande att berörda aktörer har en gemensam kunskapsbas om norovirus i vatten. Utifrån den kan vi alla arbeta vidare med att förhindra utbrott, samordna utvecklingen och förbättra rutinerna.

För att möta ett framtida behov har den aktuella kunskapen om norovirus sammanställts och de kunskapsluckor som finns i dag identifierats. Den här rapporten fokuserar på norovirusets egenskaper, hur norovirus påvisas och olika utbrottsituationer.

Rapporten riktar sig främst till personer som arbetar med virusrelaterade frågor inom kommunen och på vattenverken, men även till dem som är intresserade av vetenskapliga frågor om norovirus. Vissa sektioner är mer detaljerade, för att förhoppningsvis ge den lite mer pålästa eller intresserade läsaren möjlighet till fördjupning. Dessa stycken kan den som vill hoppa över. Som läsare kan man ändå tillgodogöra sig efterföljande kapitel.

Det är Elisabeth Hallin på Avdelningen för Beredskap vid Smittskyddsinstitutet (SMI) som har genomfört studien. Görel Allestam, Kjell-Olof Hedlund och Katarina Brus Sjölander har kommit med synpunkter. Alla fyra ingår i arbetsgruppen VIVA (som står för "virus i vatten") på SMI. Författaren vill även tacka alla andra som har bidragit till rapporten med synpunkter och idéer. Rapporten har delfinansierats av Svenskt Vatten Utveckling, projektnummer 10–116.

# Innehåll

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Förord.....</b>                                                                              | <b>3</b>  |
| <b>Sammanfattning.....</b>                                                                      | <b>6</b>  |
| <b>Summary.....</b>                                                                             | <b>7</b>  |
| <b>Förkortningar.....</b>                                                                       | <b>8</b>  |
| <b>1 Inledning .....</b>                                                                        | <b>9</b>  |
| 1.1 Bakgrund .....                                                                              | 9         |
| 1.2 Metod och avgränsning.....                                                                  | 10        |
| 1.3 Begreppsanvändning och läsanvisning .....                                                   | 10        |
| 1.4 Historia.....                                                                               | 11        |
| <b>2 Nomenklatur .....</b>                                                                      | <b>12</b> |
| <b>3 Norovirus genetik och uppbyggnad.....</b>                                                  | <b>13</b> |
| 3.1 Fördjupning om norovirus genetik och uppbyggnad .....                                       | 13        |
| 3.2 Genogrupper och genotyper .....                                                             | 14        |
| <b>4 Smitta.....</b>                                                                            | <b>15</b> |
| 4.1 Kriterier för norovirusutbrott .....                                                        | 15        |
| 4.2 Smittvägar.....                                                                             | 16        |
| 4.3 Insjuknande och virulens .....                                                              | 18        |
| <b>5 Norovirusutbrott .....</b>                                                                 | <b>20</b> |
| 5.1 Sverige .....                                                                               | 20        |
| 5.2 Europa.....                                                                                 | 24        |
| 5.3 Världen i övrigt .....                                                                      | 25        |
| <b>6 Diagnostik.....</b>                                                                        | <b>28</b> |
| 6.1 Norovirus i dricksvatten, rekreativsvatten<br>(badvatten) och avloppsvatten.....            | 28        |
| 6.2 Vanliga metoder inom virusdetektion .....                                                   | 31        |
| <b>7 Desinfektion och biokemiska egenskaper .....</b>                                           | <b>36</b> |
| 7.1 Kort om klor.....                                                                           | 36        |
| 7.2 Närvaro av genetiskt material .....                                                         | 36        |
| 7.3 Stabilitet i miljön och överlevnad av humant norovirus .....                                | 36        |
| 7.4 Stabilitet och överlevnad hos modellvirus:<br>felint calicivirus och murint norovirus ..... | 37        |

|           |                                            |           |
|-----------|--------------------------------------------|-----------|
| <b>8</b>  | <b>Övervakning och riskbedömning .....</b> | <b>39</b> |
| 8.1       | Myndigheters roll .....                    | 39        |
| 8.2       | Rapporteringssystem.....                   | 39        |
| 8.3       | Riskbedömningar .....                      | 40        |
| <b>9</b>  | <b>Framtid .....</b>                       | <b>42</b> |
| <b>10</b> | <b>Referenser.....</b>                     | <b>43</b> |

# Sammanfattning

Magsjuka (gastroenterit) orsakas ofta av ett virus som kallas norovirus. Flera olika varianter av norovirus kan infektera människor. De flesta utbrotten orsakas av en variant av norovirus som kallas GII.4, som är mycket föränderlig.

Antalet fall av norovirusinfektion är säsongsberoende och når en topp under vintermånaderna. Troligtvis orsakar norovirus i vatten många fler utbrott av magsjuka än vad som kan visas med dagens metoder. Det beror på att infektionsdosen är väldigt låg, det vill säga att det krävs få virus för att insjukna, samtidigt som det är svårt att påvisa låga nivåer av virus med dagens metoder.

För att kunna säkerställa smittkällan är det viktigt att ha bra metoder för att påvisa norovirus i vatten. Om vattnet misstänks vara smittorsaken kan virusfynd i prov från en insjuknad person jämföras med virusfynd i ett vattenprov. När smittkällan är fastställd kan relevanta åtgärder vidtas för att förhindra nya utbrott.

Utvecklingen av analysmetoder har gått framåt och numera används molekylärbιologiska metoder som standard. Metoderna behöver dock bli ännu känsligare för att det ska vara möjligt att kunna upptäcka de låga halter av norovirus som kan finnas i vatten. Metoden PCR påvisar bara närvaron av ett viralt genetiskt material, men visar inte om det kan infektera människor eller inte. Studier pågår inom EU för att ta fram standardmetoder för att påvisa virus i rekreatationsvatten (vilket inkluderar badvatten) och dricksvatten.

Mycket av kunskapen om norovirus i dag kommer från försök med så kallade modellvirus, oftast calicivirus från katter eller möss. Det beror på att humant norovirus (alltså norovirus från människor) inte går att odla. Modellvirusen har dock andra egenskaper än det humana noroviruset, och därför kan inte resultaten överföras rakt av. Dessutom ändrar sig norovirus ofta, vilket ställer krav på att det finns uppdaterade metoder för att påvisa det.

Rapporter från olika delar av världen visar att norovirusutbrott är ett globalt fenomen. Utbrotten kan ske i olika vattentyper, som dricksvatten eller badvatten. Det är inte alltid möjligt att säga hur vattnet har förorenats, men ofta misstänks kontakt med avloppsvatten. De flesta människor verkar inte heller få någon långtidsimmunitet mot viruset.

Det är följaktligen viktigt med tillräckliga barriärer i vattenverken för att avskilja och avdöda norovirus. Mikrobiologiska riskbedömningar kan vara till hjälp för att bedöma de mikrobiologiska riskerna hos ett vatten och dess kvalitet.



## Summary

Stomach flu (gastroenteritis) is often caused by a virus called norovirus. Several variants of norovirus can infect people. One of the norovirus variants causing most outbreaks of disease today is GII.4, which is highly variable.

Reports of illness due to norovirus vary with season and the number of cases peak during the winter months. Norovirus in water is believed to cause more outbreaks than can be methodologically established. Reasons for this are that norovirus has a low infectious dose and it is difficult to detect low virus levels with current methods.

It is important to have high-quality methods to detect norovirus in water in order to determine the cause of the outbreak. Viral findings in samples from patients infected with norovirus can be compared to norovirus findings in suspected water outbreaks. Once the source is established, correct measures can be taken to control the situation and reduce the future risk.

New detection methods have been developed, and molecular methods are most commonly used today. However, these methods need to become more sensitive in order to detect norovirus in very low numbers. Polymerase chain reaction (PCR) detects the presence of genetic material but cannot determine if the virus is infectious or not. Studies within the EU are under way to develop standard methods for detection of norovirus in recreational water and drinking water.

Most of our knowledge concerning norovirus relies on studies carried out with model viruses, often calicivirus from cat or mouse. These model viruses have other characteristics than human norovirus and the results cannot be transferred to the human virus without significant decrease in reliability. Norovirus often changes which requires methods to be up to date.

Outbreak reports from around the world show that norovirus outbreaks are global phenomena. The outbreaks are caused by different types of water, such as drinking water or bathing water but also for example recreational water. It is not always possible to trace the source of contamination although contact with sewage is often suspected. Most people do not develop long time immunity against norovirus.

Proper barriers in the water treatment plants are very important in order to remove norovirus. Microbiological risk assessment can aid in determining the microbiological risks in water.

# Förkortningar

|        |                                                 |
|--------|-------------------------------------------------|
| CDC    | Centers for Disease Control and Prevention      |
| GI-GV  | Genogrupp I–V                                   |
| ICTV   | International Committee on Taxonomy of Viruses  |
| NLV    | Norwalk-like viruses                            |
| ORF    | Open reading frame                              |
| PCR    | Polymerase chain reaction                       |
| RT-PCR | Reverse transcriptase-polymerase chain reaction |
| SRSV   | Small round-structured viruses                  |
| WHO    | World Health Organization                       |

# 1 Inledning

## 1.1 Bakgrund

Norovirus är en av de vanligaste orsakerna till magsjukesutbrott (gastroenteritutbrott) i världen. Klimat- och sårbarhetsutredningen (SOU, 2007:60) slår fast att risken för vattenburna sjukdomsutbrott kommer att öka vid klimatförändringar, och norovirus är det virus man oroar sig mest för.

Medvetenheten hos vattenproducenter och beslutsfattare ökar om risken att smittämnen sprids via vatten. Majoriteten av bedömningarna av vattenkvalitén utgår från så kallade indikatororganismer som *E. coli*, koliforma bakterier eller intestinala enterokocker. Dessa organismer är dock inte lika tåliga som virus och har kortare överlevnadstid i vatten. Vid flera utbrott har virus påvisats, däribland norovirus, i vatten som inte innehåller några indikatorbakterier. På senare tid har också intresset ökat för att påvisa patogener (sjukdomsframkallande mikroorganismer) i vatten. Genom att känna till vilka patogener som finns, kan bättre bedömningar göras av de mikrobiella riskerna i samband med att vattnet används.

I den industrialiserade delen av världen är norovirus det virus som orsakar de flesta gastroenteritutbrotten i alla åldrar, och det är också vanligt förekommande i sporadiska fall utan känd koppling till större utbrott av gastroenterit (Estes et al., 2006). Norovirus kan orsaka sjukdom hos barn, och bara rotavirus är vanligare vid allvarliga tarminfektioner hos barn upp till två år (Sakai et al., 2001).

Det finns flera olika orsaker till varför norovirusinfektioner är så vanliga och smittsamma (Estes et al., 2006):

- Infektionsdosen är låg och viruset mycket stabilt, det vill säga det överlever länge i den miljö där det finns.
- Det finns många människor som är mottagliga för en norovirusinfektion och människor utvecklar inte någon längre immunitet mot viruset.
- Människor utsöndrar virus under lång tid och kan därigenom vara helt symptomfria men ändå utsöndra norovirus.
- Norovirus kan spridas på flera olika sätt: från person till person, fekal-oralt, via ytor eller aerosoler (små vätskedroppar i luften) från till exempel kräkningar och genom kontaminerad mat och vatten. Se kapitel 4.2 för mer information om smittvägarna.
- Norovirus har en stor genetisk variation, vilket gör att människor kan insjukna många gånger.

I en nyligen utförd litteraturstudie beräknas att norovirus årligen kan orsaka fler än en miljon sjukhusvister och upp till 200 000 dödsfall hos barn under fem år i utvecklingsländer (Patel et al., 2008). Globalt orsakar norovirus 90 % av alla virusrelaterade gastroenteritfall (Patel et al., 2009). Det är dock viktigt att komma ihåg att dessa siffror bygger på en sammanställning av flera studier utförda på olika sätt och att det endast rör sig om uppskattningar, vilket naturligtvis innebär begränsningar.

## **1.2 Metod och avgränsning**

Information i den här rapporten har författaren inhämtat genom sökningar på PubMed, olika publicerade rapporter, handböcker, uppslagsverk, böcker, avhandlingar och diskussioner med kollegor och andra personer som är insatta på området. Sökningarna utgick främst från följande ord i olika former: calicivirus, norovirus, epidemiology, methodology, PCR, pathology, infectivity, inactivation, water, drinking water, recreational water, sewage water, culturing, gastroenteritis, outbreak, classification, detection. Författaren har också gått igenom referenslistorna i olika artiklar för att finna ytterligare material.

Rapporten syftar till att sammanställa information om norovirus i vatten och ge en överblick över ämnet. Ämnet är dock för stort för att författaren ska kunna göra djupdykningar inom alla de områden som hör dit, och författaren hänvisar därför den läsare som vill ha mer information till de referenser som finns i rapporten.

## **1.3 Begreppsanvändning och läsanvisning**

Nedan beskrivs hur vissa begrepp används i rapporten. Detta för att underlätta för läsaren och undvika förvirring om hur författaren använder vissa termer.

### **1.3.1 Dricksvatten**

Under begreppet livsmedel ingår normalt också dricksvatten. Den här rapporten handlar om dricksvatten, och jämförelse kommer att göras dels mellan olika dricksvatten, dels vatten och andra livsmedel. För tydlighetens skull har vi då valt att lägga dricksvatten utanför begreppet livsmedel. Det är inte heller ovanligt att dessa begrepp hålls isär i vetenskapliga publikationer på området, då de flesta utbrott som har med vatten att göra kallas vattenburna. Förhoppningen är att detta ska minska förvirringen och underlätta diskussionen om skillnader mellan dricksvatten- och livsmedelsburna norovirusutbrott. Det bli också enklare att närma sig ämnet på andra sätt, eftersom svårigheterna bland annat ser annorlunda ut vid analys av dricksvatten än vid andra livsmedel.

### **1.3.2 Zoonos**

Zoonotisk överföring används i den begreppets vidare mening, det vill säga om överföringen av infektiösa partiklar både mellan människa och djur och mellan djur och människa.

### **1.3.3 Utbrott**

När vi redovisar rapporter av utbrott använder vi definition av utbrott som förekommer i just den rapporten. I de allra flesta fall definieras utbrott som två eller flera insjuknande som kan kopplas till en gemensam källa. Samma definition använder också Centers for Disease Control and Prevention (CDC) samt EU-direktivet 2003/99/EC. EU-direktivet tar också upp

situationer där en högre andel människor än förväntat är sjuka, och där insjuknandena är kopplade till en gemensam källa. Också WHO har en liknande definition (World Health Organization., 2008).

#### 1.3.4 Olika namn på norovirus

Norovirus och calicivirus används ibland synonymt i rapporter och publikationer. Calicivirus är den familj som norovirus ingår i.

Tidigare kallades norovirus för Norwalk-like viruses (NLVs) eller small round-structured viruses (SRSVs).

I flera andra publikationer på området har författarna valt att skriva norovirus i stället för *Norovirus*, och det kommer vi också att göra, för att användningen ska vara så enhetlig som möjligt. Visserligen bör det skrivas *Norovirus* om de nomenklaturregler som International Committee of Taxonomy of Viruses (ICTV) har slagit fast ska följas. Dessa regler följs dock inte i praktiken i publikationer. Undantaget är när nomenklatur diskuteras.

#### 1.3.5 Fördjupningsavsnitt

I flera kapitel finns fördjupningsavsnitt. Dessa går in mer i detalj, för att fördjupningsvis ge den lite mer pålästa eller intresserade läsaren möjlighet till fördjupning. Fördjupningsavsnitten kan den som vill hoppa över. De är inte nödvändiga för att läsaren ska kunna tillgodogöra sig efterföljande kapitel.

### 1.4 Historia

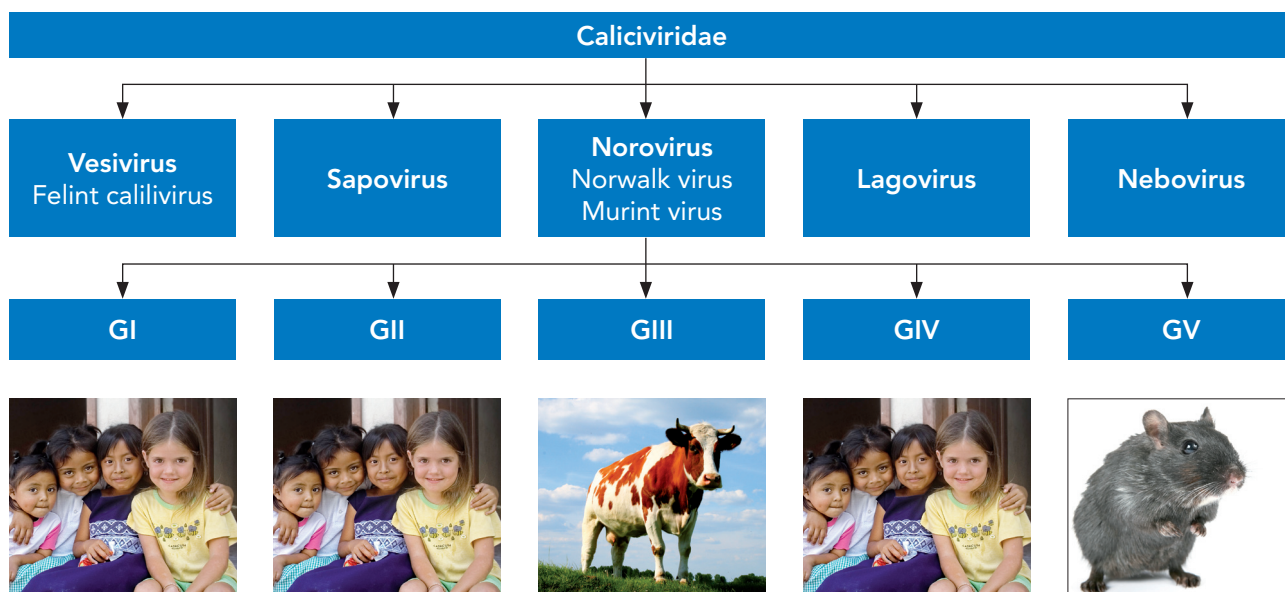
Norovirus kallades förut för "Norwalk-like agent" och det har fått sitt namn från orten där det första dokumenterade utbrottet ägde rum. Det utspelade sig 1968 i Norwalk i Ohio i USA, där studenter och lärare insjuknade i akut magsjuka. Till att börja med kunde inte någon mikroorganism som orsakat utbrottet pekas ut. Det var först 1972 som Kapikian et al. påvisade viruspartiklarna. Det gjorde han genom att låta frivilliga infekteras med renade avföringsprov från patienter som insjuknat i Norwalk-utbrottet. Efter det undersöktes de frivilligas avföring (Kapikian et al., 1972). Men hjälp av elektronmikroskopi visualiserades små sfäriska partiklar som gav upphov till samma symptom hos de frivilliga som hos de personer som hade drabbats naturligt av infektionen.

## 2 Nomenklatur

The International Committee of Taxonomy of Viruses (ICTV) är en kommitté som ratificerar och organiserar klassificeringen av virus. Den har funnits sedan 1966 (Mayo and Fauquet, 2000). På kommitténs webbplats (<http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>) finns en taxonomilista som uppdateras kontinuerligt och som innehåller ratificerade förslag. Enligt ICTV ska alla ratificerade artnamn skrivas med kursiv stil och stor begynnelsebokstav (Pringle, 1999).

Släktet *Norovirus*, som infekterar människor, svin, nötkreatur, får, möss, katter och hundar, tillhör familjen *Caliciviridae* (Hansman et al., 2010). Det finns fyra andra släkten i familjen *Caliciviridae*: *Sapovirus*, som infekterar människor, svin och minkar, *Lagovirus*, som infekterar bruna harar och kaniner, *Vesivirus*, som infekterar sjölejon, sälar, andra marina djur, svin, katter, hundar, nötkreatur och primater (Hansman et al., 2010) samt det nyligen accepterade släktet *Nebovirus* som infekterar nötkreatur (Oliver et al., 2006). Läs gärna mer om detta på <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2009>. Det finns också ett sjätte potentiellt släkte med namnet *Recovirus* som infekterar Rhesusapor (Farkas et al., 2008). Det har också föreslagits ingå i familjen, men det har ännu inte antagits av ICTV. Släktet *Norovirus* kan vidare delas in i olika arter.

*Norovirus* delas in i olika genogrupper, som i sin tur kan delas in i genotyper. Genogrupperna kan skilja sig åt i artspecificitet, det vill säga vilken art de kan infektera se figur 1.



Figur 1 Familjen *Caliciviridae* har fem genus: *Vesivirus*, *Sapovirus*, *Norovirus*, *Lagovirus* och *Nebovirus*.

Under genusnamnet ges exempel på virus som nämns i rapporten. *Norovirus* delas in i olika genogrupper som i sin tur kan delas in i genotyper, vilket inte visas här. Bilderna under respektive genogrupp visar vilken art de olika genogrupperna bland annat kan infektera. Fotografier från iStockphoto.com.

### 3 Norovirus genetik och uppbyggnad

Viruspartikeln är ca 30–35 nanometer i diameter (Jiang et al., 1993) och har inget lipidhölje. Det är alltså ett så kallat naket virus. Ytterst har noroviruspartikeln ett proteinhölje, en så kallad kapsid.

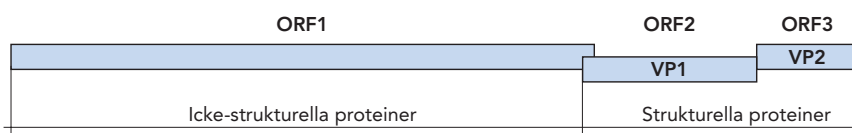
#### 3.1 Fördjupning om norovirus genetik och uppbyggnad

Norovirus är ett RNA-virus med enkelsträngat positivt sense-RNA (Xi et al., 1990, Jiang et al., 1993). Arvsanlaget (genomet) är 7,5–7,7 kilobaspar stort och innehåller tre läsramar, så kallade open reading frames (ORF) (Jiang et al., 1993, Xi et al., 1990). Läsramar eller ORFs är delar av DNA eller RNA som innehåller information som kan översättas till att bli ett protein.

ORF1 kodar för, det vill säga innehåller information för skapandet av, ett stort polyprotein som kan klyvas i sex mindre proteiner. Dessa sex proteiner är: 1) N-terminal protein, 2) NTPase (nucleoside triphosphate), 3) ett picornavirus 3A-liknande protein, 4) viralt proteingenom (VPg), 5) viralt proteinas, 6) RNA-beroende RNA-polymeras (Hansman et al., 2010). Dessa proteiner är involverade i replikationen av viruset, vilket betyder att det bildas en ny kopia av viruset. Proteinerna har inga strukturella funktioner och bidrar därför inte till uppbyggnaden av viruspartikeln.

ORF2 kodar för det huvudsakliga strukturella proteinet VP1. ORF3 kodar för VP2, som är ett mindre strukturellt protein; i figur 2 visas hur organisation av genomet ser ut hos norovirus. VP1 kan delas in i två delar med utgångspunkt i dess tredimensionella struktur: shell (S) och protruding arm (P). S-delen är konserverad vid sekvensjämförelser mellan olika norovirus (Fields et al., 2007). Kapsiden, som omger viruset, är uppbyggd av 180 VP1 och bara en eller två VP2 per viruspartikel (Fields et al., 2007).

Norovirus genetiska material (RNA) replikeras av RNA-beroende RNA-polymeras som inte har någon reparationsmekanism, så kallad proof reading. Detta leder till en relativt hög felfrekvens vid basparning vilket i sin tur innebär att viruset är mycket varierande och genetiska sekvensen kan ändras snabbt (Hansman et al., 2010).



Figur 2 Organisationen av genomet hos norovirus.

ORF1 och ORF2 överlappar varandra lite. ORF1 innehåller 6 icke-strukturella proteiner, medan ORF2 och ORF3 innehåller proteiner som bygger upp virusstrukturen (modifierade från (Fields et al., 2007). ORF; open reading frame.

## 3.2 Genogrupper och genotyper

Norovirus kan delas in i olika grupper genom att analysera proteinerna i bland annat kapsiden. Det finns för närvarande fem genogrupper, GI–GV. Inom varje genogrupp finns olika genotyper (Zheng et al., 2006). Genogrupperna namnges med stort G och romersk siffra, medan genotypen anges med arabiska siffror. Prototypviruset Norwalk virus tillhör genogrupp I och genotyp 1, vilket alltså skrivs GI.1.

Det är bara GI, GII och GIV som kan infektera människor enligt vad som är hittills känt. GIII infekterar nötkreatur (nötboskap) och får, och GV infekterar möss. Vissa genotyper i GII kan infektera grisar, och en genotyp från GIV kan infektera katter och kaniner (Atmar, 2010). Vissa human-genotyper kan infektera djur, men ännu har ingen rapporterat att norovirus som infekterar djurarter också skulle kunna infektera människor (Atmar, 2010).

Norovirusets genogrupper delas in i olika genotyper. Olika släktskaps-träd erhålls beroende på hur lång sekvens och vilken gen som används som utgångspunkt. Enligt Hansman et al. (2010) finns det 8 genotyper i GI, 19 genotyper i GII och 2 genotyper i GIII. Zheng et al. (2006) föreslår följande indelning, som grundar sig på en analys av proteinet VP1 hos 164 norovirusprover: 8 genotyper i GI, 17 genotyper i GII, 2 genotyper i GIII, 1 genotyp i GIV och 1 genotyp i GV. I Updated Norovirus Outbreak Management and Disease Prevention Guidelines från CDC (CDC, 2011) uppges att antalet genotyper är 8 i GI, 21 i GII, 3 i GIII, 2 i GIV och 1 i GV.

### 3.2.1 Fördjupning av genogrupper och genotyper

Zheng et al., (2006) har föreslagit analys av hela VP1-regionen för att kunna identifiera en ny genotyp. Denna sekvensering är längre än den metod som Katayama et al. tidigare har föreslagit (Katayama et al., 2002). Det skulle göra det möjligt att få en säkrare klassificering i genotyper och minska risken för en felaktig indelning. Ett problem som dock kommer att finnas kvar är rekombinanta norovirustyper (en blandning av två eller flera delar av genomet), eftersom dessa typer inte kan kategoriseras enbart efter kapsidgenen.

Det är vanligt med rekombination hos norovirus, och oftast äger den rum i regionen där ORF1 och ORF2 överlappar (Bull et al., 2007). Den överlappande delen ligger mellan regionerna som kodar för polymeras- och kapsid-proteinerna. I dagsläget sekvenseras antingen polymeras- eller kapsid-regionen, vilket kan leda till att ett virus bedöms tillhöra två olika genotyper beroende på vilken del som har sekvenserats.



## 4 Smitta

Norovirus är ett i raden av virus och bakterier som kan ge upphov till magsjuka. Norovirus som infekterar människor ger varierande symptom från mild till akut gastroenterit (mag-tarminflammation) och även asymtomatiska infektioner. Hos människor kallas infektionen populärt för ”vinterkräksjukan”, då de flesta insjuknar under vinterhalvåret. Den har också fått smeknamnet ”kryssningsvirus”, eftersom den ibland drabbar kryssningsfartyg. Annars kallas den ofta helt enkelt ”magsjuka” eller ”maginfluensa med kräkningar och diarréer”.

Smitt dosen för norovirus är låg, vilket betyder att 10 till 100 viruspartiklar kan räcka för att orsaka en infektion (Atmar et al., 2008, Patel et al., 2008). Avföring från sjuka personer innehåller höga halter av virus, i nivåer upp till  $10^{10}$  RNA-kopior per gram avföring vid en infektion med GI eller GII (Atmar et al., 2008, Lee et al., 2007). I teorin innebär det att ett gram avföring skulle kunna infektera fem miljoner personer (CDC, 2011). Kräkningarna, som också innehåller viruspartiklar, kan teoretiskt infektera mellan 300 000 till 3 miljoner personer (Caul, 1995) och är en viktig orsak till smittspridning inom vården.

Med dagens mycket känsligare analysmetoder har det visats att personer kan utsöndra virus i upp till 4–8 veckor, även när personen inte längre har några symptom (Atmar et al., 2008). Heijne et al., (2009) har beräknat att en första insjuknad person kan smitta 14 andra personer, men siffran minskar till lite drygt 2 personer om hygieniska åtgärder vidtas.

Oftast är symptomen lindriga och dödligheten låg när norovirus drabbar i-länder, men samhällskostnaden är oftast mycket hög (Lopman et al., 2004). Det finns beräkningar för kostnaden av två vattenburna utbrott i Sverige (SOU, 2007:60, bilaga B34). Under ett utbrott med campylobakter i Marks kommun 1995, med 3 000 insjuknade, beräknades kostnaden till 4,7 miljoner kronor. I denna beräkning är inte kostnaderna för produktionsbortfallet inräknade, men utbrottet inträffade under en långhelg, vilket naturligtvis minskar kostnaden för vård av sjukt barn och sjukfrånvaro. Några år tidigare, 1988, inträffade ett utbrott med ett oidentifierat agens i Boden. Även då misstänktes norovirus. Inte heller i det fallet är kostnadsberäkningen fullständig, eftersom den inte inkluderar kostnaderna för bland annat produktionsbortfallet och sjukvård. Trots detta uppgick kostnaden till 1,8 miljoner kronor, och ungefär 10 700 personer insjuknade. Det finns också ett flertal kostnadsberäkningar för norovirus utomlands (Johnston et al., 2007, Zingg et al., 2005, Lee et al., 2011).

### 4.1 Kriterier för norovirusutbrott

Det finns fyra kriterier för att identifiera norovirusutbrott (Kaplan et al., 1982). Kriterierna är:

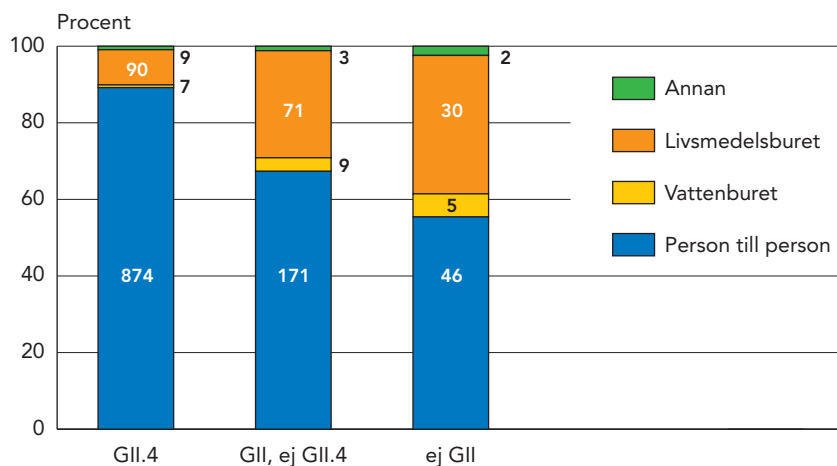
1. kräkningar hos mer än hälften av de drabbade personerna
2. medel (eller median) inkubationstid på 24–48 timmar

3. medel (eller median) sjukdomstid på 12–60 timmar
4. frånvaro av bakteriell patogen i avföringsprover

Dessa kriterier har nyligen utvärderats på nytt och är fortfarande användbara, eftersom de hade en sensitivitet på 68 % (andelen sjuka som identifieras som sjuka) och en specificitet på 99 % i (andelen friska som identifieras som friska) (Turcios et al., 2006).

## 4.2 Smittvägar

Det finns olika sätt att bli smittad av norovirus. Det kan ske mellan människor, via intag av vatten som är förorenat eller genom att äta mat som antingen blivit bevattnad med förorenat vatten eller som har hanterats av någon sjuk person. Norovirus kan också överleva på olika ytor, som på så vis kan sprida smittan vidare. Det kan dessutom smitta via aerosoler, det vill säga luftburna vätskedroppar. Det finns dock inga kända fall av överföring mellan djur och människa. Figur 3 visar hur olika smittvägar fördelar sig på utbrott, enligt en studie som genomförts i 13 europeiska länder under juli 2001 – juli 2006 (Kroneman et al., 2008). Smittvägarna är uppdelade efter den grupp och typ som de tillhör. GII.4 redovisas separat i figuren, eftersom det är en specifik typ av norovirusgenogrupp II. Därefter visas alla utbrott orsakade av norovirus GII som inte är av genotypen 4. Sista stapeln visar utbrott som inte är orsakade av GII, vilket i praktiken innebär att de orsakas av GI, eftersom GIV sällan påvisas.



Figur 3 Fördelning av smittvägar vid utbrott av norovirus.

Uppdelningen tar hänsyn till om noroviruset tillhör GII.4, tillhör GII men inte är av genotyp 4 eller om det är en annan genogrupp än GII. GII.4 är en specifik typ av norovirus genogrupp II, och den redovisas separat i figuren. Den mellersta stapeln visar alla utbrott orsakade av norovirus GII som inte är av genotypen 4. Stapeln längst till höger visar utbrott som inte är orsakade av GII, vilket i praktiken innebär att de orsakas av GI, eftersom GIV sällan påvisas. Modifierad från (Kroneman et al., 2008). Studien omfattade 13 europeiska länder under perioden juli 2001 till juli 2006.

Smittskyddsinstitutet har sammanställt 101 vatten- och livsmedelsburna utbrott i Sverige som orsakats av norovirus under åren 2002–2006 (Lysen et al., 2009). Det fanns tillgång till patientmaterial från 73 utbrott, och dessa typades. Det visades sig då att 52 % av fallen var kopplade till besök på restauranger eller kaféer och att 18 % var kopplade till vatten, antingen dricksvatten eller badvatten. GII var den genogrupp som oftast påvisades, i 70 % av fallen. GI påvisades i ungefär 30 % av fallen. GII.4 dominerade och upptäcktes vid 25 % av utbroten under perioden. GI dominerade dock vid de vattenburna utbroten och påvisades vid 12 av 13 utbrott.

#### **4.2.1 Person- till personsmitta**

Person- till personsmitta är den vanligaste smittovägen. En enda person kan föra smittan vidare till ett stort antal andra personer (Heijne et al., 2009). Det är därför viktigt att inte bara minimera antalet personer som viruset sprids vidare till, utan att hindra det första fallet. Av alla rapporterade norovirusutbrott mellan juli 2001 och juli 2006 i 13 europeiska länder hade 88 % att göra med smitta mellan personer. Utbroten orsakades dessutom oftast av GII.4 (Kroneman et al., 2008).

#### **4.2.2 Vatten och livsmedelssmitta**

Det är välkänt att norovirus kan smitta via vatten och livsmedel. Ändå är det svårt att få en uppfattning om hur många utbrott som orsakas av vatten och livsmedel, eftersom rapporteringen skiljer sig mellan länder.

Livsmedel blir oftast förorenade av patogener som finns i avföring, via miljön eller direkt av en infekterad person som hanterar livsmedlet. Ett exempel är den händelse då många personer blev sjuka efter att ha ätit färdigskivad skinka. Skinkan hade skivats utan handskar av en person som en dag tidigare hade blivit frisk från en norovirusinfektion (Malek et al., 2009).

Blötdjur som filtrerar vatten, som ostron och musslor, är andra vanliga källor till norovirusutbrott. De filtrerar vattnet för att utvinna näringsämnen, och norovirus ansamlas då i blötdjuren (Le Guyader et al., 2006). Sallader, grönsaker och mjuka frukter som bär kan förorenas genom bevattning med förorenat vatten (Makary et al., 2009, Ponka et al., 1999). Dricksvatten kan också vara förorenat och orsaka sjukdom genom att personer dricker det, borstar tänderna med det eller sköljer till exempel sallad i det (Nygard et al., 2003, Hewitt et al., 2007, O'Reilly et al., 2007). Dricksvatten har dessutom en större förmåga att sprida smitta än livsmedel, eftersom nästan alla dricker vatten (Andersen, 2008). Dricksvattenburna utbrott kan alltså ge många sjukdomsfall, men dessa utbrott har oftast en mer begränsad geografisk spridning än livsmedel. Normalt insjuknar 30–80 % av dem som får sitt kranvatten förorenat (Ekdahl and Giesecke, 2003).

En sammanställning av de rapporterade utbroten mellan 2001 och 2006 i 13 europeiska länder visade att 10 % var relaterade till livsmedel och 2 % till vatten. Av alla utbrott orsakade av GII.4 var 80 % vårdrelaterade, det vill säga att smittan sprids inom våren (Kroneman et al., 2008). GI var vanligare inom skola och barnomsorg. Vattenburna och livsmedelsburna utbrott orsakas oftast av GII, särskilt varianten GII.4, se figur 3 (Kroneman et al.,

2008). Studien har inte tagit hänsyn till antalet insjuknade vid utbrotten, utan endast antalet utbrott.

#### **4.2.3 Miljösmitta**

Norovirus är mycket stabila. Därför kan viruspartiklar föras vidare från förorenade ytor som tangentbord, dörrhandtag, skärbrädor, gardiner och så vidare. Likaså kan smittan spridas över större ytor via kaskadkräkningar (Caul, 1995).

#### **4.2.4 Zoonotisk överföring**

Zoonotisk överföring är sådan smitta som sker mellan djur och människa. Någon sådan spridning har inte kunnat påvisas för norovirus, däremot finns det vissa norovirusgenotyper hos människor och djur som liknar varandra (Mattison et al., 2007). Det finns två genogrupper som bara infekterar djur (GIII och GV), och en genogrupp där genotyperna kan infektera antingen människor eller djur (GIV). Antikroppar mot bovint norovirus (från nötkreatur) har påvisats hos människor, men det är ännu oklar exakt vad fyndet betyder (Widdowson et al., 2005).

### **4.3 Insjuknande och virulens**

Norovirus har låg smittdos, vilket betyder att 10 till 100 viruspartiklar kan räcka för att orsaka en infektion (Atmar et al., 2008, Patel et al., 2009). Hur infektiöst norovirus är, det vill säga dess förmåga att infektera och orsaka sjukdom, påverkas inte av passagen genom mag-tarmkanalen, och sannolikheten för att person ska bli sjuk har med dosen att göra (Teunis et al., 2008). Andelen personer som insjuknar med symptom vid ett utbrott är sällan över 50 % (CDC, 2011).

Många människor har upplevt upprepade infektioner av norovirus. Det finns antagligen framförallt två anledningar till detta. Eftersom norovirus kan vara så genetiskt olika, ger en infektion av en genotyp inte skydd mot en infektion av en annan genotyp. Dessutom verkar det som om skyddet mot en infektion av samma genotyp är kortlivat. Kanske finns det inget sådant skydd alls (Parrino et al., 1977, Johnson et al., 1990). En viss immunitet i samhället från en tidigare säsong kan anas om samma genotyp drabbar samhället följande säsong. Detta visar sig då en ny genotyp för säsongen ger ett ökat antal fall jämfört med om samhället drabbas av samma genotyp som säsongen innan (Lysen et al., 2009).

Fler personer blir sjuka i gastroenterit orsakad av norovirus under vintermånaderna än under resten av året, enligt de rapporterade fallen (Kroneman et al., 2008, Glass et al., 2000). Hur många som insjuknar varierar från år till år, men variationen över året är tydligast för GII.4, med en topp under vintermånaderna (Kroneman et al., 2008). Det kan till och med vara så att det är GII.4 som orsakar variationen. När en ny variant av GII.4 uppstår ses ofta stora toppar i insjukningskurvorna i statistiken. GII.4 finns i flera olika varianter och dessa brukar få sitt namn efter året då de dyker upp. Orsaken till att smittsamheten varierar under året är inte fastställd, men det kan bero

på att människor umgås inomhus och på mindre ytor under vintern än under det övriga året.

#### 4.3.1 Fördjupning om insjuknande och virulens

GII.4 av den variant som kallas 2006b verkar var mer infektiös än tidigare virusstammar då en ökning setts av antalet utbrott med den här genotypen (Kroneman et al., 2006). Anledningen till att GII.4 kan fortsätta att infektera människor och skapa nya utbrott är de genetiska förändringarna inom samma genotyp. Nya varianter kommer regelbundet och orsakar då ett ökat antal sjuka. Hos norovirus förekommer även så kallad rekombination, vilket förenklat innebär att viruspartiklarna ”lånar” delar av genomet av varandra och skapar nya varianter som inte funnits tidigare. Det finns flera olika sådana rekombinerade norovirus, och de verkar vara viktiga för virusets utveckling och spridning (Hansman et al., 2010).

Genomslagsfrekvensen, det vill säga andelen människor som har symptom, är sällan över 50 %. Det beror bland annat på att det finns asymtomatiska bärare, det vill säga att vissa människor har ett visst skydd mot att bli infekterade och att människor under en period kan ha viss immunitet mot att återinsjukna, alltså att få en så kallad reinfektion (CDC, 2011). Redan vid den infektionsstudie som Kapikian gjorde 1972 noterades att alla personer inte blev sjuka. Studier med hjälp av en prototyp av norovirus har visat att viruset binder till celler i mag-tarmkanalen och i saliven, men detta sker bara hos individer som producerar en viss typ av sockermolekyler på cellerna (Marionneau et al., 2002). Saknas dessa molekyler, kan viruset inte binda till cellerna och personen infekteras inte av norovirus. Alla genotyper av norovirus behöver dock inte dessa sockermolekyler för att binda sig fast, och de kan antagligen infektera personer som normalt är resistent (Nordgren et al., 2010).

## 5 Norovirusutbrott

Vid utbrott är det av största vikt att prover från både patienter och vatten analyseras för att kunna påvisa möjliga samband. Ett endaste positivt patientprov anger inte vad som är smittkällan, men tillsammans med analyserade vattenprover som visar samma virusvariant ger resultaten stöd för att vattnet orsakat utbrottet. Detta ger ansvariga aktörer, som till exempel kommuner, underlag för att fatta adekvata beslut, till exempel rekommendera att människor bör koka vattnet.

I nedanstående kapitel ges exempel på vattenburna norovirusutbrott i Sverige, Europa och övriga världen. Det flesta är dricksvattenrelaterade, eftersom sådana utbrott drabbar fler människor, kräver fler åtgärder från myndigheternas sida och har ett högre rapporteringsvärde.

Det är dock inte bara via dricksvatten som norovirus kan smitta, utan smittan sprids även vid aktiviteter som innebär kontakt med vatten, till exempel vid bad. Virus kan också spridas när människor äter livsmedel som bevattnats med förorenat vatten. Smittskyddsinstitutet har deltagit med laboratorieanalyser och epidemiologiskt arbete i samtliga svenska utbrottsutredningar som redovisas nedan.

### 5.1 Sverige

Det är känt att norovirus orsakar gastroenteritutbrott både i samhället och inom vården. Det är dock svårt att slå fast exakt hur norovirus påverkar samhället. Oftast provtas mycket få personer. Många människor söker nämligen aldrig sjukhusvård, och i många utbrottssituationer sker ingen provtagning alls. Därför är det långt ifrån alla utbrott som rapporteras (Hedlund et al., 2000). Små utbrott som sker i familjen eller på arbetsplatsen rapporteras till exempel sällan. Underrapporteringen av norovirusutbrott är ett vanligt problem även i England och Wales (Dedman et al., 1998). Många länder har dock påbörjat övervakning, både via laboratorieresultat och via telefon eller internetbaserade rapporteringssystem.

Under senare år har ett flertal dricksvattenrelaterade norovirusutbrott konstaterats i Sverige. Det kan finnas flera förklaringar till att en ökning märks av. Den mest troliga förklaringen är att vi nu har metoder för att kunna upptäcka norovirus i vatten. Det finns också ett starkt medialt intresse för norovirus, vilket bidragit till en ökad medvetenhet.

#### 5.1.1 Stockholms län 2001

Ungefär 200 personer insjuknade efter att ha besökt en kombinerad konferens- och läger anläggning i Stockholms län sommaren 2001 (Nygård et al., 2003). Anläggning fick vatten från två egna nyborrade brunnar och hade kommunalt avlopp. Avloppsledningarna var i dåligt skick, och under våren hade avloppet svämmat över i närheten av brunnarna. Prover från de insjuknade visade på norovirus, men inga andra virus eller bakterier iden-

tifierades. Vattenprover visade på avloppspåverkan, och även där påvisades norovirus. När virus hos de insjuknade jämfördes med det virus som fanns i vattnet var de identiska. Den epidemiologiska undersökningen uteslöt något gemensamt livsmedel, och då beslutades att koppla anläggningen till det kommunala dricksvattnet. Det här är det första fallet i Sverige där ett samband mellan vatten och patienter har kunnat påvisas genom att jämföra virussekvenser.

### 5.1.2 Transtrand 2002

Under februari och mars 2002 pågick ett magsjukesutbrott i Transtrand i Dalarna (Carrique-Mas et al., 2003). Tre olika grupper valdes ut (permanent boende, skidåkare och skolbarn) och enkäter skickades ut för att göra en epidemiologisk studie. Hos skolbarnen som kom tillbaka till skolan efter sportlovet fanns ett dos-respons-samband, vilket betyder att ju mer vatten barnen drack, desto större var risken för att de skulle bli sjuka. Undersökning av sjuka personers avföring visade att det var fråga om en norovirus-infektion. Ändå kunde inga indikatorbakterier påvisas i vattnet eller några säkra slutsatser dras från de laborativa undersökningarna av eventuellt norovirus i vattnet. Samhället försörjdes av tre olika vattenverk, och det var en riskfaktor för samtliga grupper att dricka vatten från ett av vattenverken. En kameraundersökning av ledningarna i området visade däremot att det fanns en spricka i ett avloppsledningsrör 10 meter från en av de grundvattenkällor som tillhandahöll vatten till ett av vattenverken. Fagspårning, det vill säga kartläggning av vattnets färdväg med hjälp av speciella virus, från sprickan visade dock inte på någon grundvattentransport från sprickan till vattentäkten (G Allestam, personlig kommunikation).

### 5.1.3 Delsjön och Aspen 2004

I Göteborgsområdet rapporterade ca 400 personer att de hade blivit magsjuka efter att ha badat i främst Delsjön och Aspen sommaren 2004 (Sartorius et al., 2007). Den epidemiologiska analysen visade en högre sannolikhet att insjukna om personen badat och lekt vid strandkanten, haft vatten i munnen eller hoppat i vattnet. De som hade badat mer än 20 meter ut i vattnet var mindre drabbade. Prover från sjuka personer innehöll norovirus GI, och olika genotyper återfanns beroende på om personen badat i Delsjön eller Aspen. Norovirus påvisades i ett rutinvattenprov från Delsjön, som av en händelse togs under pågående utbrott innan utbrottet hade konstaterats. Detta prov hade sparats och analyserades för norovirus i efterhand. Det var dock inte samma sekvens av norovirus i vattnet som hos patienterna. De vattenprover som togs efter utbrottet hade förhöjda halter av *E. coli*, vilket tyder på att vattnet hade förorenats av avföring relativt nyligen. Den direkta orsaken till utbrottet kunde inte fastställas, men misstanke finns att personer hade kräkt i vattnet eller att avföring från en smittad person kommit i kontakt med det. Det kan också ha rört sig om två separata utbrott under samma tidsperiod, eftersom olika genotyper av norovirus hittades beroende på vilken av sjöarna personerna hade badat i. Men det är inte heller ovanligt att finna flera olika genotyper av norovirus vid vattenburna utbrott, jämför gärna med det som står om utbrottet i Lilla Edet nedan.



#### **5.1.4 Värnamo 2007**

Hösten 2007 blev ca 30–35 personer magsjuka efter ett besök på en hästgård utanför Värnamo (T Lindberg, personlig kommunikation). I samband med det togs prover från både brunnsvatten och insjuknade personer och det fanns norovirus både i vattnet och i patientproverna. Viruset var dessutom identiskt, vilket tydligt pekar på att vattnet var orsaken till utbrottet. Brunnsvattnet var också kraftigt förorenat av avloppsvatten, eftersom avloppsbrunnen tidigare hade svämmat över.

#### **5.1.5 Lilla Edet 2008**

Ett av de mer uppmärksammade utbrotten av magsjuka ägde rum under september 2008 i Lilla Edet, som får sitt dricksvatten från Göta älv (Ekvall, 2010). Under själva utbrottet insjuknade 2 400 personer i kommunen. Den hade totalt 13 000 invånare, och av dessa fick 7 500 sitt vatten från det aktuella vattenverket. En mängd prover togs på råvatten och dricksvatten från flera olika ställen, men norovirus kunde inte påvisas i något dricksvattenprov. Däremot påvisades kolifager i råvatten och i flera prover från ledningsnätet. Kolifager används som ett mått på virusavskiljning i vattenreningsverken. Samtidigt påvisades norovirus i majoriteten av proverna från de som hade blivit sjuka. Vid den analysen hittades olika genotyper av norovirus och andra virus, vilket starkt indikerar att dricksvattnet hade förorenats med avloppsvatten. Ändå söktes efter alternativa smittkällor, som ett gemensamt livsmedel, men något sådant samband kunde inte styrkas. Trots avsaknaden av ett laborativt fynd av norovirus i vatten visar alltså den epidemiologiska utredningen att det rörde sig om ett vattenburet norovirusutbrott (Larsson, 2009). Den främsta förklaringen till att norovirus inte hittades i vattenproverna är att vattenproverna till norovirusanalysen togs för sent, först sex till sju dagar efter det misstänkta föroreningsdatumet. Göta älv har nämligen en rinntid på 1,5–5 dagar, vilket innebär att vattenmassan hann bytas ut innan några virusprover togs. Det är alltså troligt att en punktförorening späddes ut och fördes bort i vattenmassorna.

#### **5.1.6 Evertsberg 2009**

Våren 2009 insjuknade en stor del av invånarna i orten Evertsberg i magsjuka (Riera-Montes et al., 2011). Evertsberg får sitt vatten främst från vattenverket i den närbelägna orten Dysberg. Men det finns också ett vattenverk i Evertsberg, Evertsbergs VV, som fungerar som reservvattentäkt. Vid det aktuella tillfället användes Evertsbergs VV, eftersom samhället under påsklovet hade fler besökare på orten och då förbrukade mer vatten än vanligt. Samtidigt ökade antalet magsjuka märkbart, kokningsrekommendationer infördes som var i kraft i drygt två månader. Analyser av ett vattenprov visade att det fanns norovirus i det kommunala ledningsnätet. Även i proverna från de som blivit sjuka hittades norovirus. Därför gjordes en sekvensjämförelse mellan det norovirus som fanns i vattenprovet och det som fanns hos patienterna, och sekvenserna visade sig stämma överens till 100 %. Misstanke finns att utbrottet orsakades av att smältvatten runnit ner i källan och förorenat vattnet i samband med snösmältningen. Evertsbergs



VV stängdes efter utbrottet, och sedan togs kokningsrekommendationen bort. Därefter påbörjades provborrningar efter en annan vattenkälla.

#### **5.1.7 Sälen 2010**

Under våren 2010 insjuknade personer som vistades i en stugby i Sälen, och patientprover visade på norovirus (G Allestam, personlig kommunikation). Stugorna fick sitt dricksvatten från en brunn som innehöll ett norovirus som var identiskt med det som hittades hos de sjuka personerna. Vattenprover samlades också in från andra distributörer i närheten, bland annat en restaurang, men inte i något av dessa prover påvisades norovirus. Den aktuella brunnen rengjordes och inga fler sjuka personer rapporterades efter det.

#### **5.1.8 Öland 2010**

På Öland insjuknade ca 200 människor under sommaren 2010 (Tjörnbo, 2011). Kommunen fattade snabbt misstankar om att det kunde röra sig om en specifik brunn. Vid provtagning av brunnsvattnet påvisades fekala indikatororganismer (organismer som finns i avföring) och norovirus, vilket tyder på att brunnen var avloppspåverkad. Hos de patienter som lämnat ett prov återfanns också norovirus, och återigen visade sekvenseringen att norovirus hos patienterna och i vattnet var identiska. Det kan tyckas konstigt att en enda brunn kan bidra till att så många i området blev sjuka, men det finns en logisk förklaring. Under början av 60-talet och fram till mitten av 90-talet hade lantbrukarna på Öland rätt att koppla sina brunnar till dricksvattnet, eftersom det under perioder kan bli ont om vatten i brunnarna. Bönderna kunde på så vis använda sitt brunnsvatten till djuren och endast vid brist på vatten "infiltrerades" brunnen av vatten från nätet. Den här lösningen skulle minska vattenkostnaderna för bönderna, och brunnarna förseddes med backventil. I den aktuella brunnen hade backventilen slutat att fungera. Vatten från brunnen kunde därför tryckas ut i ledningsnätet, som hade lågt tryck, och distribueras till andra hushåll. Brunnen kopplades sedan bort, och som en direkt åtgärd efter utbrottet har kommunen beslutat att se över liknande kopplingar.

#### **5.1.9 Gotland 2010**

Runt midsommar 2010 drabbades ett mindre stugområde på Gotland av norovirus i brunnsvattnet (G Allestam, personlig kommunikation). Två brunnar i området fick sitt vatten från samma grundvattenmagasin. Båda brunnarna innehöll norovirus, och sekvenserna var identiska. Även det norovirus funnet hos de insjuknade var identiskt med norovirus i brunnsvattnet. I brunnsvattnet fanns också fekala indikatororganismer. Efter en inspektion identifierades åtminstone ett underdimensionerat enskilt avlopp, och detta har nu åtgärdats.

#### **5.1.10 Eskilstuna 2010**

Under sensommaren 2010 drabbades ungefär 1/3 av gästerna i ett bröllops-sällskap av magsjuka (G Allestam, personlig kommunikation). Festen hölls i en lokal utanför Eskilstuna som hade egen brunn. De som hade blivit

sjuka lämnade prover, och analysen visade att proverna innehöll norovirus. Även ett vattenprov togs och det norovirus som påvisades var identiskt med viruset hos de sjuka när sekvenserna i proverna jämfördes. Även i det här fallet fanns fekala indikatororganismer i vattnet. Ägaren till brunnen fick ett föreläggande från kommunens miljö- och räddningsnämnd, och sedan påbörjades sökande efter en alternativ vattenförsörjning.

## **5.2 Europa**

Det finns ett flertal rapporter om norovirusutbrott i Europa, men endast en del kommer att tas upp här, som belysande exempel. Författaren har särskilt valt att lyfta fram utbrott med olika bakgrund och olika typer av spridningsvägar.

### **5.2.1 Finland 2007**

Finland har en stark tradition av att studera vattenburna utbrott. I slutet av november 2007 skedde ett stort vattenburet utbrott i Nokia (Laine et al., 2010). Renat avloppsvatten, så kallat tekniskt vatten, hade av misstag letts in i dricksvattennätet. Ventilen mellan de båda ledningarna hade då varit öppen i två dagar. Extrapolering från enkätstudier gav att ungefär 8500 personer insjuknade av vattnet. Analysen av proverna från vattnet och från de insjuknade visade på att det förekom en mängd olika patogener, men de som ansågs ha störst betydelse för utbrottet var norovirus, campylobakter och giardia. Det fanns också ett epidemiologiskt samband mellan den mängd vatten som en person druckit och sannolikheten att insjukna. Enkätstudien visade dessutom att ca sju gånger fler insjuknade än det antal personer som sökte sjukvård. Kokningsrekommendationer gällde i nästan tre månader innan vattnet ansågs drickbart igen.

### **5.2.2 Norge**

I Norge har en sammanställning över 81 dricksvattenburna utbrott mellan 1984 och 2007 gjorts (Kvitsand and Fiksdal, 2010). Sammanställningen visar bland annat att antalet utbrott till följd av förorenat grundvatten (40 %) överensstämde med andelen grundvattenverk. Dessutom visar den att antalet personer som blev sjuka av olika mikroorganismer under den aktuella perioden var proportionellt till det antal personer som får vatten från grundvattenverk (15 %). Detta reflekterar att tätbebyggda områden får sin vattenförsörjning från ytvattenverk. Norovirus var den mikroorganism som orsakade flest utbrott (26 %) när det gäller grundvatten, i de fall där orsaken till utbrottet kunde fastställas. Norovirus orsakade även utbrott där källan var ytvatten (20 %). Majoriteten av utbrotten skedde i yt- och grundvattenverk utan desinfektion. Det var dock färre utbrott som inträffade i de kommunala grundvattenverken än i ytvattenverken, trots att nästa dubbelt så många kommunala grundvattenverk inte hade någon desinfektion vid dricksvattenproduktionen jämfört med ytvattenverken.

### **5.2.3 Schweiz 1998**

En liten ort i Schweiz drabbades 1998 av ett vattenburet norovirusutbrott där drygt hälften av ortens 3 500 invånare insjuknade (Hafliger et al., 2000). Både norovirus av genotyp GI och GII fanns hos de sjuka men bara norovirus av genotyp GI i vattnet. Enda förklaringen till fyndet av GII hos patienterna men inte i vattnet som ges är att GII stammen antagligen cirkulerat i vattnet under en period men att den inte kunde upptäckas vid provtagningsstillfället. I det här fallet tros ett stopp i avloppssystemet vara orsaken till att avloppsvatten kom in i grundvattnet.

### **5.2.4 Italien 2000, 2005 och 2009**

Italien har rapporterat tre troliga vattenburna norovirusutbrott (Boccia et al., 2002, Rizzo et al., 2007, Scarcella et al., 2009). I två av fallen verkar det som om det kommunala vattnet har förorenats genom brister i ledningsnätet på väg till konsumenten (Boccia et al., 2002) (Rizzo et al., 2007). I det tredje fallet misstänks vattenkällan (en sjö) blivit förorenad (Scarcella et al., 2009). Endast i ett fall påvisades norovirus i dricksvattnet (Scarcella et al., 2009), men ingen sekvensering utfördes och därför kunde inte patientproven och vattenprovet jämföras.

### **5.2.5 Holland 2002**

Det finns inte så många rapporter om utbrott på vattenlekparker. Det första kända utbrott som rapporterats inträffade i Holland under 2000 (Hoebe et al., 2004). Ungefär 200 barn från tre olika skolor lekte i en vattenlekpark, och ungefär hälften av barnen insjuknade med diarréer och kräkningar. Den epidemiologiska undersökningen visade även på sekundärsmitta, det vill säga att smittan fördes vidare, och ytterligare 39 personer insjuknade till följd av det. Laboratorieundersökning av lekparksvattnet visade att det fanns indikatororganismer och norovirus. Avföringsprov från insjuknade barn analyserades också och då påvisades norovirus hos 88 % av de testade barnen. Hälften av dessa positiva prover sekvenserades och visade sig innehålla norovirus som var identiskt med det som fanns i lekparksvattnet. Dricksvattnet i parken visade däremot inte på någon förorening. Det fanns ett dos-respons samband mellan hur länge de olika skolorna befann sig i vattenlekparken och hur många elever som blev sjuka i respektive skola.

## **5.3 Världen i övrigt**

### **5.3.1 USA 1989**

I Arizona, USA, skedde ett utbrott som troligtvis delvis berodde på den typ av berggrund som finns i området (Lawson et al., 1991). Berggrunden innehåller mycket kalksten och sandsten. Sandsten anses vara ganska ogenomträngligt för vatten, och båda stenarterna filtrerar vatten dåligt. Utbrottet, som drabbade ca 900 personer, skedde 1989 vid en större anläggning med enskilt avlopp. Avloppet hade börjat läcka, och detta vatten infiltrerade grundvattenmagasinet. Vid tillfället fanns inte tillgång till någon metod för att analysera norovirus i vatten, men hos några insjuknade hittas förhöjda

antikroppshalter mot norovirus i serum. Det lokala miljö- och hälsoskyddskontoret ansåg därför att det var ett vattenburet utbrott orsakat av norovirus. I de vattenprover som togs från källan och från tappkranar fanns en tydlig fekal påverkan. Anläggningen kom aldrig till rätta med den förorenade källan och använder numera kommunalt vatten.

### 5.3.2 USA 2004

Ett utbrott med 1 450 insjuknade rapporterades från South Bass Island i Ohio i USA under 2004 (O'Reilly et al., 2007). South Bass Island är en ö med en berggrund av kalksten. Den större staden på ön får sitt dricksvatten från Lake Erie. Det finns även många enskilda brunnar med grundvatten på ön. Utbrotsutredningen visade att risken för att insjukna ökade ju mer vatten en individ konsumerade. Det gick inte att fastställa om det var kranvatten (ytvatten) eller brunnsvatten som orsakade sjukdomen, eftersom det fanns så många korskopplingar från brunnar till ledningsnätet. Dock upptäcktes att grundvattnet antagligen var förorenat då majoriteten av brunnarna visades sig vara förorenade. Det kan finnas flera möjliga källor till föroreningen: a) en olaglig dumpningsplats för avloppsavfall, b) dålig naturlig filtrering av regnvatten på grund av det tunna jordlagret, c) inläckage av ytvatten från Lake Erie samt d) sprickor i berget, där vätska från enskilda, läckande avlopp kan ledas ner till grundvattenkällan. Analys av prover från sjuka människor visade att norovirus var den näst vanligaste mikroorganismen som identifierades och fanns hos 15 % av patienterna. *C. jejuni* var allra vanligast och återfanns hos 23 % av de insjuknade. I vattenproverna och i isproverna hittades dock inget norovirus, men däremot virusindikatorer.

### 5.3.3 Nya Zeeland 2007

I Nya Zeeland drabbades en skidanläggning av ett vattenburet norovirusutbrott under 2006 (Hewitt et al., 2007). Hos de personer som blev sjuka hittades framförallt norovirus, men även rotavirus, cryptosporidium och campylobakter återfanns i avföringsproverna. Patientproverna innehöll främst norovirus GI men även GII upptäcktes. Vattnet innehöll också norovirus GI, som var identiskt med GI hos de sjuka. Ungefär 200 personer drabbades och den epidemiologiska undersökningen visade på ett samband mellan att dricka vatten och att insjukna. Som så ofta är det flera tillfälligheter som spelar in vid ett utbrott. Anläggningen fick sitt vatten från en naturlig källa, men under perioder med hög förbrukning användes också vatten från en fjällbäck som vattenkälla. Under den aktuella tiden fanns det problem med en septisk tank som hade svämmat över. Tanken låg uppströms från fjällbäcken och misstänks var det som förorenade bäcken. Det förorenade bäckvattnet pumpades sedan till anläggningens vattentankar.

### 5.3.4 Kina 2010

Vid ett utbrott nyligen i den kinesiska provinsen Guangdong insjuknade 427 personer i gastroenterit (Yang et al., 2011). Norovirus kunde identifieras i sex av åtta avföringsprov från personer som blivit sjuka. Eftersom det

misstänktes att smittan spreds via vattnet, undersöktes också förekomsten av norovirus på olika ställen vid två vattenverk i provinsen. Två av sex prover på vattnet från ett av vattenverken (A) visade sig innehålla norovirus, medan ett prov från det andra vattenverket (B) var negativt. Det fanns dock ett utlopp för avlopp sjuttio meter nedströms från intaget till vattenverk A, och vid provtagning därifrån påvisades norovirus i vattnet. Alla positiva prov var 100 % identiska vid sekvenseringen av norovirus. Den epidemiologiska undersökningen visade sedan att 80 % av de insjuknade fick sitt dricksvatten från vattenverk A. Det fanns också en signifikant ökad risk att insjukna bland de människor som drack vatten från vattenverk A jämfört med de som drack vatten från det närbelägna vattenverk B. Misstanke finns att flödet minskade i älven som fungerar som råvattenintag för vattenverk A och B. Det avloppsvatten som släppts ut nedströms kunde på så vis tränga tillbaka upp och förorena vattnet vid intaget för vattenverk A. Vattenverk A ligger nämligen bara sjuttio meter från avloppsutloppet, medan vattenverk B ligger 8 kilometer uppströms. Båda vattenverken hade liknande vattenbehandling, men det fanns stora brister vid vattenverk A.

## 6 Diagnostik

### 6.1 *Norovirus i dricksvatten, rekreativsvatten (badvatten) och avloppsvatten*

Det är inte ovanligt att identifiera flera olika typer av norovirus vid utbrott där vattnet har förorenats av avloppsvatten. Hos människor kan även helt andra virustyper identifieras. Detta försvårar analysen, eftersom det är lätt att missa de olika varianterna hos en patient. Kanske upptäcks bara den dominerande varianten (Lysen et al., 2009). Det är annorlunda med utbrott som beror på smittade livsmedel, där smittan orsakas av att en person som bär på viruset hanterat livsmedlet. I dessa fall innehåller patientproverna oftast bara en typ av norovirus (Kageyama et al., 2004).

#### 6.1.1 Vattenanalyser

Vid alla utbrott är det viktigt att ta prover från den misstänkta smittkällan på ett tidigt stadium. Det är också viktigt att det sker på rätt sätt, och gärna att proverna tas vid olika provtagningsställen. Alla proverna behöver inte analyseras, men vid behov kan sparade prov som anses vara relevanta analyseras vid ett senare tillfälle. Figur 4 visar schematiskt förloppet för analyserna vid ett misstänkt utbrott av norovirus i vatten, när Smittskyddsinstitutet utför analyserna. I dagsläget är det bara Smittskyddsinstitutet som utför analyser av vatten vid misstake om vattenburet norovirusutbrott. Analysen syftar till att fastställa ett samband mellan vattenproverna och de prover som kommer från sjuka personer.

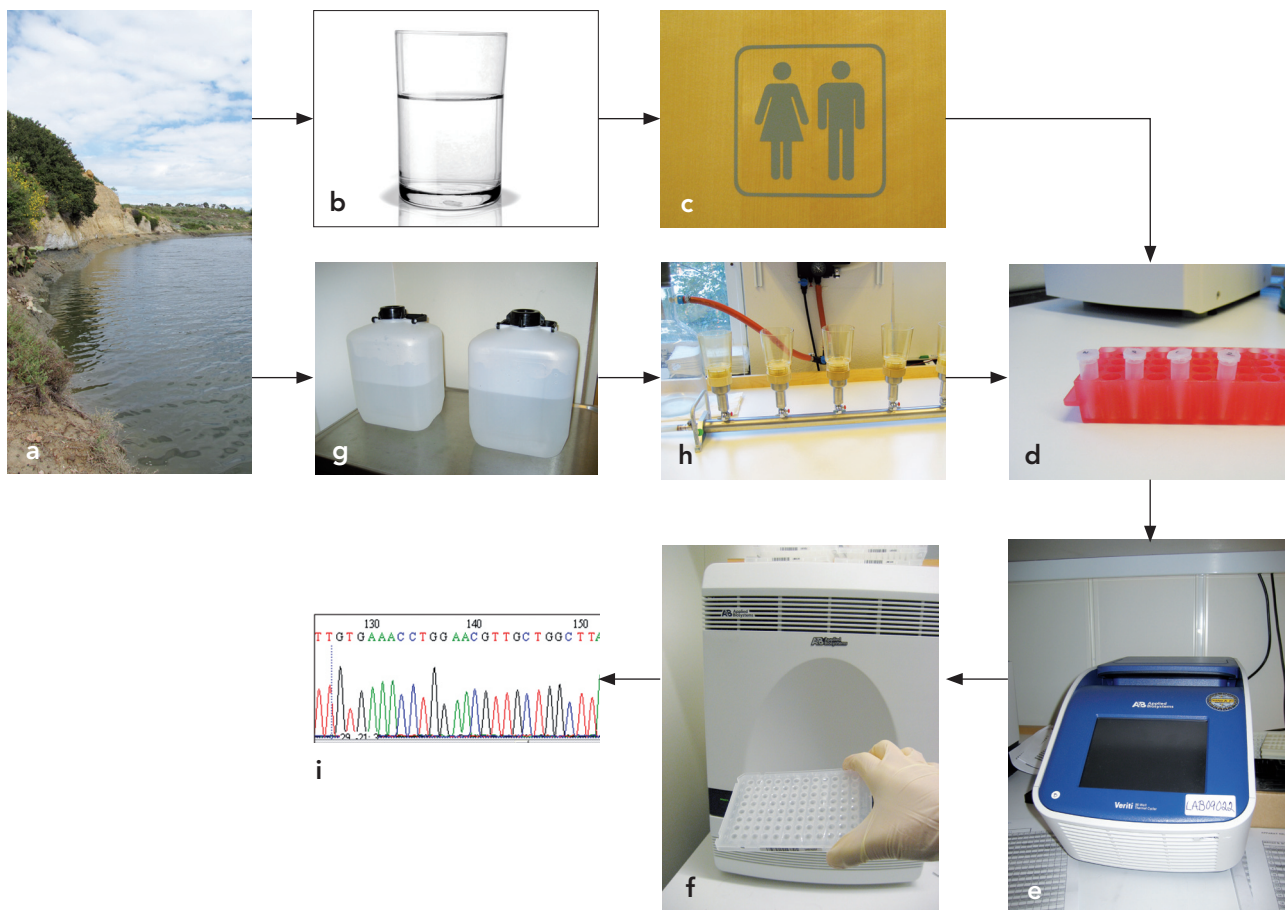
För att lyckas detektera norovirus i vatten krävs att vattnet provtas när viruset fortfarande finns i detekterbar mängd. En tillfällig förorening späds snabbt ut i systemet, så att det inte finns några detekterbara virusnivåer i vattnet en tid efter föroreningstillfället. Ett utbrott i Evertsberg (Riera-Montes et al., 2011) och ett utbrott på en badplats i Göteborg (Sartorius et al., 2007) belyser hur viktig tidpunkten för provtagningen är. I båda fallen kunde norovirus bara detekteras i ett prov, trots att flera prover togs. I Evertsberg fanns separat dricksvatten i en dunk, och när det gäller badvattnet fanns ett separat rutinprov för mikrobiologisk analys.

Maunula et al. (2005) föreslår ett så kallat "rolling sample" provtagnings-system för vattenverk där det finns risk för kortlivad kontaminering. Idén går ut på att ta prover regelbundet och enligt ett schema och att provet sparas vid 4°C. Om ett utbrott inträffar, kan det senast sparade provet analyseras med avseende på förorening och misstänkta mikroorganismer. Om det inte finns några tecken på utbrott, hålls proven ut i samma takt som nya prov tas.

#### 6.1.2 Dricksvatten

Majoriteten av Sveriges invånare får sitt dricksvatten från en allmän vattentäkt, och de flesta vattenverken i Sverige ägs och drivs av kommunen. Drygt





Figur 4. Flödesschema för hur analysen går till vid Smittskyddsinstitutet när det finns en misstänkt vattenburen norovirusmitta.

Råvatten (a) används som dricksvatten (b). Prover tas från personer som misstänks blivit sjuka (c) av att dricka vattnet och det genetiska materialet renas fram (d). Detta kopieras i PCR (e) och analyseras i en sekvenseringsmaskin (f). Påvisas norovirus, tas prover från råvattnet (g). Vattnet filtreras (h), och sedan följer analysen samma steg som för patientprover. Sekvenseringsresultatet (i) visar vilken typ av norovirus som fanns hos patienterna och i vattnet. Fotografi a och b från iStockphoto.com.

en miljon personer har dock enskild vattenförsörjning, där grundvatten är den vanligaste källan.

Sverige använder både ytvatten och grundvatten för att producera dricksvatten. Ungefär lika många invånare får sitt vatten från ytvatten som från grundvatten. Hälften av grundvattnet är naturligt bildat och den andra hälften består av grundvatten som förstärks genom konstgjord infiltration. Det finns färre ytvattenverk men de är i stället oftast större än grundvattenverken. Ytvattnet innehåller mer organiskt material, fler mikroorganismer, och har ofta större variationer i vattenkvaliteten än grundvattnet. Detta innebär att beredningsprocessen skiljer sig åt mellan yt- och grundvattenverk.

Beredningen av yt- och grundvatten i vattenverken syftar till att säkerställa att vattnet är säkert att dricka. Oftast används kemisk fällning, filtrering och desinfektion. Det är vattnets kvalitet som avgör hur dessa metoder kombineras och vilken typ av till exempel desinfektion som används. En del vattenverk har börjat använda UV-ljus i stället för klorering som desinfektion.

För att skydda dricksvattentäkter kan vattenskyddsområden inrättas. Skyddsområdena har som syfte att förebygga och begränsa föroreningar som på kort och lång sikt kan ha en negativ inverkan på vattentäkterna (Svenskt Vatten, 2007). Vattenskyddsområdena ger dock inget absolut skydd. Ungefär 70 % av vattentäkterna i Sverige har ett skyddsområde enligt en enkätundersökning som Svenskt Vatten genomförde under 2006 (Svenskt Vatten, 2007).

Dricksvattenburna sjukdomsutbrott beror oftast på en eller flera brister (Lee et al., 2002):

- obehandlat ytvatten
- obehandlat grundvatten
- störningar i barriärer (till exempel tillfälligt avbrott i desinfektionen, ofullständig eller ingen filtrering)
- störningar i distribueringsystemet (till exempel korskopplingar, förorening i samband med reparationer, förorening av förvaringsplatsen)
- okänd eller övrig kontaminering (till exempel via flaskvatten) eller via vatten som inte är avsett för konsumtion (till exempel vatten för bevattning i vissa länder).

### 6.1.3 Rekreativsvatten (badvatten)

Rekreativsvatten är vatten som används av människor till olika aktiviteter, till exempel vattenskidåkning eller paddling, och aktiviteterna kan ske på platser som inte är iordningställda badplatser. Detta innebär att vattnet inte kontrolleras och regleras på samma sätt som badvatten men att människor ändå kommer i kontakt med det.

Inom EU:s ramverk (EU Framework Project 6 VIROBATHE) undersöks förekomsten av adenovirus och norovirus i sötvatten och saltvatten (marint) i nio olika länder. Adenovirus är ett DNA-virus som också kan orsaka magsjuka, och det kan finnas i vatten. Adenovirus används dock främst som ett indikatorvirus. I den aktuella studien undersöktes därför möjligheten att använda adenovirus som indikatorvirus samtidigt som försök gjordes för att hitta lämpliga detektionsmetoder för virus i de vatten som undersöks (Wyn-Jones et al., 2011). Tretton olika sötvatten och elva olika saltvatten undersöktes och totalt togs 1 410 prover. I 553 av dessa prover kunde adenovirus och/eller norovirus påvisas, varav 132 innehöll enbart norovirus. Studien visade att adenovirus förekommer oftare i sötvatten än i saltvatten, men förhållandet är det omvända för norovirus: det verkar oftare finnas norovirus i saltvatten. Vid jämförelse av resultaten med nivåerna av indikatorbakterier, konstaterades att mer än 50 % av de prover som skulle ha fått omdömet ”godkänt” är positiva för adenovirus eller norovirus.

### 6.1.4 Avloppsvatten

I de fall dricksvatten förorenats är det vanligt med inträngning av avloppsvatten. Avloppsreningsverken skiljer bort en del virus, men allt försvinner inte (Ottoson et al., 2006a, Ottoson et al., 2006b, Nordgren et al., 2009). Således kan både renat och orenat avloppsvatten sprida smitta.

Det finns alltid indikatorbakterier i avloppsvatten, men det betyder inte nödvändigtvis att det också finns patogener. En befolkning utsöndrar nämli-



gen alltid indikatororganismer, medan närvaron av patogener i avloppsvattnet beror på vilka sjukdomar befolkningen bär på (Ottoson et al., 2006a). Normalt sett undersöks inte vilka nivåer av virus det finns i avloppsvatten. Det finns dock några studier från olika avloppsreningsverk. En studie som har utförts på fyra avloppsreningsverk i Sverige visar att det inte finns någon korrelation mellan reduktion (minskning av antal och/eller viabilitet) av patogener, och indikatororganismer (Ottoson et al., 2006b).

I en annan studie, som utfördes vid ett avloppsreningsverk i Göteborg, upptäcktes norovirus vid flera olika provtagningspunkter (Nordgren et al., 2009). Det inkommande vattnet innehöll i medeltal  $3,2 \times 10^5$  arvsanlag (genom) norovirus GI och  $4,1 \times 10^5$  arvsanlag GII. Skillnader kunde också ses i koncentration av GI och GII under året, där GII fanns i högre koncentration under vintermånaderna medan GI uppvisade högre nivåer under sommarmånaderna. I just det här reningsverket var reduktionen ungefär 1,5 log enheter för GI och GII. Vid högre koncentrationer av inkommande norovirus ökade också reduktionen, men den minskade när vattenflödet steg. I den tidigare studien av fyra vattenverk i Sverige (se ovan) var reduktionen av norovirus 0,9 log enheter (Ottoson et al., 2006b). Reningsverken har i de här två fallen inte så god barriärverkan mot virus.

### 6.1.5 GI och GII i vatten

GI och GII är de genogrupper av norovirus som vanligen upptäcks vid utbrott. Det finns flera rapporter om norovirus GI i vatten, där norovirus i vatten har kunnat kopplas till norovirusfynd hos patienter (Hafliger et al., 2000, Hoebe et al., 2004, Kim et al., 2005). GI är alltså ofta associerat med vattenburna utbrott, vilket lett till tanken att GI är mer stabilt i miljön än GII (Maunula et al., 2005). Chan et al. (2006) undersökte mängden norovirus i avföringsprover och fann att GI-proverna innehöll ungefär en hundradel så många virus som GII-proverna. Det skulle kunna betyda att GII lättare sprids fekal-oralt (via avföring till munnen) än GI, och en del forskare tror också att det skulle kunna vara en förklaring till varför en del vattenburna GI-utbrott inte sprids lika snabbt i samhället (Hewitt et al., 2007). Samtidigt är det viktigt att notera att studien hade ca fyra gånger fler patienter som var infekterade med GII än med GI (Chan et al., 2006), vilket kan ge en skevhet i beräkningarna.

## 6.2 Vanliga metoder inom virusdetektion

### 6.2.1 Odling

Ofta är det önskvärt att kunna avgöra om ett virus är viabelt (livsdugligt) eller inte. Det kan göras genom att se om viruset kan infektera celler. Hur mycket virus som finns kan beräknas genom att se hur många celler som blivit infekterade. En annan fördel med att odla virus i celler är att stora mängder virus kan odlas upp för att användas under kontrollerade former i försök.

Tyvärr är det inte så enkelt med norovirus. Det har visat sig vara svårt att odla humant norovirus (Duizer et al., 2004b), och det har inte heller fun-

nits några fungerande djurmodeller. Det här har försvårat studier av viruset. Eftersom norovirus är ett viktigt vattenburet virus som inte går att odla, måste alternativa metoder användas för att detektera norovirus. En sådan metod är PCR.

### 6.2.2 Fördjupning om odling

Straub et al. (2007) har visat att humant norovirus kan infektera och replikera (det vill säga kopiera) arvsmassan i ett avancerat system där en tredimensionell organmodell av tarmepitelceller (Straub et al., 2007). Det här systemet kräver dock specialutrustning, och det har därför varit svårt att upprepa försöken. Nivån av virusreplikation (viruskopiering) i systemet har också ifrågasatts, även om det är sant att systemet kan infekteras av virus (Chan et al., 2007).

I dagsläget finns det möjlighet att odla och detektera murint norovirus (från möss) i murina celler (Cox et al., 2009, Wobus et al., 2004). Även felint calicivirus (från katter) har använts flitigt som modellvirus, men felint calicivirus tillhör släktet vesivirus medan humant och murint norovirus tillhör släktet norovirus. Även en variant funnen hos Rhesusapor har föreslagits som modellvirus, eftersom den kan odlas i en cellinje (Farkas et al., 2008), men detta fynd är så nytt att det återstår att fastställa användbarheten. En grupp har lyckats transfektera (överföra) humant norovirus-RNA till mammalieceller och påvisa virusproduktion, men viruspartiklarna sprider sig inte till cellerna runtomkring, vilket indikerar att det kan vara själva infectionen av cellerna som är flaskhalsen vid odling av humant norovirus (Guix et al., 2007).

### 6.2.3 Vattenprover

För att kunna analysera för virus i vatten krävs flera olika steg. Den slutvolym som ska analyseras måste vara liten, medan stora mängder vatten kan behövas till att börja med för att få tillräckligt många viruspartiklar i provet. Därför innehåller analysen flera olika steg. I det här avsnittet vill författaren ge läsaren en förståelse för metoderna. Mer ingående exempel ges i fördjupningsdelen. De källor som anges redogör för hela förloppet, och författaren hänvisar därför den läsare som vill ha mer information till respektive källa. Den läsare som vill fördjupa sig i de olika typerna av PCR och deras applikation inom virologi till sammanfattningarna av (Mackay et al., 2002, Ratcliff et al., 2007). Denna rapport går inte heller igenom olika koncentreringsmetoder, utan läsaren hänvisas till sammanställningen av (Wyn-Jones and Sellwood, 2001) som också utvecklas i en SVU-rapport (Dalin et al., 2010).

### 6.2.4 PCR

PCR (polymerase chain reaction) är en metod som kan användas för att påvisa genetiskt material, antingen DNA eller RNA. Tekniken går ut på att en del av det genetiska materialet som ska detekteras väljs ut och sedan skapas många kopior (amplifiering) av just den biten av det genetiska materialet. Den här typen av PCR kallas ibland konventionell PCR, och produkten

kan undersökas när reaktionen (kopieringen) är slutförd. När istället RNA ska undersökas, omvandla först RNA till DNA i en reaktion som kallas omvänd transkription (reverse transcription, RT, på engelska).

Nestad-PCR är ett sätt att höja sensitiviteten och specificiteten av PCR-reaktionen. När det genetiska materialet kopierats upp i första PCR-reaktionen, kan kopiorna användas i en ny reaktion. Kopiorna genomgår då ytterligare en PCR-reaktion, och området som ska kopieras ligger innanför det första kopierade området. Semi-nestad PCR är en variant på nestad-PCR, men kopieringsförhållandena påminner delvis om den första PCR-reaktionen.

Realtids-PCR är en vidareutveckling av den konventionell PCR. Med den här tekniken är det möjligt att mäta hur många kopior som tillverkas under tiden som kopieringen pågår, det vill säga i realtid. Med realtids-PCR är det alltså möjligt att kvantifiera mängden DNA som fanns från början i provet, vilket då kallas kvantitativ realtids-PCR.

Mätintervallet för realtids-PCR är  $10-10^7$  virus per prov (Nordgren et al., 2008). Ju färre virus som finns i ett prov, desto större är risken för ett falskt negativt resultat, eftersom bara en fraktion av provet analyseras.

Molekylära metoder har några nackdelar. Till dem hör risken för falskt positiva resultat på grund av föroreningar av provet i laboratoriet och falskt negativa resultat när det finns ämnen som hämmar reaktionen. Alla analyser med PCR bygger på att det finns genetiskt material från viruset. Men det talar inte om huruvida viruset är viabelt (levande) och infektiöst. Dessutom förloras virus och DNA/RNA under analysförfarandet. Den eventuella mängdangivelsen är således bara ett riktvärde för jämförelse, inte något absolut tal. Det är inte känt vilka nivåer som krävs för att norovirus ska kunna detekteras i dricksvatten. Det är också viktigt att ha goda kontrollsystem för PCR för att resultaten ska vara kliniskt relevanta. PCR har alltså begränsningar som är en utmaning vid arbetet med virus som är föränderliga (Ratcliff et al., 2007).

Det finns flera invändningar mot kvantitativ realtids-PCR. En av de vanligaste är att metoden anger antalet arvsanlag (genom) men inte tar hänsyn till deras viabilitet, vilket kan feltolkas som ett för högt resultat av mängden infektiösa virus. Det beror bland annat på att all inaktivering inte nödvändigtvis orsakar skador på ett virus genetiska material. Det kan även bero på att behandlingar som påverkar genetiskt material, som UV-behandling, har rapporterats ge falska positiva resultat vid PCR (Pecson et al., 2011). I dagsläget är det oklart hur skador på det genetiska materialet förhåller sig till inaktivering. Pecson et al. (2011) har i en studie försökt skapa en struktur för att översätta skador på genomet till virusets förmåga att infektera genom att använda en modell där mindre gensegment amplifieras, men fler försök och vidareutveckling krävs.

Molekylära metoder har också många fördelar. Med dem kan lägre nivåer av virus påvisas än vad som kan göras med hjälp av till exempel odling eller serologiska metoder. De molekylära metoderna kan också automatiseras, och många prover kan analyseras samtidigt. Dessutom finns det möjlighet att leta efter flera olika mikroorganismer, till exempel olika typer av virus eller virus och bakterier, på en och samma gång. Det går också snabbare att

utföra PCR än att till exempel odla upp ett prov. I samband med norovirus, som inte går att odla, är det en stor fördel att det går att påvisa genetiskt material istället.

#### **6.2.5 Sekvensering**

Sekvensering är en metod för att bestämma i vilken ordning byggstenarna sitter i det erhållna DNA. Vid sekvensering används inmärkta byggstenar i PCR-reaktionen, och kopior av DNA görs. Vid sekvenseringen läses sedan byggstenarnas ordning i DNA:t av. Den här informationen kan användas för att jämföra DNA-sekvenser från olika källor, till exempel från virus som hittats hos olika personer, i vatten eller livsmedel.

#### **6.2.6 Fördjupning av molekylärbiologiska metoder och sekvensering**

Under senare år har det publicerats flera olika molekylärbiologiska metoder för detektion att påvisa norovirus. Många utgår från den metod som Gilgen et al. presenterade 1997, där norovirus detekterats med PCR. Det är inte möjligt att presentera alla olika varianter som existerar. I den här rapporten tar vi därför upp några olika varianter av PCR.

Inom EU finns en grupp (CEN/TC275/WG6/TAG4) som arbetar med att ta fram en standardiserad metod för detektion av norovirus och hepatit A i livsmedel. Gruppen tar också fram referensmaterial för bland annat vatten. De utgår ifrån en metod för detektion av norovirus i skaldjur som publicerats av Le Guyader et al. (2009). Detektionsgränsen för metoden anges till 100 kopior RNA per gram skaldjur för GI och 10 kopior RNA för GII (Le Guyader et al., 2009).

En semi-nestad RT-PCR för detektion av norovirus i vatten har också publicerats (Riera-Montes et al., 2011). Metoden har använts vid ett flertal vattenburna utbrott i Sverige (G Allestam, personlig kommunikation). Den amplifierar samma område av noroviruset som amplifieras vid analys av prover från människor med PCR. Detta möjliggör en sekvensjämförelse mellan virusfynden hos människor och i vatten.

Baert et al. (2008) satte upp en realtids RT-PCR för att detektera murint norovirus (från möss) och korrelerade PCR-resultaten med resultaten från infektionsstudier. Baerts et al. studie visar att mängden genetiskt material inte korrelerar med hur infektiöst viruset är, då PCR detekterar RNA från icke-viable (icke-levande) virus (Baert et al., 2008). Det har tidigare visats att det inte finns någon korrelation mellan hur infektiöst viruset är och detektionen av viralt genetiskt material för hepatit A (Hewitt and Greening, 2006), felint calicivirus, poliovirus (Gassilloud et al., 2003) eller adenovirus (Choi and Jiang, 2005). Detta pekar på en begränsning hos de molekylära verktygen när det gäller att avgöra infektionsrisken för fynd i vatten. Det konstaterade genetiska materialet måste härröra från en infektiös partikel och visar därmed att livsmedlet eller vattnet har blivit förorenat. Vid fynd av viralt genetiskt material finns alltså en teoretiskt möjlig infektionsrisk (Gassilloud et al., 2003).

I en studie genomförd av Duizer et al. (2004) studerades skillnader mellan mängden RNA som detekteras med konventionell PCR respektive realtids-PCR. Forskarna föreslog att skillnaderna delvis skulle bero på att

PCR-produkten är mycket kortare i realtids-PCR än i konventionell PCR (Duizer et al., 2004a).

Ett problem vid användning av realtids-PCR är att produkten är så kort, oftast 50–150 baspar, vilket gör den svår att sekvensera. Realtids-PCR går fortare än konventionell PCR, men vid sekvenseringen av norovirusfynd kan analysen behöva göras om med konventionell PCR för att få en längre produkt, som går att sekvensera. Nyligen publicerade dock Schultz et al. (2010) en realtids-RT-PCR där PCR-produkten är över 350 baspar lång och produkten går att sekvensera i efterföljande steg.

## 7 Desinfektion och biokemiska egenskaper

### 7.1 Kort om klor

Klor används ofta för desinfektion av vatten och förekommer främst som fritt klor eller bundet aktivt klor. Fritt klor har större desinfektionseffekt än bundet klor. Det fria klorer kan existera i två olika former: underklor-syrlighet ( $\text{HOCl}$ ) och hypokloritjon ( $\text{OCl}^-$ ) (Mara and Horan, 2003). Underklor-syrlighet dominerar vid låga pH-värden (under pH 7,5) och är effektivare som desinfektionsmedel än hypokloritjonen. Svenska vatten pH-justeras dock ofta upp till över pH 7,5 då den svagare hypokloritjo-nen är mest framträdande. Bundet klor kan vara associerat med organiska och oorganiska ämnen. Ytvatten innehåller ofta mer organiska ämnen än grundvatten, och klorer i ytvatten är ofta bundet medan grundvatten ofta har en högre halt av fritt klor. Det krävs ofta högre halter av klor än de 1,0 mg/l som den svenska lagstiftningen tillåter för att få tillräckligt mycket fritt klor i ytvattnet. De halter som nämns i Keswicks experiment nedan, under rubriken kemisk behandling, är därför mycket svåra (omöjliga) att uppnå i dricksvatten från ytvattenverk.

### 7.2 Närvaro av genetiskt material

Viralt RNA kan påvisas även när ett virus har tappat sin förmåga att infek-tera. Det krävs högre koncentrationer av hypoklorit, högre eller lägre pH eller längre exponering för värme eller UV-ljus för att minska mängden detekterbart RNA än för att minska virusets förmåga att infektera (Duizer et al., 2004a).

### 7.3 Stabilitet i miljön och överlevnad av humant norovirus

Norovirus är mycket stabilt i miljön (Duizer et al., 2004a). Flera studier har undersökt motståndskraften hos norovirus mot olika behandlingar, tempe-raturer och UV-ljus. I äldre studier är det vanligare att försök med humant norovirus gjorts på försökspersoner, medan senare studier främst använder sig av modellvirus.

#### 7.3.1 Kemisk behandling

En tidig studie visade att humant norovirus behöll sin virulens efter behand-ling av avföringsfiltratet med pH 2,7 i 3 timmar eller med 20 % eter vid 4° C i 18 timmar (Dolin et al., 1972). Humant norovirus är mer pH-beständigt än felint calicivirus (från katter) och RNA- nivåerna är oförändrade efter pH 2 i 30 minuter vid 37° C (Duizer et al., 2004a).

Humant norovirus har, i försök med volontärer, visat sig vara motstånds-kraftigt och behålla sin virulens i vatten även efter att det har behandlats

med 3,75 mg/L klor (vilket motsvarar 0,5–1,0 mg/L fritt klor) (Keswick et al., 1985). När halten höjdes till 10 mg/L (5–6 mg/L fritt klor) inaktiverades norovirus (Keswick et al., 1985). I båda fallen var kontakttiden 30 minuter, men i det första fallet påvisades endast fritt klor direkt efter tillsatsen, men inte efter 30 minuter.

En senare studie av Duizer et al (2004a) undersöker hur olika behandlingar påverkar närvaron av norovirus genetiska material. Humant norovirus påvisas efter en behandling med 3 000 ppm hypoklorit i 10 minuter, men när koncentrationen ökas till 6 000 ppm i 2 minuter upptäcktes inget genetiskt material från norovirus.

Det finns dock en senare studie om motståndskraften mot klor hos humant norovirus, som går emot resultaten från Keswick et al. (1985) och Duizer et al. (2004a). I den nyare studien användes 1 mg/L fritt klor i 10 minuter, vilket resulterade i 3 logs reduktion. Därefter nådde metoden sin detektionsgräns (Shin and Sobsey, 2008). När Shin och Sobsey ökade dosen till 5 mg/L fritt klor, uppnåddes 3 logs reduktion på 20 sekunder. Det är dock värt att notera att Shin och Sobsey (2008) använde sig av PCR och mätte genetiskt material, inte insjuknanden hos volontärer som är vanligare i äldre studier. Men skillnaderna kan också bero på andra faktorer. Studierna använder som nämnt olika metoder, noroviruset förbehandlas olika och kan befinna sig i olika former, där aggregering av viruskomplex har skyddande effekt mot desinfektion. Försöken utfördes dessutom med virus i olika typer av lösningar, vilket kan påverka stabiliteten hos viruset och klorets form. Det kan också finnas en variation i motståndskraften hos olika genotyper av norovirus (Shin and Sobsey, 2008).

### 7.3.2 Temperatur

Avföringsfiltrat som inkuberats i 60° C i 30 minuter behåller virulensen och kan infektera frivilliga försökspersoner (Dolin et al., 1972). Genetiskt material från humant norovirus kan detekteras med realtids-PCR efter kokning i 3 minuter (Duizer et al., 2004a), men detta reflekterar inte huruvida viruset kan infektera eller inte. En grupp fann norovirus i mineralvatten och kunde påvisa norovirus igen i 9 prov av 10 efter 12 månader, efter att vattnet förvarats mörkt och vid rumstemperatur (Beuret et al., 2002). Norovirus är också motståndskraftigt mot frysning (Patel et al., 2009).

## 7.4 *Stabilitet och överlevnad hos modellvirus: felint calicivirus och murint norovirus*

Eftersom det är svårt att odla humant norovirus används olika modellvirus som också kommer från familjen calicivirus. De som används mest är felint calicivirus (från katter) och murint norovirus (från möss). Felint calicivirus är ett vesivirus, som bland annat orsakar respiratoriska sjukdomar och redogörs översiktligt i (Radford et al., 2007). Murint norovirus är mer likt humant norovirus i det avseendet att det sprids fekalt-oralt. Det tillhör också samma släkte som norovirus (Wobus et al., 2006). Båda dessa virus går alltså att odla, till skillnad från humant norovirus.



#### 7.4.1 Kemisk behandling

Doultree et al. (1999) använde felint calicivirus för att undersöka virusets motståndskraft mot olika temperaturer och detergenter. De fann att viruset blev totalt inaktiverat av 0,8 % jod och att hypokloritbaserade produkter var effektiva vid höga koncentrationer (1 000–5 000 ppm). Samtidigt såg de att 75 % etanol inte fullständigt inaktiverade viruset. Duizer et al. (2004a) visar liknande resultat för etanol och hypoklorit. Duizers forskarlag kombinerade även studierna av virusets förmåga att infektera med en undersökning av realtids-PCR, som påvisar närvaron av genetiskt material. Detta visar vilka svårigheter det finns att avlägsna föroreningar från ytor och objekt. Halterna av klor som används av vattenverk är lägre än de som har visat sig vara effektiva på dessa modellvirus.

#### 7.4.2 Temperatur

Det finns olika rapporter om hur länge modellviruset felint calicivirus kan leva i 4° C. Två olika grupper har undersökt virusets överlevnad, men då har viruset förvarats i cellodlingsmedium. Resultaten varierar från mindre än 1 logs reduktion på fyra veckor (Duizer et al., 2004a) till 4 logs reduktion på 60 dagar (Doultree et al., 1999). Om viruset i stället förvarades i rumstemperatur, minskade mängden med 9 log på 14–21 dagar. Vid 37° C var viruset mycket mindre stabilt och uppvisade en 1 logs reduktion per dygn (Doultree et al., 1999). När virus intorkat på en yta undersöktes erhöles liknande resultat (Doultree et al., 1999). Doultree använde dock mycket höga koncentrationer av felint calicivirus i sin studie, och den representerar snarare ett ”värsta-fall-scenario” än ”normala” nivåer.

På senare år har en jämförande studie bland annat felint calicivirus, murint norovirus och humant norovirus genomförts (Bae and Schwab, 2008). Virus sattes till prover från grundvatten och ytvatten och analyserades sedan med avseende på virusets förmåga att infektera (inte humant norovirus då det inte går att odla) och närvaron av genetiskt material. Bae och Schwab konstaterade att felint calicivirus ofta reduceras mest av alla virus, både när det gäller förmåga att infektera och när det gäller hur det genetiska materialet bryts ner. Generellt sett var de testade virustyperna mer stabila i grundvattenproverna än ytvattenproverna och mer stabila vid 4° C än vid 25° C.

Det går också att inaktivera felint calicivirus med värme. Då måste viruset utsättas för 56° C i 1 timme, 70° C i 5 minuter eller kokning i 1 minut (Doultree et al., 1999). Andra har rapporterat 3 logs reduktion efter 1 minut vid 100° C eller lite mindre än 17 timmar vid 37° C (Duizer et al., 2004a).

#### 7.4.3 UV-ljus

Duizer et al. (2004a) har visat att UV-B-behandling gav 3 logs reduktion i viabilitet av felint calicivirus vid en exponering av 340 J/m<sup>2</sup> (34 mJ/cm<sup>2</sup>). I en annan studie undersöktes motståndskraften hos felint calicivirus mot UV-C behandling, och det krävdes då 120 J/m<sup>2</sup> för 3 logs reduktion (De Roda Husman et al., 2004). I Sverige finns inga krav när det gäller UV-doser, men den bör ha 2 logs reduktion för att räknas som en barriär. Ett standardvärde som används i stora delar av Europa är 400 J/m<sup>2</sup> (Eriksson, 2009).



## 8 Övervakning och riskbedömning

### 8.1 Myndigheters roll

Det är kommunerna som ansvarar för den normala dricksvattenkontrollen i Sverige med avseende på indikatorbakterier och samordnas av länsstyrelserna. (<<http://www.slv.se/sv/grupp1/Dricksvatten/Test-Aktorer-och-ansvar/>> 110530). Livsmedelsverket samordnar kontrollen nationellt, och i det arbetet ingår det att vägleda och informera kommunerna och andra intressenter. Livsmedelsverket har också det centrala ansvaret för tillsynen av allmänna dricksvattenanläggningar. För enskilda anläggningar vilar det centrala tillsynsansvaret däremot på Socialstyrelsen. Boverket har ansvar för hur VA-installationer i fastigheter ska utföras. Naturvårdsverket ansvarar för vattenskyddet på ett övergripande plan. Smittskyddsinstitutet är ofta involverat med analyser och epidemiologiskt arbete vid utbrott och smittspårningar i vatten.

### 8.2 Rapporteringssystem

Smittskyddsinstitutet för statistik över hur många personer som har fått diagnosen norovirus inom vården, och statistiken redovisas veckovis i den så kallade calicivirusrapporten (<<http://www.smittskyddsinstitutet.se/publikationer/smis-nyhetsbrev/norovirusrapporter/>> 110527). I rapporten beräknas också antalet sökningar på Vårdguiden.se med orden "kräk" och "diarré" och jämför det med antalet patienter som har lämnat prover som är positiva för norovirus. Rapporteringen till calicivirusrapporten är frivillig, och den inkluderar bara de fall där norovirus har diagnostiserats, framför allt hos patienter som ligger på sjukhus eller som har sökt vård på grund av en norovirusinfektion. Majoriteten av de personer som insjuknar söker inte sjukhusvård och lämnar inte några prover, men ändå bedöms variationerna avspegla sjukdomsförekomsten i populationen i stort.

NoroNet är ett nätverk för verksamma inom norovirusområdet världen över. Syftet med nätverket är att göra det enklare att sprida information av virologisk, epidemiologisk och molekylär karaktär. Kunskapen ska användas för att få en bättre överblick över geografiska och tidsmässiga trender vid uppkomsten och spridningen av norovirus. På så vis kan förhoppningsvis effekten av framtida norovirusutbrott minskas. National Institut for Public Health and the Environment (RIVM) är den holländska motsvarigheten till SMI, och det är de som har ansvar för databasen. Den innehåller sekvenser på norovirusisolat som medlemmarna rapporterar in (< <http://www.noronet.nl/noronet/>> 110527).

Calicinet är en annan databas, som håller på att byggas upp på initiativ av amerikanska CDC. De som medverkar är laboratorier i USA, och de rapporterar upptäckter av norovirus eller sapovirus hos patienter vid utbrott av gastroenterit. Tanken är att underlätta smittspårningen och upptäcka om flera patienter på olika håll har insjuknat av samma genotyp av virus.

Eftersom sekvenserna jämförs, finns också möjlighet att upptäcka nya genotyper, trender och gemensamma smittkällor (<<http://www.cdc.gov/foodsafety/activities.html>> 110527) och (<<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/norovirus-factsheet.htm>> 110527) samt (CDC, 2011).

### **8.3 Riskbedömningar**

Renat avloppsvattnet återförs till naturen, men reningsprocessen avlägsnar inte alla patogener. De patogener som en befolkning bär på kan alltså finnas i det utgående avloppsvattnet. Höga halter av patogener i det utgående avloppsvattnet kan påverka olika vattenmiljöer och även, i förlängningen, påverka vattnet som går in i vattenverken (Ottoson et al., 2006b). Det är därför viktigt att veta vilken typ av patogener som potentiellt finns i råvattnet, för att kunna välja lämpliga behandlingar av vattnet och säkerställa kvalitén på det utgående dricksvattnet. Barriärerna i vattenverken bör också värderas. För att underlätta det arbetet finns det olika riskbedömningsverktyg. På Svenskt Vattens hemsida finns mer information om mikrobiologiska säkerhetsbarriärer (<<http://www.svensktvatten.se/Vattentjanster/Dricksvatten/Takt-till-kran/Mikrobiologiska-barriarer/>> 110906).

#### **8.3.1 God desinfektions praxis**

God desinfektions praxis (GDP), tidigare kallat optimal desinfektions praxis (ODP) är ett systematiskt sätt att värdera barriäreffekter. GDP kan användas för att räkna ut vilken desinfektionsgrad som behövs i slutsteget av reningen, efter att hänsyn till råvattenkvalitén, barriärer och annan vattenbehandling (Ødegaard et al., 2009). GDP ger ”poäng” för olika åtgärder, som till exempel avskiljande processer i vattenverket eller ett skyddat tillrinningsområde. Verktøget kan alltså användas för att få en uppfattning om hur väl anpassad reningsprocessen är till förutsättningarna. Stor vikt har lagts vid skydd av vattentäkten och förebyggande åtgärder för att minimera mikrobiologisk förorening. Nackdelen med GDP är att det inte tar hänsyn till variabiliteten i systemet och att det är svårt att studera effekten av förändringar i processen (Ødegaard et al., 2009).

#### **8.3.2 Mikrobiologisk riskanalys**

Abrahamsson et al. (2009) har tagit fram ett datorbaserat verktyg där mikrobiologisk riskanalys (MRA) tillämpas kvantitativt. Tanken är att med verktygets hjälp kunna modellera ett vattenverk i syfte att öka förståelsen för vattenverkets funktion, styrkor och svagheter (Abrahamsson et al., 2009). Det går också att hypotetiskt studera effekten på dricksvattnets mikrobiologiska kvalitet vid olika justeringar och förändringar i beredningsprocessen. Dessutom kan olika scenarion simuleras, till exempel utsläpp av orenat avloppsvatten, och beräkna hur dessa påverkar reningsprocessen. Verktøget tar med variationer och osäkerheter i beräkningarna, vilket är en fördel. Det är dock inte alltid användbart, eftersom det är nödvändigt att ha kunskap om vilka mikroorganismer som finns, i vilken mängd de uppträder och hur de påverkas av de olika reningsstegen. Visserligen kan standardvärden från

litteraturen användas, men ytterligare studier och kartläggningar av mikroorganismer i det egna råvattnet underlättar användningen av verktyget och ökar säkerheten i beräkningarna. Modellens främsta användningsområde är för att jämföra olika processkombinationer, se vilka barriärer som är mest kritiska och vad konsekvensen blir om någon del inte fungerar på ett korrekt sätt. Det är ett viktigt verktyg för att simulera det värsta tänkbara scenariot. Men andra ord kan de maximala halterna av patogena mikroorganismer vid råvattenintag uppskattas och sedan jämföra dessa med verkets barriärverkan under suboptimala förhållanden.

## 9 Framtid

Behovet av ny forskning om norovirus växer i takt med att intresset tilltar. Därför är det glädjande att forskningen om norovirus ökar. Nya detektionsmetoder utvecklas och analyser förändras. Att norovirus får så mycket uppmärksamhet beror på att det pekats ut som ett virus som kan orsaka fler utbrott i framtiden och att det kan spridas via vatten. Parasitutbrotten i Östersund och Skellefteå under 2010–2011 har också gjort att dricksvattensäkerhet har kommit i fokus och det har i sin tur bidragit till ett ökat intresse för mikrobiologiska riskanalyser. Dricksvattenfrågan har dessutom lyfts fram i samband med klimatförändringarna.

Framtiden har många utmaningar för virus som sprids i vatten. Det behövs bland annat metoder för säkrare detektion av virus i vatten. Berörda aktörer måste också föra en diskussion om vilka virusnivåer som är acceptabla och vilka nivåer som är riskabla för människor. Det är nödvändigt eftersom allt lägre virusnivåer kan upptäckas. Nya system för att analysera humant norovirus behövs också för att öka kunskapen om norovirus egenskaper. Resultat från modellvirus kan ge en fingervisning om hur humant norovirus är beskaffat, men för att få säkra och tillförlitliga resultat är det önskvärt att kunna studera humant norovirus under kontrollerade former. Dessutom behövs verktyg för att kunna avgöra om viruset är viabelt och kan infektera människor eller inte.

Det förekommer många norovirusutbrott i världen och smittan kan spridas i olika typer av vatten. Det är därför viktigt att utredningen är säker och pålitlig vid den här typen av utbrott, och till det behövs standardiserade metoder. Det är bland annat viktigt att prover tas från sjuka personer och misstänkt vatten för att utreda utbrott och spåra föroreningen. Det är också viktigt att ha tillgång till metoder för att kunna koppla norovirus i vatten till norovirus hos sjuka personer, eftersom kopplingen har betydelse för vilka åtgärder som genomförs. På så vis kan risken minskas för att liknande situationer uppstår igen. Förhoppningsvis ökar vår kunskap i framtiden om nivåerna av norovirus i vatten och vilken beredning som har en tillfredställande effekt på norovirus.

## 10 Referenser

- ABRAHAMSSON, J. L., ANSKER, J. & HEINICKE, G. 2009. MRA – Ett modellverktyg för svenska vattenverk. *SVU Rapport nr 2009-05*.
- ANDERSEN, M. 2008. Beredskapsplanering för dricksvatten 2008. Livsmedelsverket.
- ATMAR, R. L. 2010. Noroviruses – State of the Art. *Food Environ Virol*, 2, 117–126.
- ATMAR, R. L., OPEKUN, A. R., GILGER, M. A., ESTES, M. K., CRAWFORD, S. E., NEILL, F. H. & GRAHAM, D. Y. 2008. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis*, 14, 1553–7.
- BAE, J. & SCHWAB, K. J. 2008. Evaluation of murine norovirus, feline calicivirus, poliovirus, and MS2 as surrogates for human norovirus in a model of viral persistence in surface water and groundwater. *Appl Environ Microbiol*, 74, 477–84.
- BAERT, L., WOBUS, C. E., VAN COILLIE, E., THACKRAY, L. B., DEBEVERE, J. & UYTENDAELE, M. 2008. Detection of murine norovirus 1 by using plaque assay, transfection assay, and real-time reverse transcription-PCR before and after heat exposure. *Appl Environ Microbiol*, 74, 543–6.
- BEURET, C., KOHLER, D., BAUMGARTNER, A. & LUTHI, T. M. 2002. Norwalk-like virus sequences in mineral waters: one-year monitoring of three brands. *Appl Environ Microbiol*, 68, 1925–31.
- BOCCIA, D., TOZZI, A. E., COTTER, B., RIZZO, C., RUSSO, T., BUTTINELLI, G., CAPRIOLI, A., MARZIANO, M. L. & RUGGERI, F. M. 2002. Waterborne outbreak of Norwalk-like virus gastroenteritis at a tourist resort, Italy. *Emerg Infect Dis*, 8, 563–8.
- BULL, R. A., TANAKA, M. M. & WHITE, P. A. 2007. Norovirus recombination. *J Gen Virol*, 88, 3347–59.
- CARRIQUE-MAS, J., ANDERSSON, Y., PETERSEN, B., HEDLUND, K. O., SJOGREN, N. & GIESECKE, J. 2003. A norwalk-like virus waterborne community outbreak in a Swedish village during peak holiday season. *Epidemiol Infect*, 131, 737–44.
- CAUL, E. O. 1995. Hyperemesis hiemis--a sick hazard. *J Hosp Infect*, 30 Suppl, 498–502.
- CDC 2011. Updated Norovirus Outbreak Management and Disease Prevention Guidelines. MMWR 60 (No. RR-3).
- CHAN, M. C., SUNG, J. J., LAM, R. K., CHAN, P. K., LEE, N. L., LAI, R. W. & LEUNG, W. K. 2006. Fecal viral load and norovirus-associated gastroenteritis. *Emerg Infect Dis*, 12, 1278–80.

- CHAN, M. C., WONG, Y. P. & LEUNG, W. K. 2007. Cell culture assay for human noroviruses. *Emerg Infect Dis*, 13, 1117; author reply 1117–8.
- CHOI, S. & JIANG, S. C. 2005. Real-time PCR quantification of human adenoviruses in urban rivers indicates genome prevalence but low infectivity. *Appl Environ Microbiol*, 71, 7426–33.
- COX, C., CAO, S. & LU, Y. 2009. Enhanced detection and study of murine norovirus-1 using a more efficient microglial cell line. *Virology*, 6, 196.
- DALIN, E., ANSKER, J., HÄGGSTRÖM, P., DAHLBERG, B., POTT, B. M., ERICSSON, P. & LINDGREN, P. E. 2010. Analysmetoder för norovirus i ytvatten. Utveckling av molekylärbiologisk metodik för detektion och kvantifiering i vatten och slam. *SVU rapport* nr 2010-09.
- DE RODA HUSMAN, A. M., BIJKERK, P., LODDER, W., VAN DEN BERG, H., PRIBIL, W., CABAJ, A., GEHRINGER, P., SOMMER, R. & DUIZER, E. 2004. Calicivirus inactivation by nonionizing (253.7-nanometer-wavelength [UV]) and ionizing (gamma) radiation. *Appl Environ Microbiol*, 70, 5089–93.
- DEDMAN, D., LAURICHESSE, H., CAUL, E. O. & WALL, P. G. 1998. Surveillance of small round structured virus (SRSV) infection in England and Wales, 1990–5. *Epidemiol Infect*, 121, 139–49.
- DOLIN, R., BLACKLOW, N. R., DUPONT, H., BUSCHO, R. F., WYATT, R. G., KASEL, J. A., HORNICK, R. & CHANOCK, R. M. 1972. Biological properties of Norwalk agent of acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Proc Soc Exp Biol Med*, 140, 578–83.
- DOULTREE, J. C., DRUCE, J. D., BIRCH, C. J., BOWDEN, D. S. & MARSHALL, J. A. 1999. Inactivation of feline calicivirus, a Norwalk virus surrogate. *J Hosp Infect*, 41, 51–7.
- DUIZER, E., BIJKERK, P., ROCKX, B., DE GROOT, A., TWISK, F. & KOOPMANS, M. 2004a. Inactivation of caliciviruses. *Appl Environ Microbiol*, 70, 4538–43.
- DUIZER, E., SCHWAB, K. J., NEILL, F. H., ATMAR, R. L., KOOPMANS, M. P. & ESTES, M. K. 2004b. Laboratory efforts to cultivate noroviruses. *J Gen Virol*, 85, 79–87.
- EKDAHL, K. & GIESECKE, J. 2003. *Smittskyddsboken*, Studentlitteratur.
- EKVALL, A. 2010. Utbrott av calicivirus i Lilla Edet – händelseförlopp och lärdomar. *SVU Rapport* nr 2010-13.
- ERIKSSON, U. 2009. Råd och riktlinjer för UV-ljus vid vattenverk. *Svenskt Vatten*, C SV-P2010.
- ESTES, M. K., PRASAD, B. V. & ATMAR, R. L. 2006. Noroviruses everywhere: has something changed? *Curr Opin Infect Dis*, 19, 467–74.
- FARKAS, T., SESTAK, K., WEI, C. & JIANG, X. 2008. Characterization of a rhesus monkey calicivirus representing a new genus of Caliciviridae. *J Virol*, 82, 5408–16.

- FIELDS, B. N., KNIPE, D. M. & HOWLEY, P. M. 2007. *Fields' virology*, Philadelphia, Wolters kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- GASSILLOUD, B., SCHWARTZBROD, L. & GANTZER, C. 2003. Presence of viral genomes in mineral water: a sufficient condition to assume infectious risk? *Appl Environ Microbiol*, 69, 3965–9.
- GLASS, R. I., MOUNTS, A. W., ANDO, T., KOOPMANS, M., BRESEE, J. S. & NOEL, J. 2000. Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses. *Journal of Infectious Diseases*, 181, S284–S287.
- GUIX, S., ASANAKA, M., KATAYAMA, K., CRAWFORD, S. E., NEILL, F. H., ATMAR, R. L. & ESTES, M. K. 2007. Norwalk virus RNA is infectious in mammalian cells. *J Virol*, 81, 12238–48.
- HAFLIGER, D., HUBNER, P. & LUTHY, J. 2000. Outbreak of viral gastroenteritis due to sewage-contaminated drinking water. *Int J Food Microbiol*, 54, 123–6.
- HANSMAN, G. S., JIANG, X. J. & GREEN, K. Y. 2010. *Caliciviruses : molecular and cellular virology*, Norfolk, UK, Caister Academic Press.
- HEDLUND, K. O., RUBILAR-ABREU, E. & SVENSSON, L. 2000. Epidemiology of calicivirus infections in Sweden, 1994–1998. *J Infect Dis*, 181 Suppl 2, S275–80.
- HEIJNE, J. C., TEUNIS, P., MORROY, G., WIJKMANS, C., OOSTVEEN, S., DUIZER, E., KRETZSCHMAR, M. & WALLINGA, J. 2009. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak. *Emerg Infect Dis*, 15, 24–30.
- HEWITT, J., BELL, D., SIMMONS, G. C., RIVERA-ABAN, M., WOLF, S. & GREENING, G. E. 2007. Gastroenteritis outbreak caused by waterborne norovirus at a New Zealand ski resort. *Appl Environ Microbiol*, 73, 7853–7.
- HEWITT, J. & GREENING, G. E. 2006. Effect of heat treatment on hepatitis A virus and norovirus in New Zealand greenshell mussels (*Perna canaliculus*) by quantitative real-time reverse transcription PCR and cell culture. *J Food Prot*, 69, 2217–23.
- HOEBE, C. J., VENNEMA, H., DE RODA HUSMAN, A. M. & VAN DUYNHOVEN, Y. T. 2004. Norovirus outbreak among primary schoolchildren who had played in a recreational water fountain. *J Infect Dis*, 189, 699–705.
- JIANG, X., WANG, M., WANG, K. & ESTES, M. K. 1993. Sequence and genomic organization of Norwalk virus. *Virology*, 195, 51–61.
- JOHNSON, P. C., MATHEWSON, J. J., DUPONT, H. L. & GREENBERG, H. B. 1990. Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults. *J Infect Dis*, 161, 18–21.



- JOHNSTON, C. P., QIU, H., TICEHURST, J. R., DICKSON, C., ROSENBAUM, P., LAWSON, P., STOKES, A. B., LOWENSTEIN, C. J., KAMINSKY, M., COSGROVE, S. E., GREEN, K. Y. & PERL, T. M. 2007. Outbreak management and implications of a nosocomial norovirus outbreak. *Clin Infect Dis*, 45, 534–40.
- KAGEYAMA, T., SHINOHARA, M., UCHIDA, K., FUKUSHI, S., HOSHINO, F. B., KOJIMA, S., TAKAI, R., OKA, T., TAKEDA, N. & KATAYAMA, K. 2004. Coexistence of multiple genotypes, including newly identified genotypes, in outbreaks of gastroenteritis due to Norovirus in Japan. *J Clin Microbiol*, 42, 2988–95.
- KAPIKIAN, A. Z., WYATT, R. G., DOLIN, R., THORNHILL, T. S., KALICA, A. R. & CHANOCK, R. M. 1972. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol*, 10, 1075–81.
- KAPLAN, J. E., FELDMAN, R., CAMPBELL, D. S., LOOKABAUGH, C. & GARY, G. W. 1982. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health*, 72, 1329–32.
- KATAYAMA, K., SHIRATO-HORIKOSHI, H., KOJIMA, S., KAGEYAMA, T., OKA, T., HOSHINO, F., FUKUSHI, S., SHINOHARA, M., UCHIDA, K., SUZUKI, Y., GOJOBORI, T. & TAKEDA, N. 2002. Phylogenetic analysis of the complete genome of 18 Norwalk-like viruses. *Virology*, 299, 225–239.
- KESWICK, B. H., SATTERWHITE, T. K., JOHNSON, P. C., DUPONT, H. L., SECOR, S. L., BITSURA, J. A., GARY, G. W. & HOFF, J. C. 1985. Inactivation of Norwalk virus in drinking water by chlorine. *Appl Environ Microbiol*, 50, 261–4.
- KIM, S. H., CHEON, D. S., KIM, J. H., LEE, D. H., JHEONG, W. H., HEO, Y. J., CHUNG, H. M., JEE, Y. & LEE, J. S. 2005. Outbreaks of gastroenteritis that occurred during school excursions in Korea were associated with several waterborne strains of norovirus. *J Clin Microbiol*, 43, 4836–9.
- KRONEMAN, A., VENNEMA, H., HARRIS, J., REUTER, G., VON BONSDORFF, C. H., HEDLUND, K. O., VAINIO, K., JACKSON, V., POTHIER, P., KOCH, J., SCHREIER, E., BOTTIGER, B. E. & KOOPMANS, M. 2006. Increase in norovirus activity reported in Europe. *Euro Surveill*, 11, E061214 1.
- KRONEMAN, A., VERHOEF, L., HARRIS, J., VENNEMA, H., DUIZER, E., VAN DUYNHOVEN, Y., GRAY, J., ITURRIZA, M., BOTTIGER, B., FALKENHORST, G., JOHNSEN, C., VON BONSDORFF, C. H., MAUNULA, L., KUUSI, M., POTHIER, P., GALLAY, A., SCHREIER, E., HOHNE, M., KOCH, J., SZUCS, G., REUTER, G., KRISZTALOVICS, K., LYNCH, M., MCKEOWN, P., FOLEY, B., COUGHLAN, S., RUGGERI, F. M., DI BARTOLO, I., VAINIO, K., ISAKBAEVA, E., POLJSAK-PRIJATELJ, M., GROM,



- A. H., MIJOVSKI, J. Z., BOSCH, A., BUESA, J., FAUQUIER, A. S., HERNANDEZ-PEZZI, G., HEDLUND, K. O. & KOOPMANS, M. 2008. Analysis of integrated virological and epidemiological reports of norovirus outbreaks collected within the Foodborne Viruses in Europe network from 1 July 2001 to 30 June 2006. *J Clin Microbiol*, 46, 2959–65.
- KVITSAND, H. M. & FIKSDAL, L. 2010. Waterborne disease in Norway: emphasizing outbreaks in groundwater systems. *Water Sci Technol*, 61, 563–71.
- LAINE, J., HUOVINEN, E., VIRTANEN, M. J., SNELLMAN, M., LUMIO, J., RUUTU, P., KUJANSUU, E., VUENTO, R., PITKANEN, T., MIETTINEN, I., HERRALA, J., LEPISTO, O., ANTONEN, J., HELENIUS, J., HANNINEN, M. L., MAUNULA, L., MUSTONEN, J. & KUUSI, M. 2010. An extensive gastroenteritis outbreak after drinking-water contamination by sewage effluent, Finland. *Epidemiol Infect*, 1–9.
- LARSSON, C. 2009. Rapport om utbrottet av magsjuka i Lilla Edet 2008. Västragötalandsregionen, smittskyddsenheten. <http://www.vgregion.se/upload/Smittskyddsenheten/Nyheter/Nyheter%202009/Slutrapport%20om%20magsjuka%20utbrottet%20i%20Lilla%20Edet%202008.pdf>.
- LAWSON, H. W., BRAUN, M. M., GLASS, R. I., STINE, S. E., MONROE, S. S., ATRASH, H. K., LEE, L. E. & ENGLENDER, S. J. 1991. Waterborne outbreak of Norwalk virus gastroenteritis at a southwest US resort: role of geological formations in contamination of well water. *Lancet*, 337, 1200–4.
- LE GUYADER, F. S., BON, F., DEMEDICI, D., PARNAUDEAU, S., BERTONE, A., CRUDELI, S., DOYLE, A., ZIDANE, M., SUFFREDINI, E., KOHLI, E., MADDALO, F., MONINI, M., GALLAY, A., POMMEPUY, M., POTHIER, P. & RUGGERI, F. M. 2006. Detection of multiple noroviruses associated with an international gastroenteritis outbreak linked to oyster consumption. *J Clin Microbiol*, 44, 3878–82.
- LE GUYADER, F. S., PARNAUDEAU, S., SCHAEFFER, J., BOSCH, A., LOISY, F., POMMEPUY, M. & ATMAR, R. L. 2009. Detection and quantification of noroviruses in shellfish. *Appl Environ Microbiol*, 75, 618–24.
- LEE, B. Y., WETTSTEIN, Z. S., MCGLONE, S. M., BAILEY, R. R., UMSCHIED, C. A., SMITH, K. J. & MUDER, R. R. 2011. Economic value of norovirus outbreak control measures in healthcare settings. *Clin Microbiol Infect*, 17, 640–6.
- LEE, N., CHAN, M. C., WONG, B., CHOI, K. W., SIN, W., LUI, G., CHAN, P. K., LAI, R. W., COCKRAM, C. S., SUNG, J. J. & LEUNG, W. K. 2007. Fecal viral concentration and diarrhea in norovirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis*, 13, 1399–401.

- LEE, S. H., LEVY, D. A., CRAUN, G. F., BEACH, M. J. & CALDERON, R. L. 2002. Surveillance for waterborne-disease outbreaks--United States, 1999--2000. *MMWR Surveill Summ*, 51, 1--47.
- LOPMAN, B. A., REACHER, M. H., VIPOND, I. B., HILL, D., PERRY, C., HALLADAY, T., BROWN, D. W., EDMUNDS, W. J. & SARANGI, J. 2004. Epidemiology and cost of nosocomial gastroenteritis, Avon, England, 2002--2003. *Emerg Infect Dis*, 10, 1827--34.
- LYSEN, M., THORHAGEN, M., BRYTTING, M., HJERTQVIST, M., ANDERSSON, Y. & HEDLUND, K. O. 2009. Genetic diversity among food-borne and waterborne norovirus strains causing outbreaks in Sweden. *J Clin Microbiol*, 47, 2411--8.
- MACKAY, I. M., ARDEN, K. E. & NITSCHKE, A. 2002. Real-time PCR in virology. *Nucleic Acids Res*, 30, 1292--305.
- MAKARY, P., MAUNULA, L., NISKANEN, T., KUUSI, M., VIRTANEN, M., PAJUNEN, S., OLLGREN, J. & TRAN MINH, N. 2009. Multiple norovirus outbreaks among workplace canteen users in Finland, July 2006. *Epidemiol Infect*, 137, 402--7.
- MALEK, M., BARZILAY, E., KRAMER, A., CAMP, B., JAYKUS, L. A., ESCUDERO-ABARCA, B., DERRICK, G., WHITE, P., GERBA, C., HIGGINS, C., VINJE, J., GLASS, R., LYNCH, M. & WIDDOWSON, M. A. 2009. Outbreak of norovirus infection among river rafters associated with packaged delicatessen meat, Grand Canyon, 2005. *Clin Infect Dis*, 48, 31--7.
- MARA, D. D. & HORAN, N. J. 2003. *Handbook of water and wastewater microbiology*, London ; San Diego, Academic Press.
- MARIONNEAU, S., RUVOEN, N., LE MOULLAC-VAIDYE, B., CLEMENT, M., CAILLEAU-THOMAS, A., RUIZ-PALACOIS, G., HUANG, P., JIANG, X. & LE PENDU, J. 2002. Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology*, 122, 1967--77.
- MATTISON, K., SHUKLA, A., COOK, A., POLLARI, F., FRIENDSHIP, R., KELTON, D., BIDAVID, S. & FARBER, J. M. 2007. Human noroviruses in swine and cattle. *Emerg Infect Dis*, 13, 1184--8.
- MAUNULA, L., MIETTINEN, I. T. & VON BONSDORFF, C. H. 2005. Norovirus outbreaks from drinking water. *Emerg Infect Dis*, 11, 1716--21.
- MAYO, M. A. & FAUQUET, C. M. 2000. The current composition of ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol*, 145, 1497--504.
- NORDGREN, J., BUCARDO, F., DIENUS, O., SVENSSON, L. & LINDGREN, P. E. 2008. Novel light-upon-extension real-time PCR assays for detection and quantification of genogroup I and II noroviruses in clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 46, 164--70.

- NORDGREN, J., KINDBERG, E., LINDGREN, P. E., MATUSSEK, A. & SVENSSON, L. 2010. Norovirus gastroenteritis outbreak with a secretor-independent susceptibility pattern, Sweden. *Emerg Infect Dis*, 16, 81–7.
- NORDGREN, J., MATUSSEK, A., MATTSSON, A., SVENSSON, L. & LINDGREN, P. E. 2009. Prevalence of norovirus and factors influencing virus concentrations during one year in a full-scale wastewater treatment plant. *Water Res*, 43, 1117–25.
- NYGARD, K., TORVEN, M., ANCKER, C., KNAUTH, S. B., HEDLUND, K. O., GIESECKE, J., ANDERSSON, Y. & SVENSSON, L. 2003. Emerging genotype (GGIIB) of norovirus in drinking water, Sweden. *Emerg Infect Dis*, 9, 1548–52.
- O'REILLY, C. E., BOWEN, A. B., PEREZ, N. E., SARISKY, J. P., SHEPHERD, C. A., MILLER, M. D., HUBBARD, B. C., HERRING, M., BUCHANAN, S. D., FITZGERALD, C. C., HILL, V., ARROWOOD, M. J., XIAO, L. X., HOEKSTRA, R. M., MINTZ, E. D. & LYNCH, M. F. 2007. A waterborne outbreak of gastroenteritis with multiple etiologies among resort island visitors and residents: Ohio, 2004. *Clin Infect Dis*, 44, 506–12.
- OLIVER, S. L., ASOBAYIRE, E., DASTJERDI, A. M. & BRIDGER, J. C. 2006. Genomic characterization of the unclassified bovine enteric virus Newbury agent-1 (Newbury1) endorses a new genus in the family Caliciviridae. *Virology*, 350, 240–50.
- OTTOSON, J., HANSEN, A., BJORLENIUS, B., NORDER, H. & STENSTROM, T. A. 2006a. Removal of viruses, parasitic protozoa and microbial indicators in conventional and membrane processes in a wastewater pilot plant. *Water Res*, 40, 1449–57.
- OTTOSON, J., HANSEN, A., WESTRELL, T., JOHANSEN, K., NORDER, H. & STENSTROM, T. A. 2006b. Removal of noro- and enteroviruses, Giardia cysts, Cryptosporidium oocysts, and fecal indicators at four secondary wastewater treatment plants in Sweden. *Water Environ Res*, 78, 828–34.
- PARRINO, T. A., SCHREIBER, D. S., TRIER, J. S., KAPIKIAN, A. Z. & BLACKLOW, N. R. 1977. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *N Engl J Med*, 297, 86–9.
- PATEL, M. M., HALL, A. J., VINJE, J. & PARASHAR, U. D. 2009. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol*, 44, 1–8.
- PATEL, M. M., WIDDOWSON, M. A., GLASS, R. I., AKAZAWA, K., VINJE, J. & PARASHAR, U. D. 2008. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerg Infect Dis*, 14, 1224–31.
- PECSON, B. M., ACKERMANN, M. & KOHN, T. 2011. Framework for using quantitative PCR as a nonculture based method to estimate virus infectivity. *Environ Sci Technol*, 45, 2257–63.

- PONKA, A., MAUNULA, L., VON BONSDORFF, C. H. & LYYTIKAINEN, O. 1999. An outbreak of calicivirus associated with consumption of frozen raspberries. *Epidemiol Infect*, 123, 469–74.
- PRINGLE, C. R. 1999. Virus taxonomy-1999. The universal system of virus taxonomy, updated to include the new proposals ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses during 1998. *Arch Virol*, 144, 421–9.
- RADFORD, A. D., COYNE, K. P., DAWSON, S., PORTER, C. J. & GASKELL, R. M. 2007. Feline calicivirus. *Vet Res*, 38, 319–35.
- RATCLIFFE, R. M., CHANG, G., KOK, T. & SLOOTS, T. P. 2007. Molecular diagnosis of medical viruses. *Curr Issues Mol Biol*, 9, 87–102.
- RIERA-MONTES, M., BRUS SJOLANDER, K., ALLESTAM, G., HALLIN, E., HEDLUND, K. O. & LOFDAHL, M. 2011. Waterborne norovirus outbreak in a municipal drinking-water supply in Sweden. *Epidemiol Infect*, 1–8.
- RIZZO, C., DI BARTOLO, I., SANTANTONIO, M., COSCIA, M. F., MONNO, R., DE VITO, D., RUGGERI, F. M. & RIZZO, G. 2007. Epidemiological and virological investigation of a Norovirus outbreak in a resort in Puglia, Italy. *BMC Infect Dis*, 7, 135.
- SAKAI, Y., NAKATA, S., HONMA, S., TATSUMI, M., NUMATA-KINOSHITA, K. & CHIBA, S. 2001. Clinical severity of Norwalk virus and Sapporo virus gastroenteritis in children in Hokkaido, Japan. *Pediatr Infect Dis J*, 20, 849–53.
- SARTORIUS, B., ANDERSSON, Y., VELICKO, I., DE JONG, B., LOFDAHL, M., HEDLUND, K. O., ALLESTAM, G., WANGSELL, C., BERGSTEDT, O., HORAL, P., ULLERYD, P. & SODERSTROM, A. 2007. Outbreak of norovirus in Västergötland associated with recreational activities at two lakes during August 2004. *Scand J Infect Dis*, 39, 323–31.
- SCARCELLA, C., CARASI, S., CADORIA, F., MACCHI, L., PAVAN, A., SALAMANA, M., ALBORALI, G. L., LOSIO, M. M., BONI, P., LAVAZZA, A. & SEYLER, T. 2009. An outbreak of viral gastroenteritis linked to municipal water supply, Lombardy, Italy, June 2009. *Euro Surveill*, 14.
- SHIN, G. A. & SOBSEY, M. D. 2008. Inactivation of norovirus by chlorine disinfection of water. *Water Res*, 42, 4562–8.
- SOU 2007:60. <http://regeringen.se/sb/d/8704/a/89334>.
- SOU 2007:60, bilaga B34. <http://www.regeringen.se/content/1/c6/08/93/34/4ccbf50.pdf>.
- STRAUB, T. M., HONER ZU BENTRUP, K., OROSZ-COGLAN, P., DOHNALKOVA, A., MAYER, B. K., BARTHOLOMEW, R. A., VALDEZ, C. O., BRUCKNER-LEA, C. J., GERBA, C. P., ABBASZADEGAN, M. & NICKERSON, C. A. 2007. In vitro cell

- culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Infect Dis*, 13, 396–403.
- SVENSKT VATTEN 2007. Dricksvattenförsörjning i förändrat klimat. Underlagsrapport till Klimat- och sårbarhetsutredningen. Meddelande M135 <http://www.svensktvatten.se/Vattentjanster/Dricksvatten/Takt-till-kran/Klimat/>.
- TEUNIS, P. F., MOE, C. L., LIU, P., MILLER, S. E., LINDESMITH, L., BARIC, R. S., LE PENDU, J. & CALDERON, R. L. 2008. Norwalk virus: how infectious is it? *J Med Virol*, 80, 1468–76.
- TJÖRNBO, J. 2011. Det dricksvattenburna sjukdomsutbrottet sommaren 2010 i Borgholms kommun. Borgholm Energi.
- TURCIOS, R. M., WIDDOWSON, M. A., SULKA, A. C., MEAD, P. S. & GLASS, R. I. 2006. Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States, 1998–2000. *Clin Infect Dis*, 42, 964–9.
- WIDDOWSON, M. A., ROCKX, B., SCHEPP, R., VAN DER POEL, W. H., VINJE, J., VAN DUYNHOVEN, Y. T. & KOOPMANS, M. P. 2005. Detection of serum antibodies to bovine norovirus in veterinarians and the general population in the Netherlands. *J Med Virol*, 76, 119–28.
- WOBUS, C. E., KARST, S. M., THACKRAY, L. B., CHANG, K. O., SOSNOVTSEV, S. V., BELLIO, G., KRUG, A., MACKENZIE, J. M., GREEN, K. Y. & VIRGIN, H. W. 2004. Replication of Norovirus in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages. *PLoS Biol*, 2, e432.
- WOBUS, C. E., THACKRAY, L. B. & VIRGIN, H. W. T. 2006. Murine norovirus: a model system to study norovirus biology and pathogenesis. *J Virol*, 80, 5104–12.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2008. *Foodborne disease outbreaks : guidelines for investigation and control*, Geneva, World Health Organization.
- WYN-JONES, A. P., CARDUCCI, A., COOK, N., D'AGOSTINO, M., DIVIZIA, M., FLEISCHER, J., GANTZER, C., GAWLER, A., GIRONES, R., HOLLER, C., DE RODA HUSMAN, A. M., KAY, D., KOZYRA, I., LOPEZ-PILA, J., MUSCILLO, M., NASCIMENTO, M. S., PAPAGEORGIOU, G., RUTJES, S., SELLWOOD, J., SZEWZYK, R. & WYER, M. 2011. Surveillance of adenoviruses and noroviruses in European recreational waters. *Water Res*, 45, 1025–38.
- WYN-JONES, A. P. & SELLWOOD, J. 2001. Enteric viruses in the aquatic environment. *J Appl Microbiol*, 91, 945–62.
- XI, J. N., GRAHAM, D. Y., WANG, K. N. & ESTES, M. K. 1990. Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science*, 250, 1580–3.
- YANG, Z., WU, X., LI, T., LI, M., ZHONG, Y., LIU, Y., DENG, Z., DI, B., HUANG, C., LIANG, H. & WANG, M. 2011. Epidemiological

survey and analysis on an outbreak of gastroenteritis due to water contamination. *Biomed Environ Sci*, 24, 275–83.

ZHENG, D. P., ANDO, T., FANKHAUSER, R. L., BEARD, R. S., GLASS, R. I. & MONROE, S. S. 2006. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, 346, 312–23.

ZINGG, W., COLOMBO, C., JUCKER, T., BOSSART, W. & RUEF, C. 2005. Impact of an outbreak of norovirus infection on hospital resources. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26, 263–7.

ØDEGAARD, H., ØSTERHUS, S. & MELIN, E. 2009. Veiledning til bestemmelse av god desinfeksjonspraksis. Sluttrapport fra prosjektet Optimal desinfeksjonspraksis. *Norsk Vann Rapport* nr 170–2009.





Box 47607, 117 94 Stockholm

Tel 08 506 002 00

Fax 08 506 002 10

E-post [svensktvatten@svensktvatten.se](mailto:svensktvatten@svensktvatten.se)

[www.svensktvatten.se](http://www.svensktvatten.se)