

# Het Wells-Rileymodel bij SARS-CoV-2

## Beperkingen en toepassing

Roberto Traversari, Anne Brouwer, Lucie Vermeulen, Piet Jacobs, Wim Maassen, Jack Schijven

### Samenvatting

Om nader inzicht te krijgen in de besmettingsrisico's met SARS-CoV-2 in binnenruimten en welke factoren hierin een rol spelen, is er behoefte aan berekeningsmodellen waarmee we dit kunnen inschatten. De berekening van de kans op een individuele besmetting met Sars-CoV-2 via de aerogene route wordt momenteel vaak bepaald met het zogeheten Wells-Rileymodel. Bij de toepassing van dit model moeten echter een aantal essentiële uitgangspunten in acht worden genomen. Het model is feitelijk een basaal exponentieel kansmodel waarbij de zogeheten quantavariabele van groot belang is, en er wordt uitgegaan van ideale menging (de virusconcentratie is in de gehele ruimte identiek). In de quantavariabele zijn een groot aantal relevante aspecten opgenomen die niet expliciet worden weergegeven. Deze aspecten kunnen per situatie sterk verschillen. Hierdoor is het niet verantwoord om de hoeveelheid quanta uit een specifieke case in een andere situatie toe te passen. Een quantitative microbial risk assessment (QMRA) is hiervoor een betere methode. Een QMRA omvat namelijk een karakterisering van de relevante eigenschappen van een ziekteverwekker, een schatting van de blootstelling via een specifieke transmissieroute en een schatting van het infectierisico op basis van een dosis-responsmodel voor de pathogeen.

### Abstract

In order to gain further insight into the contamination risks with SARS-CoV-2 in spaces and which factors play a role in this, there is a need for calculation models to estimate this. The chance of an individual contamination with Sars-CoV-2 through the aerogenic route is currently often determined with the so-called Wells-Riley model. When applying the Wells-Riley model several assumptions must be

considered. The model is actually a basic exponential probability model in which the quanta variable is of great importance and is based on ideal mixing (the virus concentration is identical throughout the space). The quanta variable contains many relevant aspects that are not explicitly stated. These aspects can differ greatly from situation to situation. As a result, it is not justified to apply the amount of quanta from a specific case in a different situation. A quantitative microbial risk assessment (QMRA) is a better method for this. A QMRA includes characterization of the relevant properties of a pathogen, estimation of exposure via a specific route of transmission, and if a dose-response model for the pathogen is available, estimation of the risk of infection.

### Inleiding

Het Wells-Rileymodel is een model om de kans op een individuele besmetting via de aerogene route te berekenen. Dit model is ontwikkeld door Riley en collega's in een epidemiologische studie van een uitbraak van mazelen.

TNO Building Physics and Systems, Delft, dr. ing. R. Traversari, ir. P. Jacobs;  
Royal HaskoningDHV, Nijmegen, ir. A. Brouwer;  
Centre for Infectious Disease Control RIVM, Bilthoven, dr. ir. L.C. Vermeulen;  
Royal HaskoningDHV, Rotterdam, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, ir. W. Maassen;  
RIVM, Bilthoven, department of Statistics, Informatics and Modelling, prof. dr. J.F. Schijven;  
Utrecht University, Environmental Hydrogeology Group, department of Earth Sciences, prof. dr. J.F. Schijven. Correspondentieadres: roberto.traversari@tno.nl

Het model is gebaseerd op het concept van 'quantuminfectie' zoals voorgesteld door Wells in 1955 [1]. Het basismodel is als volgt:

$$P_i = \frac{C}{S} = 1 - \exp\left(-\frac{Iqpt}{Q}\right)$$

Waarin:

$P_i$ : de kans op een individuele infectie

C: het aantal infectiegevallen

S: het aantal vatbare personen

I: het aantal besmettelijke personen

q: de hoeveelheid quanta per tijdseenheid in  $h^{-1}$

p: het ademhalingsvolume per tijdseenheid in  $m^3 h^{-1}$

t: de blootstellingstijd in h

Q: de ventilatiehoeveelheid van de ruimte met virusvrije lucht in  $m^3 h^{-1}$

De hoeveelheid quanta per tijdseenheid kan niet rechtstreeks worden gemeten, maar wordt achteraf bepaald aan de hand van gegevens van een situatie in een ruimte waar besmettingen hebben plaatsgevonden. Hierbij is de maat voor de hoeveelheid besmettingen die hebben plaatsgevonden de zogeheten werkelijk gemeten attack rate. Deze kan dan gebruikt worden om de berekende kans op een besmetting met het model,  $P_i$ , overeen te laten komen. De hoeveelheid quanta is de variabele die het model passend maakt (oftewel fit) op de betreffende situatie. Het model beschrijft de werkelijkheid steeds beter als er meer gegevens van een situatie met vergelijkbare omgevingsfactoren gebruikt kunnen worden voor het fitten van het model.

Dit oorspronkelijke model wordt vaak verder uitgebreid door aanvullende zaken in de hoeveelheid quanta met een correctie te verdisconteren, zoals onder meer depositiesnelheid van deeltjes, inactivatiesnelheid door bijvoorbeeld UV, reductie van ingeademde deeltjes als gevolg van beschermingsmaatregelen [2-4].

Het Wells-Rileymodel is uitgebreid gebruikt bij het analyseren van de ventilatiestrategie en de associatie daarvan met luchtinfecties in klinische omgevingen [4-6]. Feitelijk betreft het een basaal exponentieel kansmodel met als uitkomstmaat de individuele kans op een besmettingen met een respiratoir virus.

Het Wells-Rileymodel wordt in toenemende mate gebruikt om de kans op besmettingen in een ruimte via de lucht op een afstand groter dan 1,5 m van een met SARS-CoV-2 besmet persoon te berekenen. Deze uitkomstmaat, individuele kans op een besmetting, kan echter niet worden getoetst aan een breed gedragen en maatschappelijk geaccepteerde grenswaarde. Om de resultaten in de praktijk te kunnen toepassen is het van belang de randvoorwaarden voor toepassing te kennen en te kunnen duiden. Dit artikel gaat nader in op de beperking en randvoorwaarden voor de toepassing van het Wells-Rileymodel bij het berekenen van infectierisico [7,8].

### Transmissie via aerosolen

Ondanks de literatuur waaruit blijkt dat RNA van SARS-CoV-2 in de lucht is aangetroffen en er ook zelfs infectieus virus is vastgesteld, is niet aangetoond dat deze transmissieroute daadwerkelijk en significant bijdraagt aan besmettingen [9-13]. In binnenruimtes lijkt onder specifieke omstandigheden de transmissieroute via aerosolen op een afstand groter dan 1,5 m te kunnen bijdragen aan besmettingen. Deze specifieke omstandigheden zijn vermoedelijk: onvoldoende verse lucht die aan de betreffende ruimte wordt toegevoerd in combinatie met een hoge bronsterkte en een lange blootstellingstijd [12,13]. In termen van de kans op een infectie gaat het feitelijk om het afvoeren van besmette lucht.

### Quantavariabele slechts voor één situatie

Uit analyses van het Wells-Rileymodel blijken er een aantal belangrijke uitgangspunten te zijn waarmee rekening gehouden moet worden bij de toepassing van dit model bij een respiratoir virus [2,14-17]. Een belangrijke variabele in het Wells-Rileymodel

is de quanta. De quantavariabele is echter geen eenduidige grootheid maar een samenstel van verschillende invloedsfactoren. In de formule staat de quantavariabele voor de hoeveelheid virusdeeltjes die door één besmet individu in die ruimte per tijdseenheid geproduceerd wordt, en is deze maat geschaald met de besmettelijkheid van een virusdeeltje. Wells nam aan dat niet alle geïnhalerde en geïnfecteerde druppeltjes tot een infectie leiden en definieerde één quantum als het aantal geïnfecteerde druppeltjes (kernen) dat nodig is om 63 procent ( $1-e^{-1}$ ) van de vatbare populatie te infecteren [1,18]. Deze hoeveelheid quanta kan echter niet rechtstreeks worden gemeten, maar moet worden geschat op basis van een case waarbij de attack rate van het virus tijdens de uitbraak wordt vervangen door  $P_i$  en waarbij tevens de andere variabelen in de formule zoals ventilatievoud, aantal besmette personen, uitademvolume, ademfrequentie en blootstellingstijd bekend zijn. Doordat de quanta-variabele is gekoppeld aan de omgevingsfactoren van de case waarin alle factoren die de infectiekans beïnvloeden impliciet zijn opgenomen, is het in feite een all-factor waarin juist de omgevingsfactoren per case kunnen verschillen.

Veelal wordt deze quantavariabele berekend op basis van een epidemiologische casestudie (retrospectief) waarin in ieder geval de bron en de contacten zijn geïncubeerd [2]. De quantavariabele omvat een groot aantal omgevingsfactoren. Factoren die in deze variabele impliciet zijn opgenomen zijn onder meer de luchtvochtigheid, temperatuur, seizoensgebonden effecten, luchtstroming, alle transmissieroutes, leeftijdsverdeling, lichamelijke conditie, variatie in virusconcentraties in de neus en keel van geïnfecteerden en erfelijke aanleg.

Het is bekend dat de variatie in virusconcentraties in de neus en keel van geïnfecteerden zeer sterk kan variëren van  $10^2$  tot  $10^{11}$  virusdeeltjes per ml [19]. Dit zal een grote variatie geven in mogelijke aantallen virusdeeltjes in aerosolen. Het maakt hierbij ook een groot verschil of men gewoon ademt,

praat, kucht, niest, schreeuwt of luidkeels zingt. Tevens wordt de inschatting van de hoeveelheid quanta gedaan op basis van de werkelijke aantallen besmettingen in relatie tot de attack rate (aantal nieuwe besmettingen gedeeld door aantal personen binnen de populatie die een kans hebben om besmet te raken) van de aanwezige personen. Het aantal besmette personen betreft in vrijwel alle gevallen alleen de symptomatische cases terwijl bekend is dat bij SARS-CoV-2 een aanzienlijk deel, circa 30 procent, van de besmette personen asymptomatisch is [20]. Bij de bepaling van de hoeveelheid quanta worden alle mogelijke besmettingsroutes meegeteld en is niet te onderscheiden welk aandeel de aerogene route heeft. Deze totale hoeveelheid quanta wordt vervolgens gebruikt in het Wells-Rileymodel, waardoor alle besmettingen worden toegewezen aan de aerogene route. Dit geeft daarmee een vertekend beeld, zeker voor COVID-19, waarvoor nu algemeen wordt aangenomen dat de aerogene route een gering aandeel heeft.

Dit betekent dat de berekende hoeveelheid quanta bij een casestudie (retrospectief met daarin impliciet een groot aantal casespecifieke omgevingsfactoren) niet zondermeer mag worden gebruikt in een totaal andere situatie, sterker nog, dit kan een volledig foutief beeld geven. Ook voor infectieziekten waarvan is aangetoond dat deze zich aerogeen verspreiden, zoals tuberculose, kan de hoeveelheid quanta per situatie fors verschillen, waardoor grote fouten worden gemaakt als een willekeurige uitbraak wordt geprojecteerd op een andere situatie [21].

De hoeveelheid quanta kan ook prospectief worden bepaald op basis van de ingeschatte hoeveelheid virus in speeksel, conversiefactor (hoeveelheid quanta per RNA-kopieën), ademhalingsvolume en het totale volume van de geëmitteerde druppeltjes. Gezien de grote variatie in virusconcentratie in speeksel ( $10^2$ - $10^{11}$  virusdeeltjes per ml, mediaan van  $3 \times 10^7$  en een 95 percentiel van  $6 \times 10^{10}$ ) is het hierbij de vraag wat een realistische waarde is voor de bronsterkte in de specifieke situatie die

beschouwd wordt [19]. Dit geldt zeker voor de zorgsector, waar bij cohortverpleging mogelijk meerdere indexcases (besmette personen) aanwezig zijn. Dit kan echter ook in andere omgevingen (bijvoorbeeld kantooromgeving) aan de orde zijn.

### **Er wordt verondersteld dat de lucht in een ruimte ideaal gemengd is**

Een andere beperking van het Wells-Rileymodel is dat er wordt uitgegaan van ideale menging van de lucht in de ruimte. Dit is bij relatief lage ventilatiehoeveelheden veelal niet het geval [22]. Hierdoor zal de concentratie dicht bij de bron hoger zijn (en dus worden onderschat) en de concentratie verder bij de bron vandaan lager zijn (en dus worden overschat). Juist in situaties met een lage ventilatie, waar de kans op een besmetting via de lucht het hoogst wordt geschat, is het Wells-Rileymodel het minst geschikt. Significante lokale effecten, zoals een zogeheten verlengde pluim, worden niet in het model meegenomen. De verlengde pluim ontstaat als de uitgeademde ademwolk door de luchtstroming een grotere afstand aflegt en de concentratie virusdeeltjes in de ademwolk slechts in beperkte mate afneemt [8].

De vaak aangehaalde casestudie van een COVID-19-uitbraak in een restaurant is een voorbeeld van een situatie waarbij wordt uitgegaan van een ideaal gemengde ruimte [23]. In de modellering is de 431 m<sup>3</sup> grote ruimte in twee delen opgesplitst. Op basis van het kleinere deelvolumen van 45 m<sup>3</sup> van een specifieke hoek van het restaurant waar de besmettelijke persoon aanwezig was, zijn achteraf schattingen gemaakt voor de hoeveelheid quanta [3]. Van zuivere aerogene verspreiding lijkt hier geen sprake te zijn omdat alleen in directe omgeving van de mogelijke indexcase besmettingen waren (niet verder in restaurant). Ook zijn andere routes hier niet uitgesloten.

De concentratieopbouw in een ruimte bij binnenkomst van een besmet persoon naar een stabiele eindconcentratie vindt, zeker in volumineuze ruimten, langzaam plaats. Deze periode kan oplopen tot een ordegrrootte van uren.

Daarom is het van belang om de virusconcentratie in de ruimte tijdsafhankelijk te berekenen. Dit is met name belangrijk indien de blootstellingsduur vergelijkbaar is met de ventilatietijdsconstante (ordegrrootte 30 minuten), anders leidt dit tot forse overschattingen van de besmettingskans. Daarnaast is het van belang om met name in grotere ruimtes en bij lange verblijfstijden ook het effect van virusinactivatie en depositie in de modellen te betrekken.

### **Hoe het Wells-Rileymodel wél te gebruiken is**

In een fase van bewustwording en kennisdelen, waarbij niet veel bekend is over de transmissie, dosisrespons en infectieuze load van het virus, kan het Wells-Rileymodel gebruikt worden om voor één case scenario's met andere ventilatiehoeveelheden door te rekenen. Hiermee kan een globaal beeld worden verkregen van het effect van een maatregel ten opzichte van een referentiesituatie (zonder deze maatregel), op de kans van een besmetting. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat de transmissieroute volledig aerogeen is en kunnen er bij variërende condities bekeken worden: ventilatiehoeveelheid, ruimtegrootte, bronsterkte, ademhalingsdebiet en verblijfsduur. Op deze manier kan het Wells-Rileymodel nuttig zijn voor het vergelijken van scenario's zonder het doen van absolute uitspraken over het infectierisico.

### **Quantitative microbial risk assessment**

Een quantitative microbial risk assessment (QMRA) lijkt een veel betere methodiek om een inschatting te maken van de kans op besmettingen. QMRA is het proces waarbij het risico van blootstelling aan micro-organismen wordt geschat. Deze aanpak omvat karakterisering van de relevante eigenschappen van een ziekteverwekker, het schatten van de blootstelling via een specifieke transmissieroute, en als er een dosis-responsmodel voor de pathogeen beschikbaar is het schatten van het infectierisico [24]. Veelal worden hierbij Monte Carlosimulaties (willekeurige trekkingen van getallen uit de verdelingen die variabelen beschrijven) toegepast. Bij een Monte-Carlosimulatie wordt een simulatie/berekening

niet één keer maar vele malen uitgevoerd met steeds een andere startconditie. Het resultaat hiervan is een verdelingsfunctie (bandbreedte) die het hele gebied van mogelijke uitkomsten weergeeft. Bij een QMRA worden alle stappen (gevaaridentificatie, schatten van blootstelling, gevaar- en risicokarakterisering) expliciet beschouwd en aangegeven, dit in tegenstelling tot de quantavariabele zoals gebruikt bij het Wells-Rileymodel. Een risicoschatting volgt een trapsgewijze aanpak. Allereerst worden alle stappen van een risicoschatting doorlopen met reeds voorhanden zijnde gegevens en kennis (onder meer sterkte van de bron, transmissieroutes, variabelen die invloed hebben op de transmissieroute, effecten van luchtvochtigheid, temperatuur, seizoen op het specifieke virus, vatbaarheid van de ontvanger en mate van inhalatie). Dit leidt meestal tot een eerste ruwe kwantitatieve risicoschatting. Dit geeft inzicht in de probleemstelling en de benodigde gegevens. Daaropvolgende herhalingen van de risicoschatting maken meestal gebruik van meer (nieuwe) gegevens [25]. Voor een QMRA zijn dus wel meer pathogeenspecifieke data nodig. Op dit moment zijn veel van de benodigde data voor COVID-19 beschikbaar, in elk geval om tot een blootstellingsschatting te komen [19]. Ook zijn er eerste benaderingen te vinden in de literatuur voor de dosis-responsrelatie, waarmee dus reeds risicoschattingen gedaan kunnen worden [26]. Meer SARS-CoV-2-specifieke data zullen hoogstwaarschijnlijk beschikbaar komen, waarmee QMRA steeds betrouwbaarder zal worden. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan specifieke data over de besmettelijkheid van verschillende SARS-CoV-2-varianten.

## Conclusie

Het Wells-Rileymodel wordt regelmatig gebruikt voor het berekenen van de kans op een individuele besmetting. Dit model hanteert een afhankelijkheid van de kans op een besmetting van de toegevoerde luchthoeveelheid. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat besmettingen in belangrijke mate plaatsvinden via aerogene transmissie. Op basis van de huidige

inzichten, voor SARS-CoV-2 lijkt dat niet correct. De resultaten van het Wells-Rileymodel zijn daardoor onbetrouwbaar.

De quantavariabele in het Wells-Rileymodel omvat een groot aantal aspecten die niet expliciet worden weergegeven en per situatie sterk kunnen verschillen. Hierdoor is het niet verantwoord om de hoeveelheid quanta uit een specifieke case in een andere situatie toe te passen. QMRA daarentegen, is gebaseerd op schatting van de blootstelling en op een dosisresponsrelatie en is daarmee generieker.

Het Wells-Rileymodel kan in een fase van bewustwording en kennisdelen, waarbij ook weinig bekend is over een virus, nuttig zijn wanneer alleen uitbraakdata beschikbaar zijn, maar weinig bekend is over de virusuitscheiding en dosis-responsrelatie. Daarnaast kan het model ook worden ingezet voor het vergelijken van scenario's zonder het doen van absolute uitspraken over infectierisico.

Om met meer inzicht in de mechanismen de kans op een besmetting in te schatten lijkt een quantitative microbial risk assessment (QMRA) een betere methode. Bij toepassing van een QMRA zullen, naarmate meer gegevens beschikbaar zijn over het virus en de besmettingsroute, de resultaten betrouwbaarder worden.

## Referenties

1. Wells WF. Airborne Contagion and Air Hygiene. Cambridge MA, Cambridge Univ Press. 1955:117-22.
2. Sze To GN, Chao CYH. Review and comparison between the Wells-Riley and dose-response approaches to risk assessment of infectious respiratory diseases. *Indoor Air*. 2010;20:2-16. doi:10.1111/j.1600-0668.2009.00621.x
3. Buonanno G, Morawska L, Stabile L. Quantitative Assessment of the Risk of Airborne Transmission of Sars-CoV-2. medRxiv. 2020.
4. Zemouri C, Awad SF, Volgenant CMC, Crielaard W, Laheij AMGA, de Soet JJ. Modeling of the Transmission of Coronaviruses, Measles Virus, Influenza Virus, Mycobacterium tuberculosis, and Legionella pneumophila in Dental Clinics. *J Dent Res*. 2020;99:1192-8. doi:10.1177/0022034520940288.

5. Escombe AR, Oeser CC., Gilman RH, et al. Natural ventilation for the prevention of airborne contagion. *PLoS Med.* 2007;4:309-17. doi:10.1371/journal.pmed.0040068.
6. Fennelly K, Nardell E. TAirborne Contagion and Air Hygiene. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19:754-9. doi:10.1086/647719
7. Buonanno G, Stabile L, Morawska L. Estimation of airborne viral emission: quanta emission rate of SARS-CoV-2 for infection risk assessment. medRxiv. 2020:2020.04.12.20062828. doi:10.1101/2020.04.12.20062828
8. Jacobs P, Borsboom W. 2020 R11031 Ventilatie in Gebouwen En de Invloed Op de Verspreiding van COVID-19. Delft, The Netherlands; 2020.
9. Lednicky JA, Lauzardo M, Hugh Fan Z, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis.* 2020;1-20. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.025
10. Santarpia JL, Herrera VL, Rivera DN, et al. The Infectious Nature of Patient-Generated SARS-CoV-2 Aerosol. 2020. doi:10.1101/2020.07.13.20041632
11. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med.* 2020;8:914-24. doi:10.1016/S2213-2600(20)30323-4
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads COVID-19 spreads, update 5 oct. *Centers Dis Control Prev.* 2020;Updated(Oct. 5, 2020).
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Scientific Brief SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission. *Centers Dis Control Prev.* 2020;Update(Oct. 5, 2020).
14. Noakes CJ, Sleight PA. Applying the Wells-Riley equation to the risk of airborne infection in hospital environments: The importance of stochastic and proximity effects. *Indoor Air.* 2008;(August):17-22.
15. Stephens B. Wells-Riley & HVAC Filtration for Infectious Airborne Aerosols Final Report. Illinois; 2012.
16. Fisk WJ. Commentary on Predictive Models of Control Strategies Involved in Containing Indoor Airborne Infections. *Publ Indoor Air.* 2008;18:72-3, 2008. 2008;18(1):72-73.
17. Issarow CM, Mulder N, Wood R. Modelling the risk of airborne infectious disease using exhaled air. *J Theor Biol.* 2015;372:100-6. doi:10.1016/j.jtbi.2015.02.010
18. Noakes CJ, Andrew Sleight P. Mathematical models for assessing the role of airflow on the risk of airborne infection in hospital wards. *J R Soc Interface.* 2009;6(SUPPL. 6). doi:10.1098/rsif.2009.0305.focus
19. Schijven JF, Vermeulen LC, Swart A, Meijer A, Duizer E, de Roda Husman AM. Quantitative microbial risk assessment for airborne transmission of SARS-CoV-2 via breathing, speaking, singing, coughing and sneezing. *Environ Health Perspect.* 2021. doi:DOI 10.1289/EHP7886.
20. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. 2021:1-8. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.35057
21. Beggs CB, Noakes CJ, Sleight PA, Fletcher LA, Siddiqi K. The transmission of tuberculosis in confined spaces: an analytical review of alternative epidemiological models. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:1015-26.
22. Mundt E, Mathisen HM, Nielsen PV, Moser A. REVHA GUIDEBOOK NO 2, Ventilation Effectiveness. 2004.
23. Li Y, Ph D, Qian H, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2 Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. 2020:1-19. doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067728.
24. Haas CN, Rose JB, Gerba CP. Quantitative Microbial Risk Assessment, 2nd Edition. John Wiley & Sons, Inc.; 2014.
25. Teunis P, Schijven JF. Generic Guidance to Quantitative Microbial Risk Assessment for Food and Water. Bilthoven; 2018.
26. Haas CN. Action levels for SARS-CoV-2 in air: preliminary approach. 2020. doi:10.31219/osf.io/erntm