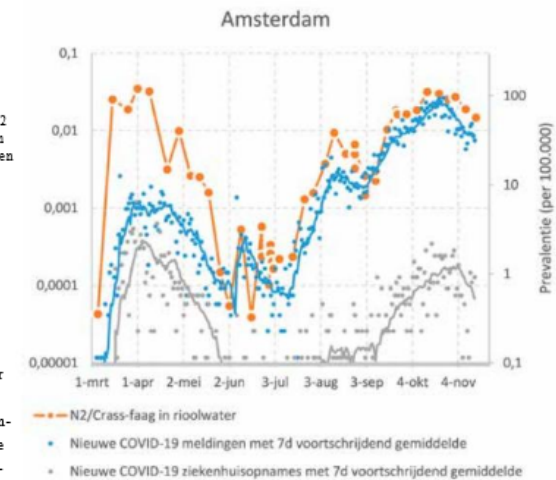




Afbeelding 1. De concentratie SARS-CoV-2 RNA bij rwzi Amsterdam-West vergeleken met het aantal nieuwe COVID-19 meldingen en ziekenhuisopnames per 100.000 inwoners van Amsterdam



COVID-19:
vroegdetectie
in rioolwater

4

AUTEURS



Gerjan Medema en Frederic Heen
(KWR Water Research Institute)



Leo Heijnen
(KWR Water Research
Institute)

VROEGDETECTIE VAN COVID 19 IN DE BEVOLKING DOOR ANALYSE VAN RIOOLWATER

Rioolwater bleek al vroeg tijdens de eerste golf van COVID-19 een belangrijke bron van informatie over het nieuwe coronavirus. In de afgelopen maanden is door een groot aantal instanties en onderzoekers hard gewerkt aan een onderzoeksopzet voor het hele land, en aan een correcte interpretatie van de metingen. Betrouwbare early warning tot op het niveau van wijken en bijvoorbeeld verpleeghuizen komt steeds dichterbij.

Om de epidemie van het nieuwe coronavirus effectief te kunnen bestrijden moeten we vroegtijdig kunnen zien waar het aantal infecties toeneemt. Daarvoor zijn de bekende teststraten ingericht door de GGD's. Maar een groot deel van de geïnfecteerden kent geen of milde symptomen en komt niet in de teststraat. Maar iedereen gaat wel naar het toilet, en 40 à 50 procent van de mensen met COVID-19 scheidt hoge concentraties van het virus uit in de ontlasting.

Gevoelig

Het virus dat via het riool bij de rioolwaterzuivering (rwzi) aankomt is niet meer infectieus, maar het erfelijk materiaal van het virus (RNA) is nog wel specifiek aantoonbaar. In ons onderzoek hebben we dit voorjaar laten zien dat de eerste golf van de pandemie in Neder-

land zichtbaar was in het rioolwater van diverse steden (Medema et al., 2020a). Ook bleek dat als meer mensen positief testten op COVID-19, de concentratie virus-RNA in het rioolwater hoger was.

De analyses bleken ook erg gevoelig: we zagen al virus-RNA in het riool toen er nog maar één COVID-19 geval per 100.000 inwoners was gemeld. Maar dat kwam ook doordat tijdens de eerste golf lang niet iedereen werd getest. Uit onderzoek van Sanquin in april 2020 onder bloeddonoren bleek dat er veel meer besmettingen waren opgetreden dan gemeld. Inmiddels denken we dat er bij één COVID-19-geval per 5.000 tot 20.000 inwoners al virus-RNA in het rioolwater aantoonbaar is; nog steeds een erg hoge gevoeligheid.

Snel

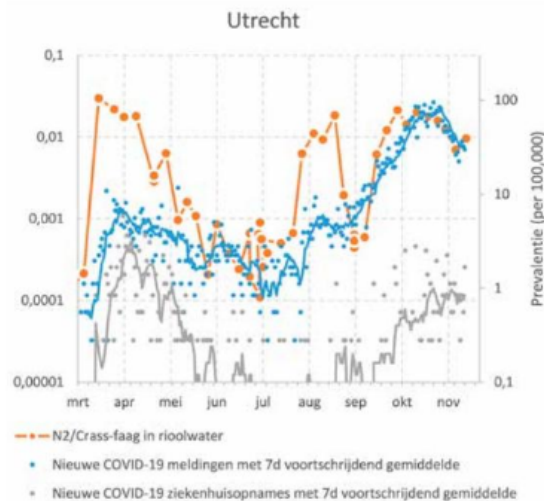
Belangrijker nog dan gevoeligheid is snelheid. Tijdens de eerste golf waren de trends in de viruscirculatie eerder zichtbaar in rioolwater dan in de testresultaten van de GGD. Dat komt ten eerste doordat de virusuitscheiding al hoog kan zijn voordat iemand ziek wordt. Ten tweede levert het testen een vertraging op: het duurt een aantal dagen voordat mensen getest worden en de testuitslag bekend is; de vertraging ligt ook aan de huidige testmethode (met PCR-testen), nog los van hoe snel mensen zich laten testen. De waarde van rioolwatermetingen zit dan ook in early warning. Tijdens de eerste golf hebben we het virus-RNA in rioolwater van Amersfoort en Terschelling aangetroffen 6 dagen voordat de eerste COVID-19 gevallen gemeld werden.

Naar early warning voor heel Nederland

Ook het RIVM heeft vanaf het voorjaar op een aantal plaatsen in rioolwater gemeten (Lodder & de Roda Husman, 2020). Dat is de afgelopen maanden opgeschaald van 29 rwzi's in mei, via 80 rwzi's in juli tot alle 318 rwzi's in september. Alle rwzi's in Nederland worden nu wekelijks bemeaten (zie coronadashboard.rijksoverheid.nl). Ook elders in Europa en daarbuiten is men overgegaan tot rioolwatermetingen (Medema et al., 2020b), maar nergens zo vroeg en uitgebreid als in Nederland. Om de vergelijkbaarheid van de resultaten binnen Europa te helpen borgen, voert KWR samen met het Joint Research Center van de Europese Unie een vergelijkingsonderzoek uit. In Nederland meet KWR nu alleen nog in Amsterdam, Rotterdam en Utrecht, parallel aan het nationale meetprogramma. In deze steden kondigden de meetresultaten de huidige tweede golf aan (zie de figuren).

Zorgvuldig

Voor een betrouwbare vroege waarschuwing is het noodzakelijk om zorgvuldig te kijken naar zowel de rioolwatergegevens als de gegevens uit de GGD teststraten. Zo rapporteerden we in de eerste maanden de concentratie virus-RNA in rioolwater. Maar die is natuurlijk ook afhankelijk van de verdunning van huishoudelijk afvalwater met andere waterstromen in het



Afbeelding 2. Concentratie SARS-CoV-2 RNA bij rwzi Utrecht (oranje) vergeleken met het aantal nieuwe COVID-19 meldingen (blauw) en ziekenhuisopnames (grijs) per 100.000 inwoners van Utrecht

melde de GGD zowel in Amsterdam als in Utrecht ca. 60 COVID-19 gevallen per 100.000 inwoners, tegen ca. 5 per 100.000 inwoners in de eerste golf. Echter, de concentratie van virus-RNA in het riool was in beide perioden vergelijkbaar (vergelijk begin

april met begin oktober). Daarom moeten zowel de rioolwatergegevens als de COVID-19 meldingen genormaliseerd worden om ze goed te kunnen vergelijken. Ook is qua gebied een goede overlap nodig tussen de GGD-data en de rioolwatergegevens. De grenzen van een gebied dat afvatert op een rwzi komen vaak niet goed overeen met het gebied waarover de COVID-19 meldingen worden gerapporteerd. Om dit te verhelpen is een match op postcodes nodig: welke postcodegebieden worden bemeten met een rioolwatermeting en hoeveel mensen zijn dat? Een welk deel daarvan heeft COVID-19?

Tot slot blijkt uit ons onderzoek en ook uit buitenlands onderzoek dat één keer per week meten waarschijnlijk niet genoeg is om tot een betrouwbare early warning te komen. Ook moet er op meer plekken gemeten worden, bijvoorbeeld bij verpleeghuizen, of als een rwzi een hele stad beslaat. De vroege detectie in Amersfoort en Terschelling blijkt bij nader inzien een 'toevalstreffer'.

Naar een betere vroegdetectie

Net voor de tweede golf is het 'Rotterdam Rioolwater Project' van start gegaan, waarin een kleine 20 instellingen samenwerken. Hiervoor zijn stadsdelen en wijken geselecteerd waar rioolgebeden en huisartsenpraktijken goed overlappen. De rwzi Dokhaven ontvangt rioolwater van vier stadsdelen in

riool (regenwater, grondwater, industrieel afvalwater, bronneringswater etc.). Die verdunning varieert van plaats tot plaats en van moment tot moment. Om daarvoor te corrigeren hebben we een methode ontwikkeld om de verdunning van ontlasting in rioolwater te bepalen. Daartoe meten we de concentratie van een bacterievirus dat in hoge (en bekende) concentraties in alle menselijke fecaliën voorkomt (Cross Assembly of CrAss faag). Deze gegevens maken een betere interpretatie van de metingen van virus-RNA mogelijk (afbeelding 1 en 2).

Daarnaast heeft Jeroen Langeveld van Partners-4UrbanWater een methode ontwikkeld om de metingen ook te kunnen corrigeren voor het aantal mensen in het voorzieningsgebied van een rwzi, het volume afvalwater per persoon en het debiet en de geleidbaarheid van het rioolwater. Deze twee correctiemethoden vergelijken we nu met elkaar (onderzoek in Rotterdam, zie onder).

Invloed van testbeleid

In de eerste golf werden alleen mensen met een specifieke set symptomen getest. Nu wordt er veel breder en veel meer getest. Dat betekent dat de verhouding tussen COVID-19 meldingen van de GGD en de concentratie van virus-RNA in het riool nu heel anders is dan in de eerste golf. Dat wordt duidelijk uit een vergelijking van afbeelding 1 en 2. Begin oktober

stromen die apart worden bemonsterd. Daarnaast zijn er bemonsteringskasten geïnstalleerd op een aantal rioolgebeden. We verzamelen de volgende gegevens:

- rioolwatermetingen, 3 keer per week;
- huisartsen testen patiënten om te weten hoe vaak mensen met COVID-19 virus in hun ontlasting hebben;
- huisartsen registreren de klachten van patiënten (syndroom surveillance);
- testresultaten van de GGD voor de geselecteerde gebieden;
- het RNA van virussen in rioolwater en in patiënten.

Op dit moment worden de gegevens verzameld en gecombineerd. Duidelijk is al wel dat de tweede golf in sommige Rotterdamse wijken sneller opkwam dan in andere. Ook nu lijkt rioolwater een early warning te geven.

Steeds meer informatie uit rioolwater

Met de toepassing van rioolwateranalyse op COVID-19 is een nieuwe dimensie toegevoegd aan het benutten van rioolwater als informatiebron. Eerder werden gegevens verzameld over gebruik van drugs en geneesmiddelen, het voorkomen van antibioticaresistentie en recent de blootstelling van de bevolking van Flint (Michigan) aan lood (Flint Water Crisis). Zorg voor de volksgezondheid lag ooit aan de basis van riolering en sanitatie, maar nu blijkt rioolwater bovendien veel informatie te bevatten die minstens even waardevol is voor de publieke gezondheid.

Gertjan Medema, Frederic Been en Leo Heijnen
(KWR Water Research Institute)

Verantwoording

In het Rotterdam Rioolwater Project werken Erasmus MC (afdelingen Viroscie, Huisartsengeneeskunde, Medische Informatica, Medische Microbiologie en Infectieziekten), GGD, huisartsenpraktijken van Rijnmond Gezond en RIVM nauw samen met KWR, waterschappen, gemeente, STOWA, Partners-4UrbanWater en Royal Haskoning DHV met ondersteuning door IMD en AQUON. Financiering komt van de Erasmus MC foundation, Adessium Foundation, een Horizon 2020 grant van VEO, STOWA, de waterschappen en het Topconsortium Waternet voor Kennis en innovatie van het Ministerie van Economische Zaken en Klimaat.

Referenties

Medema G, Heijnen L, Elsinga G, Italiaander R, Brouwer A. Presence of SARS-Coronavirus-2 RNA in Sewage and Correlation with Reported COVID-19 Prevalence in the Early Stage of the Epidemic in the Netherlands. *Environ Sci Technol Lett* 2020, 7.

<https://www.sanquin.nl/over-sanquin/nieuws/2020/04/sanquin-ongeveer-3-van-donors-heeft-corona-antistoffen>

Izquierdo Lara RW, Elsinga G, Heijnen L, Oude Munnink B, Schapendonk CME, Nieuwenhuijsen D, Kon M, Lu L, Aarestrup FM, Lycett S, Medema G, Koopmans MPG, de Graaf M. Monitoring SARS-CoV-2 circulation and diversity through community wastewater sequencing. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.21.20198838>

Lodder W, de Roda Husman AM. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020, 5:533-534.

Medema G, Been F, Heijnen L, Pettersson S. Implementation of environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus to support public health decisions: opportunities and challenges [published online ahead of print, 2020 Oct 1]. *Curr Opin Environ Sci Health*. 2020;doi:10.1016/j.coesh.2020.09.006

<https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/sars-cov-2-surveillance-employing-sewers-eu-umbrella-study-status-update>

Nieuwenhuijsen DF, Oude Munnink BB, Phan MVT et al. Setting a baseline for global urban virome surveillance in sewage. *Sci Rep* 2020, 10:13748.

Roy S, Tang M, Edwards MA. Lead release to potable water during the Flint, Michigan water crisis as revealed by routine biosolids monitoring data. *Water Res.* 2019 Sep 1;160:475-483.

SAMENVATTING

Rioolwater blijkt een bron van informatie in de bestrijding van het coronavirus. De meerwaarde is vooral het vroegtijdig en gevoelig opsporen van het (her)opleven van de aantallen virusinfecties in een voorzieningsgebied. Dat wordt nu door het RIVM toegepast in het nationale rioolwatersurveillance programma. Nederland loopt wereldwijd voorop in het gebruik van rioolwater als informatiebron. Voor een optimale vroegdetectie moet vaker en op meer plekken getest worden. Het onderzoek richt zich nu op het bemeten van stadsdelen bij rioolgebeden en bijvoorbeeld verpleeghuizen via hun afvoerende riool, zoals nu in Rotterdam gebeurt.