

# NIEUWSBRIEF

19-04-2020 No. 2

## Rioolwater surveillance als waarschuwingssysteem voor vroegdetectie van SARS-CoV-2

De huidige coronavirus pandemie is een grote uitdaging voor de maatschappij. Surveillance is cruciaal om te weten waar het virus circuleert en wat de effecten zijn van de maatregelen. De eerste ervaringen in het voorjaar van 2020 hebben laten zien dat het virus in rioolwater aangetoond kan worden. In sommige steden was het virus al eerder aantoonbaar in het rioolwater dan dat de eerste zieken met het SARS coronavirus (SARS-CoV-2) werden vastgesteld. Dat komt omdat een flink deel van de mensen met een SARS coronavirus infectie (COVID-19) ook virus in de ontlasting heeft.

De onderzoeksvraag is hoe rioolwatersurveillance het beste kan worden ingezet en of de hoeveelheid virus in rioolwater kan worden gebruikt om het aantal mensen met een infectie in de wijk waar het rioolwater vandaan komt te schatten. Dit wordt gedaan door gegevens ondergronds (rioolwater) te koppelen aan gegevens bovengronds (positief geteste personen en aantal zieken). Wij verzamelen gegevens uit verschillende bronnen om te vergelijken wat of welke combinatie van gegevens de meest betrouwbare informatie oplevert over de omvang van de pandemie, de circulatie van het coronavirus en de nieuwe coronavirus varianten in de stad.

Het onderzoek omvat de volgende onderdelen:

- Onderzoek naar de aanwezigheid van SARS-CoV-2 in ontlasting van COVID-19 patiënten. Dit gebeurt via huisartspraktijken en heeft als doel te weten te komen hoe vaak mensen met COVID-19 ook virus in hun ontlasting hebben
- Onderzoek naar het soort klachten waarmee mensen bij de huisarts komen, via medische registraties in huisartspraktijken (syndroom surveillance)
- SARS-CoV-2 testresultaten uit GGD-teststraten
- Metingen van SARS-CoV-2 in rioolwater van een aantal Rotterdamse wijken
- Vergelijken van de genetische samenstelling van virussen in rioolwater en patiënten

Om gegevens op elk van de onderdelen te verzamelen en te analyseren werken Erasmus MC, GGD, huisartsenpraktijken en RIVM nauw samen met KWR Water Research Institute, Waterschappen, Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Partners4UrbanWater en Royal Haskoning DHV (RHDHV). Deze nieuwsbrief geeft een overzicht van de stand van zaken in het project.

## Patiënten: de ontlasting testen

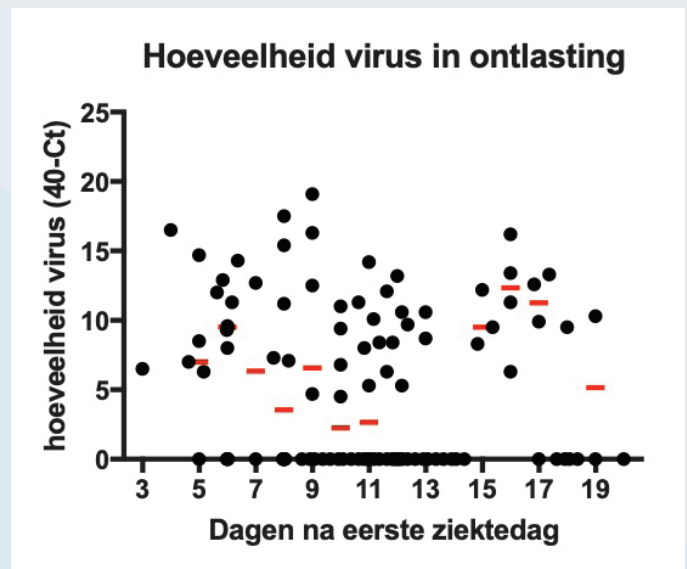
Om de hoeveelheid virus in het rioolwater te kunnen relateren aan het aantal personen dat een coronavirus besmetting heeft, is het belangrijk om te weten hoeveel virusdeeltjes iemand uitscheidt via de ontlasting als ze geïnfecteerd zijn met het coronavirus. Patiënten die een positieve coronatest hebben, vragen wij om een vragenlijst in te vullen en een potje ontlasting op te sturen. De ontlasting testen we dan om te bepalen hoeveel virusdeeltjes erin zitten. Ook kijken we naar de genetische informatie van deze virussen om te bepalen of ze vergelijkbaar zijn met de virussen die we in het rioolwater vinden.

## Waar staan we nu?

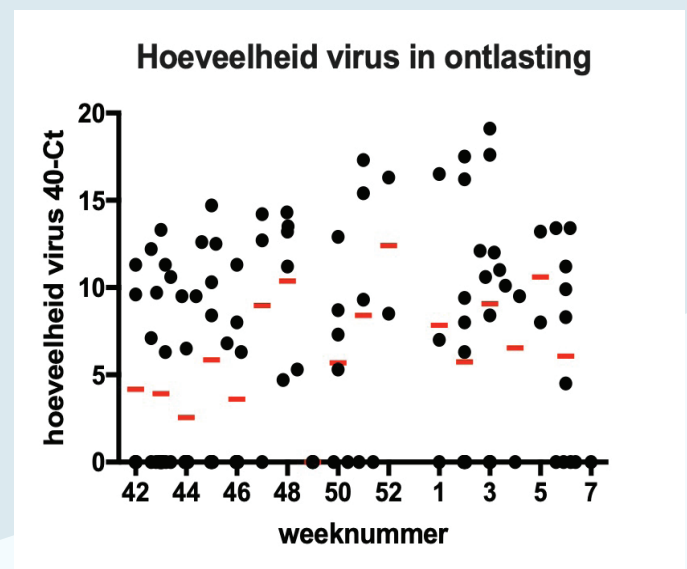
Door de inzet van de huisartsenpraktijken en de afdeling huisartsengeneeskunde is al van meer dan 140 mensen de ontlasting getest en een vragenlijst ontvangen. Hieruit blijkt dat 55% van de mensen positief waren voor het coronavirus in de ontlasting, soms meer dan twee weken nadat ze ziek waren geworden (Figuur 1). Van de patiënten die mee hebben gedaan aan het onderzoek had 45% last van diarree of misselijkheid. Van deze sub-groep had 52% het coronavirus in de ontlasting.

In december 2020 kwamen de eerste meldingen van de Britse variant (B1.1.7). Inmiddels wordt een groot deel van de infecties in Nederland veroorzaakt door deze variant.

Vergelijken we de gemiddelde hoeveelheid virus die we nu in de ontlasting vinden met de hoeveelheid virus die we eerder vonden, toen er nog niet zoveel infecties met de Britse variant waren, dan zien we geen duidelijk verschil (Figuur 2).



Figuur 1 - Hoeveelheden virus in de ontlasting van COVID-19 patiënten. De bolletjes geven de gemiddelde hoeveelheid virus per patiënt aan en gemiddelde hoeveelheden per tijdstip worden in rood aangegeven.



Figuur 2 - Hoeveelheden virus in de ontlasting per weeknummer, week 42 2020 t/m week 7 2021. De bolletjes geven de hoeveelheid virus per patiënt aan en gemiddelde hoeveelheden per weeknummer worden in rood aangegeven.

## Syndroom surveillance

Om te bepalen of een toename van het aantal coronavirus positieve mensen in een wijk resulteert in een toename van patiënten dat contact opneemt met de huisarts vanwege luchtwegklachten, monitoren we de klinische registratie van huisartsenpraktijken.

Dit doen we via de Rijnmond Gezond database (IPCI) van de afdeling Huisartsgeneeskunde en de afdeling Medische Informatica. Deze database bevat alle zorggegevens die de huisarts standaard vastlegt. Deze gegevens worden zonder dat de personen herleidbaar zijn verstuurd naar de onderzoeksdatabase.

## Waar staan we nu?

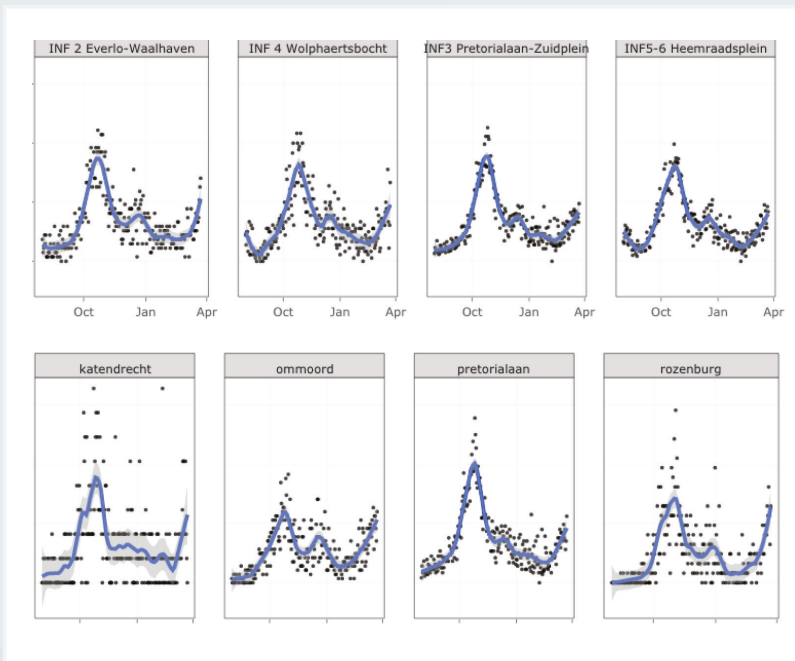
We hebben ons onderzoek voorgelegd aan de Raad van Toezicht van de Rijnmond Gezond database en toestemming gekregen om met deze data te gaan werken. De extractie van de data van heel 2020 is al gedaan. Deze data kunnen nu verder geanalyseerd worden.

## Testresultaten uit virologische laboratoria

In Nederland worden mensen met luchtwegklachten laagdrempelig op het coronavirus getest. De neus/keelwatten worden door de GGD afgenomen en getest in virologische laboratoria (o.a. Erasmus MC). We volgen het aantal coronavirus positieve testen voor de wijken waar we ook het rioolwater testen.

Door deze gegevens uit de teststraten met rioolwatermetingen te vergelijken kunnen we valideren of rioolwater surveillance een gevoelig instrument kan zijn voor het detecteren van coronavirus uitbraken. Voor een aantal van deze coronavirussen zullen we de genetische informatie bepalen om te onderzoeken of deze vergelijkbaar zijn met de virussen die we in het rioolwater vinden.

- Voor alle 8 wijken waarvan ook rioolwaterdata bemonsterd zijn, is het aantal positieve testen in de GGD-teststraten per week per 10,000 inwoners weergegeven (Figuur 3). De drie gebieden waarvan de huisartsenpraktijken meedoen zijn Ommoord, Rotterdam Zuid (Katendrecht, Kop van Zuid, Afrikaanderwijk, Zuidplein, Tarwewijk, Bloemhof, Hillesluis), en Rozenburg.
- Inmiddels zijn er door de GGD 188.346 mensen getest in de wijken die binnen het project gevolgd worden en daarvan waren er 30.271 positief voor het coronavirus.
- In oktober was er in Rotterdam een duidelijke piek te zien van het aantal coronavirus infecties. Voor Nederland als geheel gezien was er in december nog een piek maar deze was voor Rotterdam relatief klein.
- Het Erasmus MC heeft van meer dan 1300 coronatesten uit Rotterdam de genetische kenmerken van het aanwezige virus bepaald. In de komende maanden zal dit voor nog veel meer monsters bepaald worden.



Figuur 3 - Het aantal positieve coronavirus testen per 10,000 inwoners in 8 wijken/gebieden in Rotterdam.

## Rioolwatersurveillance

Rioolwatersurveillance is een eenvoudige en snelle manier om de circulatie van SARS-CoV-2 in een hele stad, stadsdeel of wijk te volgen. We onderzoeken vooral hoe rioolwatersurveillance meerwaarde heeft ten opzichte van de andere manieren van surveillance (zoals GGD-teststraten).

## Locatiekeuze

De validatie van de rioolwatersurveillance aan de hand van 'bovengrondse' data vereist een goede geografische overlap tussen de rioolwatermetingen en de huisartsgebieden. In de regio Rotterdam-Rijnmond hebben we een aantal wijken geselecteerd met een goede overlap tussen de riolering en huisartspraktijken.

Daarnaast meten we het rioolwater zoals dat uit verschillende stadsdelen bij rioolwaterzuivering Dokhaven aankomt en kunnen dat op anonieme wijze koppelen aan de GGD-testdata uit die stadsdelen.

De geselecteerde onderzoekslocaties liggen allemaal in Rotterdam. Het gaat om 3 riolgemalen (RG) waar het rioolwater uit wijken wordt verzameld om naar de rioolwaterzuivering te worden gepompt (RG Ommoord, RG Katendrecht en RG Pretoriaaan) en 2 rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI Rozenburg en RWZI Dokhaven). Op RWZI Dokhaven komen 4 rioolwaterleidingen binnen vanuit verschillende delen van de stad, die apart bemonsterd worden (zie figuur 4).

Deze opzet maakt het mogelijk om te onderzoeken tot op welk schaalniveau rioolwatersurveillance een goede weergave is van het aantal gevallen in een wijk.

Bij de rioolgemalen zijn monsternamekasten geplaatst, die sinds de zomer van 2020 functioneren. Bij de RWZI's is gebruik gemaakt van bestaande monsternameapparatuur.

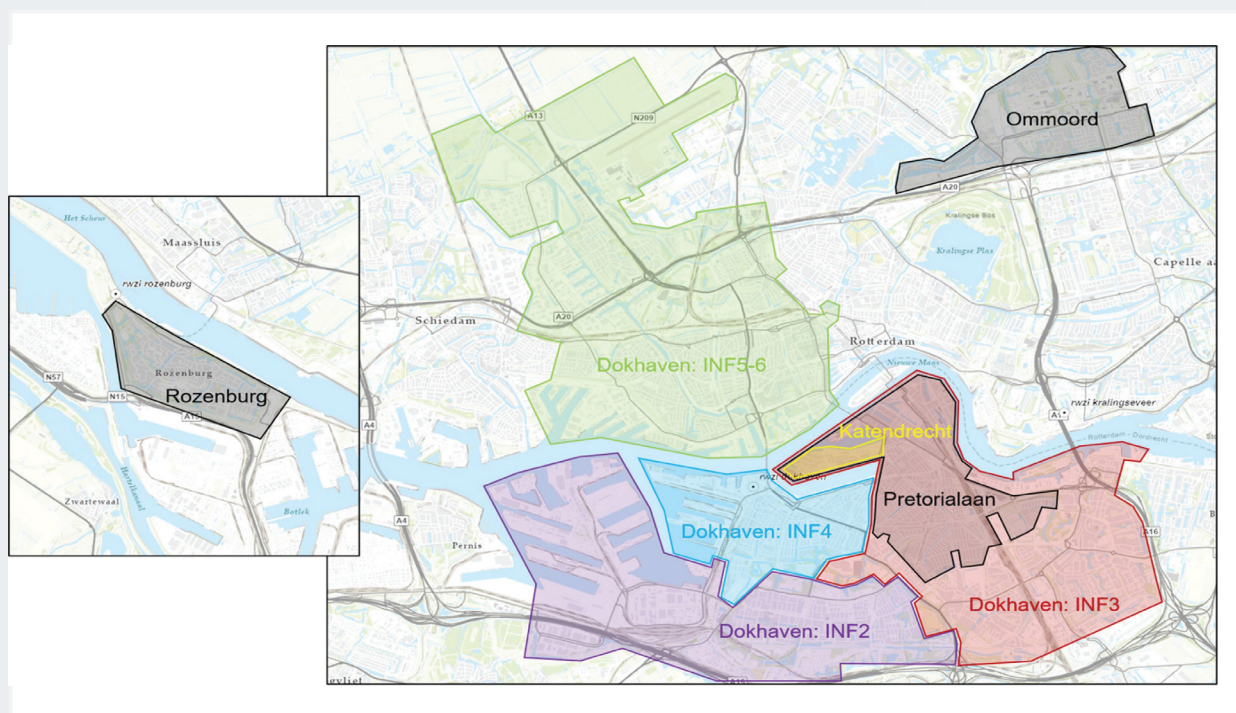
## Waar staan we nu?

In de vorige nieuwsbrief zaten we aan het begin van de tweede golf. In het riool hebben we de tweede golf zien opkomen, langzaam zien dalen en in de laatste weken zien we weer een stijging. In de vorige nieuwsbrief hebben we ook aangegeven hoe de rioolwatermonsters worden geanalyseerd op de aanwezigheid van SARS-CoV-2 en hoe we de gemeten concentraties corrigeren voor de instroom van regenwater, industriewater en ander water dat niet van huishoudens afkomstig is en dus het huishoudelijk afvalwater (en daarmee het SARS-CoV-2 virusgehalte) verdund.

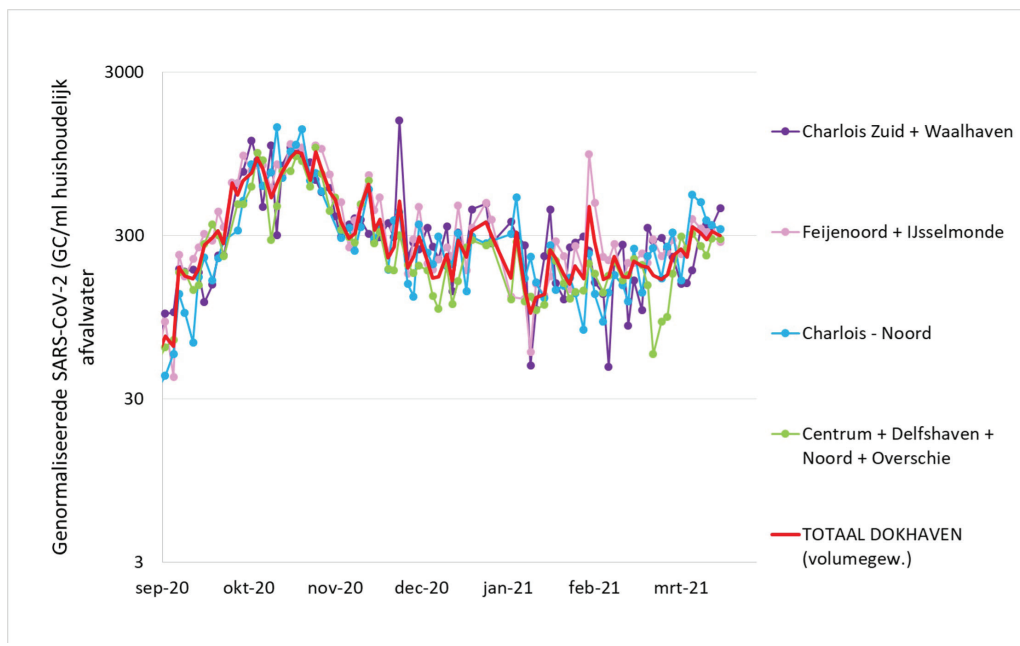
De complete set meetresultaten is opgenomen in figuur 5, waarin de SARS-CoV-2 metingen zijn uitgedrukt in aantal SARS-CoV-2-N2-gen kopieën per ml huishoudelijk afvalwater. De toegepaste normalisatiemethode maakt gebruik van nauwkeurig gemeten dagvolumes rioolwater met als onafhankelijke controlemeting de geleidbaarheid van het rioolwater monster.

Dankzij deze methode worden dagen waarop het monster niet representatief is voor de populatie, bijvoorbeeld doordat minder rioolwater is afgevoerd door een gemaalstoring, eruit gefilterd. Dit zorgt voor een hoge kwaliteit van de meetreeks.

*Figuur 4 - Monsternamelocaties. De onderzoeksgebieden rondom rwzi Dokhaven zijn in kleuren aangegeven en komen gezamenlijk binnen via een bemonsterde transportleiding.*







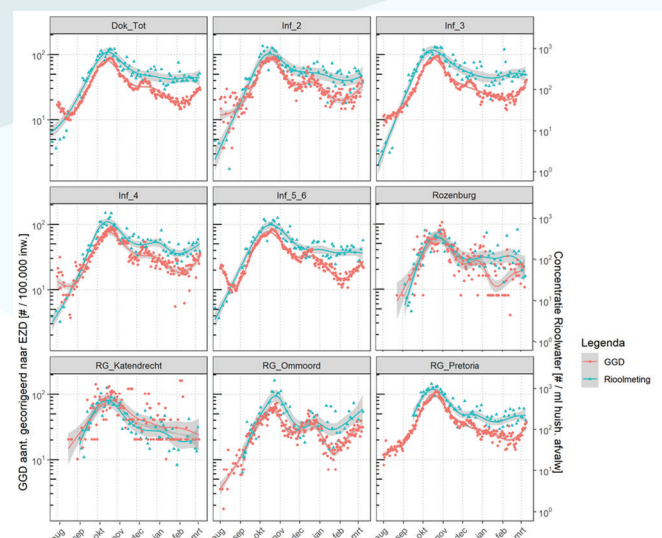
Figuur 5 - Genormaliseerde concentraties COVID-19 in rioolwater van de stadsdelen (lijnkleuren corresponderen met kleur gebieden uit figuur 5).

## Laat rioolwater vroegtijdig zien wat het virus gaat doen?

Tijdens het onderzoek maken we sinds oktober elke twee weken een analyse van de relatie tussen riooldata en GGD-testresultaten. Uit deze analyse kwam naar voren dat in de periode september-oktober 2020 de rioolmetingen ongeveer 6 dagen voor liepen op de GGD-testresultaten.

Naarmate de tijd vorderde en de GGD-testcapaciteit uitgebreid werd, bleek rioolwater nog maar ongeveer 1 dag voor te lopen. Uit de gegevens van het bron- en contactonderzoek kwam ook naar voren dat mensen sneller naar de teststraat komen; duurde het net na de zomer nog gemiddeld 6 dagen vanaf de eerste symptomen tot het testresultaat, in december was dat ongeveer 1½ dag.

Toen we de GGD-teststraatdata corrigeerden naar de eerste ziekte dag zagen we een sterke overlap met de riooldata, vooral in de toename van SARS-CoV-2 in september en oktober, zie figuur 6.



Figuur 6 - Trends in genormaliseerde SARS-CoV-2 metingen in rioolwater en GGD positieve testen, gecorrigeerd naar eerste ziekte dag.

## Het riool als objectieve virusindicator

Niet iedereen die het virus bij zich draagt gaat naar de GGD-teststraat of huisarts, maar iedereen gaat wel naar het toilet. De GGD had eind 2020 indicaties dat relatief weinig mensen uit Charlois naar de teststraat kwamen. De gemeten concentraties in het riool van Charlois gaven ook aan dat er meer viruscirculatie onder de bevolking was. De GGD heeft daarop besloten de testfaciliteiten in Charlois uit te breiden met testbussen.

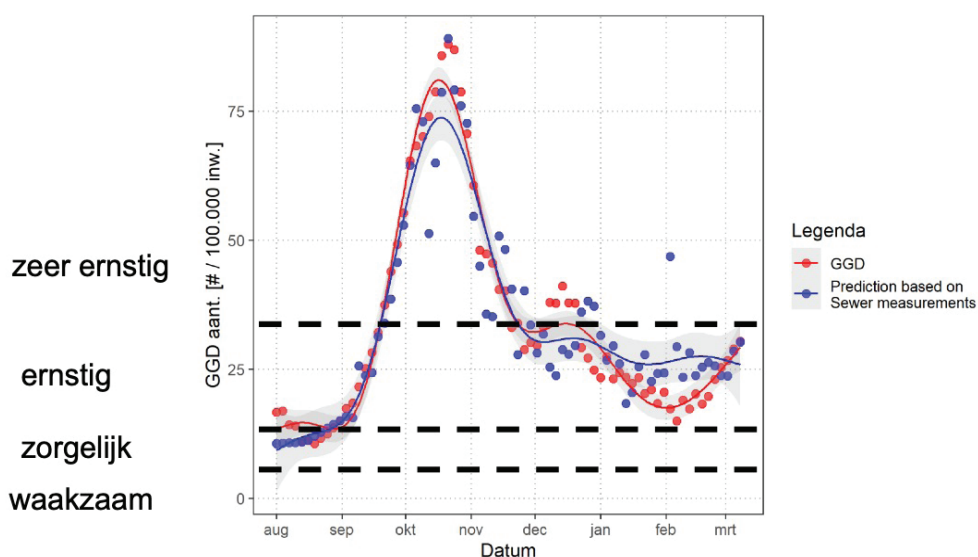
De hoge correlatie tussen riooldata en GGD-data uit figuur 6 maakt het mogelijk om een vrij betrouwbaar modellen op te stellen waarmee op basis van riooldata het aantal positieve testen kan worden berekend. Een voorbeeld hiervan is in figuur 7 opgenomen.

Het berekende aantal positieve testen komt goed overeen met het aantal door de GGD geregistreerde positieve testen. In de figuur is ook een vergelijking gemaakt met de signaalwaardes uit het landelijke corona

dashboard op basis van het aantal positieve testen, maar dan geschaald naar de omvang van het achterliggende gebied.

Hieruit volgt dat met een rekenmodel op basis van rioolmetingen dezelfde signaalwaarde wordt bepaald als volgt uit de GGD-testen. Een interessante periode in de data is eind december 2020. In die periode nam het aantal testen toe (men wilde mogelijk veilig Kerstmis vieren met familie) en daarmee ook het aantal positieve testen, maar daalde het percentage positieve testen fors.

In diezelfde weken vertoonde het rioolwater nauwelijks een toename, waaruit volgt dat de 'Kerstpiek' in dit gebied waarschijnlijk het gevolg was van hogere aantallen testen. Dit maakt duidelijk dat bij de interpretatie van GGD-testen altijd de testbereidheid moet worden meegenomen, terwijl de rioolmetingen niet afhankelijk zijn van deze testbereidheid. Dit toont eens te meer de kracht aan van rioolmetingen.



Figuur 7 - Berekend aantal positieve testen op basis van rioolmeting vergeleken met aantal positieve testen.

## Genetische kenmerken van de virussen in het rioolwater vergelijken met die van COVID-19-patiënten

Om te onderzoeken of de virussen in het rioolwater vergelijkbaar zijn met die van COVID-19-patiënten in Rotterdam hebben we de genetische kenmerken van coronavirussen in 120 rioolwatermonsters vergeleken met die van 1.300 patiënten. Daarnaast hebben we onderzocht of de nieuwe coronavarianten aanwezig zijn in het rioolwater.

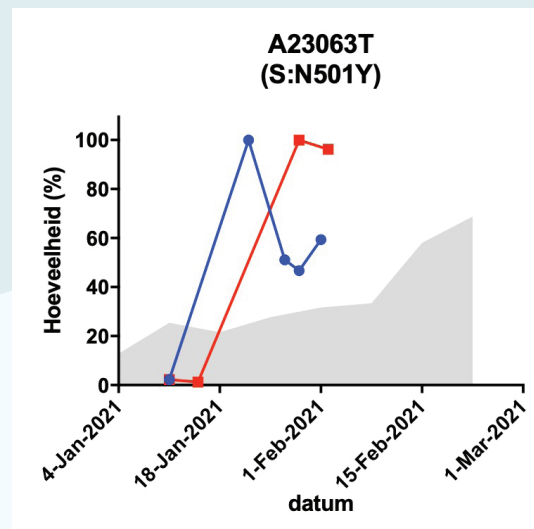
We vinden een vergelijkbare diversiteit van virussen in het rioolwater als in de patiënten. Dit geeft nogmaals aan dat het rioolwater een goede weergave is van wat er bovengronds gebeurt. Ook was het mogelijk om de Britse variant (en andere varianten) te detecteren in het rioolwater. Dit doen we door een aantal posities in het genetisch materiaal, die verschillend zijn tussen het oorspronkelijke SARS-CoV-2 en dat van de Britse variant (mutaties), te bekijken.

In Figuur 8 zien we de aanwezigheid van een van deze mutaties in rioolwater van Rotterdam en Bergschenhoek in vergelijking tot het aantal patiënten dat geïnfecteerd was met een coronavirus met dezelfde mutatie.

Het is belangrijk om te realiseren dat we wel kunnen zeggen dat we de mutatie hebben gevonden in het rioolwater, maar met deze techniek kunnen we niet heel precies zeggen hoeveel er van dit variëte virus in het rioolwater zit.

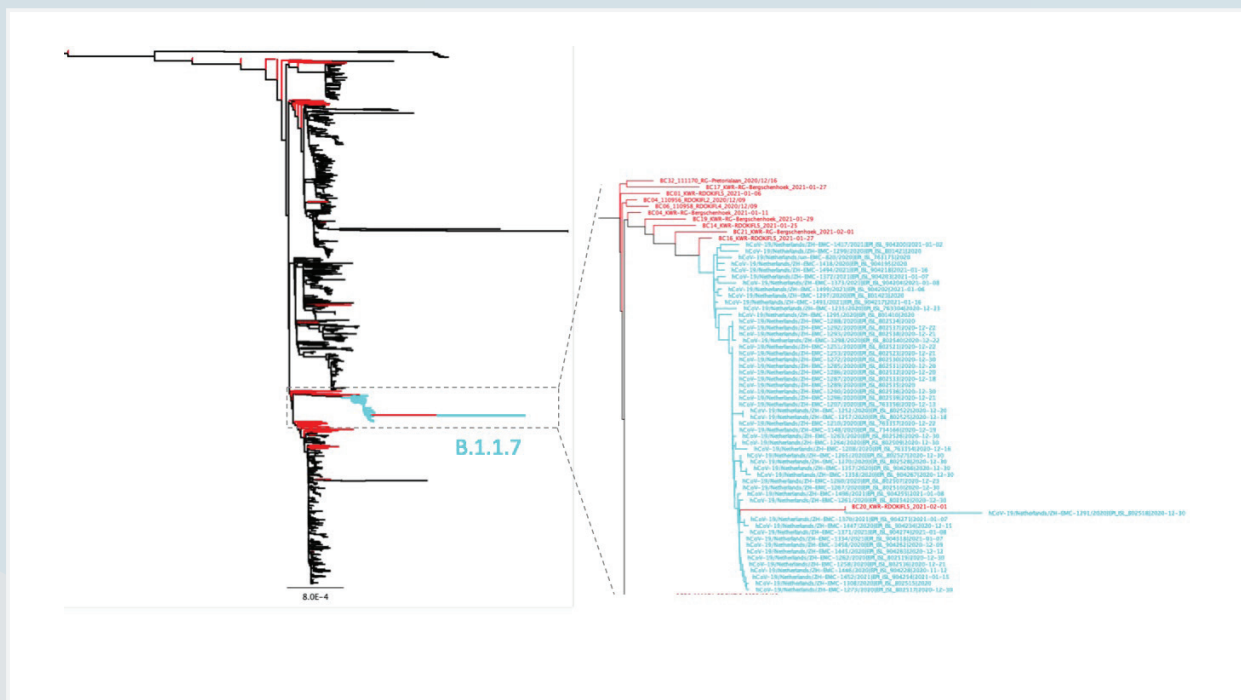
Om dit wel mogelijk te maken, is nu een andere techniek in ontwikkeling. In Figuur 9 zie je een fylogenetische boom met alle virussen die in COVID-19 patiënten (zwart en turquoise) en in het rioolwater (rood) in Rotterdam zijn gevonden. Als virussen genetisch vergelijkbaar zijn kan je ze samen in de boom vinden, als ze meer van elkaar verschillen staan ze verder van elkaar af in de boom.

Uit bovenstaande analyses is ook gebleken dat rioolwater vaak combinaties van verschillende coronavirus varianten bevat. Dus ook voor vroegsignalering van bijvoorbeeld nieuwe virusvarianten kan rioolwater meerwaarde bieden.



Figuur 8 - In grijs is te zien hoe vaak deze mutatie gevonden is in patiënten en in blauw en rood hoe vaak deze is gevonden zijn in het rioolwater.





Figuur 9 - Sequenties van coronavirussen geïsoleerd uit het rioolwater (rood) en patiënten (zwart en turquoise) weergegeven in een fylogenetische boom.

## Extra onderzoeken

Begin 2021 is er een uitbraak van de Britse variant in Lansingerland geweest. Om deze te onderzoeken heeft er een grootschalig onderzoek plaatsgevonden waarbij een groot deel van de inwoners is getest op het coronavirus. Dit geeft ons een beter beeld van de correlatie tussen de data bovengrond en dat van het rioolwater.

Onze onderzoeksgroep is tijdens deze uitbraak betrokken geweest en heeft rioolwater afgenomen in Bergschenhoek, een dorp in de gemeente Lansingerland. Er is rioolwater bemonsterd en getest op de aanwezigheid van SARS-CoV-2. Daarnaast is van deze coronavirussen in het rioolwater ook het genetisch materiaal onderzocht.

Momenteel werken we ook mee aan het onderzoek Grootschalig testen in Charlois. Voor meer informatie over dit onderzoek: <https://www.ggdrotterdamrijnmond.nl/nieuws/charlois/>

# Wij bedanken allen die op enigerlei wijze bij hebben gedragen aan deze studie en inzet!

Deze Nieuwsbrief komt tot stand door samenwerking van de volgende instanties:

**Erasmus MC, Rotterdam**

Afdeling Viroscience

Afdeling Huisartsengeneeskunde

Afdeling Medische informatica

Medische Microbiologie en infectieziekten

**Huisartsenpraktijken van Rijnmond Gezond**

**GGD-Rotterdam Rijnmond**

**RIVM Centrum Epidemiologie en**

**Surveillance van Infectieziekten**

**KWR Water Research Institute**

**STOWA**

**Waterschap Hollandse Delta**

**Hoogheemraadschap van Schieland en de**

**Krimpenerwaard**

**Hoogheemraadschap van Delfland**

**Partners4UrbanWater**

**Royal Haskoning DHV**

**Voor vragen en feedback:**

[Corona@erasmusmc.nl](mailto:Corona@erasmusmc.nl)

[sewage-surveillance@kwrwater.nl](mailto:sewage-surveillance@kwrwater.nl)

Met dank aan IMD en Aquon voor het verzorgen van de bemonstering van rioolwater.

DIT ONDERZOEK WORDT GEFINANCIERD DOOR: ERASMUSMC FOUNDATION, ADESIUM FOUNDATION, HORIZON 2020 GRANT VEO, STOWA, DE WATERSCHAPPEN EN HET TOPCONSORTIUM WATERTECHNOLOGIE VOOR KENNIS EN INNOVATIE VAN HET MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN