



# EINDRAPPORTAGE 2025

Inzichten resultaten literatuurstudies RIVM

<b>DATUM</b>	5 juni 2025
<b>AUTEUR</b>	Lucie vermeulen - RIVM
<b>PROJECTNUMMER</b>	060.51323

# MANAGEMENTSAMENVATTING

## Scoping Review relatieve bijdrage transmissieroutes

Deze scoping review brengt in kaart wat bekend is over de relatieve bijdrage van verschillende transmissieroutes van vier respiratoire virussen (SARS-CoV-2, influenzavirus, rhinovirus en adenovirus), met bijzondere aandacht voor overdracht via de lucht ('lange afstand'). Alleen wetenschappelijke literatuur is meegenomen.

Belangrijkste bevindingen:

- Voor zowel influenzavirus als SARS-CoV-2 laten de geïncludeerde studies zien dat transmissie via de lucht een substantiële bijdrage levert aan infecties (voor influenza 7-94%, voor SARS-CoV-2 55-92%). Overdracht via oppervlakken of direct contact draagt in mindere mate bij, maar de exacte percentages variëren sterk per context, virusvariant en onderzoeksopzet.
- Voor rhinovirus zijn de resultaten tegenstrijdig en is er weinig recent kwantitatief onderzoek beschikbaar; voor adenovirus is geen geschikte kwantitatieve studie gevonden.
- Grote verschillen in gebruikte terminologie, methoden, soorten virus en onderzochte contexten maken het lastig om resultaten direct te vergelijken of eenduidige conclusies te trekken.
- Het relatieve belang van transmissieroutes kan verschillen per soort virus, virusconcentratie, symptomatologie, duur en afstand van contact, en context (huishouden, ziekenhuis e.d.).

Conclusie: Routes via de lucht blijken van belang voor in elk geval SARS-CoV-2 en influenzavirus. Ventilatie en andere maatregelen gericht op overdracht via de lucht zijn daarom belangrijk voor de preventie. Over de bijdrage van oppervlakken, direct contact, en transmissieroutes bij rhinovirus en adenovirus is weinig kwantitatieve informatie bekend. Meer uniform en vergelijkend onderzoek is wenselijk.

## Dosis-response relaties respiratoire virussen

Dit rapport geeft een overzicht van de beschikbare wetenschappelijke kennis over dosis-respons relaties van vier belangrijke respiratoire virussen: SARS-CoV-2, influenzavirus, adenovirus en rhinovirus. Dosis-respons modellen beschrijven de relatie tussen de blootstelling aan een bepaalde hoeveelheid virus (de dosis) en de kans op infectie of ziekte (de respons). Deze modellen zijn essentieel voor het inschatten van infectierisico's in verschillende situaties, bijvoorbeeld in risicomodellen voor volksgezondheid.

### Belangrijkste bevindingen:

- Modellen en datatypes: In de literatuur zijn voor alle vier de virussen dosis-respons modellen gepubliceerd, vooral het exponentiële model en het Beta-Poisson model. Deze modellen zijn gefit op experimentele data uit zogenoemde 'challenge studies' met mensen of dieren.
- Adenovirus: Voor adenovirus bestaan goed onderbouwde modellen voor verschillende blootstellingsroutes (inhalatie, intranasaal, oraal, oculair). Zelfs bij een lage dosis (~10 infectieuze virusdeeltjes via inhalatie) is er al een bijna 100% kans op infectie.
- Rhinovirus: Voor rhinovirus laten verschillende studies zien dat een lage dosis eveneens snel tot infectie leidt. De modellen verschillen per virusvariant en studie, en door onzekerheden in de data wordt geen specifieke dosis-respons relatie aanbevolen.
- Influenzavirus: Voor influenza zijn zowel modellen voor afgezwakte (vaccin-) als wildtype virussen beschikbaar. Wildtype influenzavirus lijkt een hogere dosis te vereisen voor infectie dan adenovirus of rhinovirus. Afgezwakte virussen zijn nog minder infectieus. Data van afgezwakte en wildtype virussen zijn niet zonder meer uitwisselbaar.
- SARS-CoV-2: Er zijn geen directe humane challenge studies met SARS-CoV-2; daarom worden modellen van vergelijkbare coronavirussen gebruikt. Schattingen voor de benodigde dosis om tot infectie te leiden lopen sterk uiteen, afhankelijk van de gebruikte data en aannames.

### Conclusies:

Er zijn voor alle vier de virussen dosis-respons modellen beschikbaar, maar deze zijn gebaseerd op beperkte datasets. Er bestaat aanzienlijke onzekerheid over de toepasbaarheid van deze modellen op nieuwe virusvarianten en op verschillende blootstellingsroutes (bijvoorbeeld aerosol-inhalatie versus intranasale toediening). Meer en actuelere experimentele data zijn nodig om de nauwkeurigheid en bruikbaarheid van dosis-respons modellen voor respiratoire virussen te verbeteren.

# INHOUD

<b>Managementsamenvatting</b>	<b>2</b>
Scoping Review relatieve bijdrage transmissieroutes	2
Dosis-response relaties respiratoire virussen	2
<b>1 Scoping Review relatieve bijdrage transmissieroutes</b>	<b>5</b>
1.1 Inleiding	5
1.2 Methode	5
1.3 Resultaten	5
1.3.1 Influenzavirus	5
1.3.2 SARS-CoV-2	6
1.3.3 Rhinovirus	6
1.3.4 Adenovirus	6
1.4 Discussie en conclusie	6
<b>2 Dosis-response relaties respiratoire virussen</b>	<b>7</b>
2.1 Introductie Dosis-Response modellering	7
2.2 Resultaten	7
2.2.1 Het exponentiële model	7
2.2.2 Het Beta-Poisson model	8
2.3 Adenovirus	8
2.4 Rhinovirus	10
2.5 Influenzavirus	11
2.5.1 Dosis-respons voor afgezwakte influenza virussen	11
2.5.2 Dosis-respons voor wild type influenza virussen	13
2.6 SARS-CoV-2	16
2.7 Conclusie	17
<b>3 Referenties</b>	<b>18</b>

# 1 SCOPING REVIEW RELATIEVE BIJDRAGE TRANSMISSIEROUTES

Een scoping review is een vorm van literatuuronderzoek waarbij wordt opgezocht wat er bekend is over een bepaald onderwerp. Dit is geschikt voor het identificeren van trends en kennishiaten. Voor P3venti is ervoor gekozen om alleen wetenschappelijke literatuur mee te nemen, dus geen grijze literatuur.

## 1.1 Inleiding

Er is veel discussie geweest over de relatieve bijdrage van verschillende transmissieroutes van respiratoire virussen, met name tijdens de COVID-19-pandemie. Vooral de rol van de 'long-range' route, dat wil zeggen, de route via lucht over lange afstand, is betwist. Onduidelijke terminologie zoals onderscheid op basis van druppelgrootte (wanneer betreft het een aerosol (klein) of druppel (groot)) of afstand (wanneer betreft het korte afstand en wanneer lange afstand), bemoeilijkten deze discussie. Sinds 2024 spreekt de WHO over 'Infectious Respiratory Particles' (IRP) in plaats van druppels/aerosolen en hanteert zij 'transmissie via de lucht' als overkoepelende term, onderverdeeld in inademing (aerogeen) en directe depositie op slijmvliezen. Daarnaast is er nog de route via oppervlakken. Kennis over de relatieve bijdrage van transmissieroutes is essentieel voor het gericht inzetten van maatregelen (zoals ventilatie of oppervlakte-reiniging).

Doel: Deze scoping review brengt in kaart wat bekend is over het kwantitatieve aandeel van transmissieroutes bij SARS-CoV-2, influenzavirus, rhinovirus en adenovirus, met nadruk op transmissie die volgens de oude terminologie onder lange afstand valt of zou kunnen vallen.

## 1.2 Methode

Artikelen zijn gezocht in Embase en geselecteerd op relevantie, waarbij inclusiecriteria onder meer vereisten dat de studie kwantitatieve gegevens rapporteerde, het om indoor transmissie ging en minimaal twee routes werden vergeleken waarvan één onder lange afstand valt of zou kunnen vallen. Na abstract- en full-text screening zijn 26 studies geïnccludeerd voor data-analyse.

## 1.3 Resultaten

### 1.3.1 Influenzavirus

Achttien studies zijn geïnccludeerd. Voor infecties rapporteren studies uiteenlopende getallen over uiteenlopende routes. De routes direct contact en oppervlakken zijn volgens de meeste studies minder belangrijk dan de routes via lucht, maar de totale range is breed; voor influenzavirus droegen luchtroutes bij aan 7-94% van de infecties, en andere routes (oppervlakte of direct contact) voor 6-93%. Bijdragen van de verschillende routes variëren per virusvariant, context en aannames (zoals respiratoire activiteit en locatie van infectie in de luchtwegen). Het feit dat deze range zo breed is, is het gevolg van verschillen tussen studies, maar ook verschillende scenario's binnen een studie, t.a.v.

bijvoorbeeld aannames over de viral load, de locatie van infectie in de luchtwegen, en het aantal verschillende routes dat is meegenomen.

### **1.3.2 SARS-CoV-2**

Zes wiskundige modelleringsstudies zijn opgehaald. Er waren geen experimentele studies. De bijdrage van de routes varieert afhankelijk van patiëntstatus (symptomatisch/asymptomatisch), virusvariant, en duur/nabijheid van contact. Voor SARS-CoV-2 droegen luchtroutes bij aan 55-92% van de infecties, en andere routes (oppervlakte of direct contact) voor 8-42%.

### **1.3.3 Rhinovirus**

Vier studies zijn opgehaald. Twee betroffen oudere experimentele studies (uit 1978 en 1987), welke tegenstrijdige bevindingen hadden: in de ene was de route via oppervlakken belangrijker dan luchtroutes, en in de ander was dit andersom. Mogelijke oorzaak is een verschillend concept van de oppervlakte-route in de studies. De ene studie betrof het hoesten van besmette mensen in hun hand, gevolgd door handen schudden en gezicht aanraken. Dit leidde tot relatief hoge transmissie. De andere studie betrof indirecter contact tijdens het spelen van een kaartspel. Twee andere studies tonen dat rhinovirus kan worden uitgescheiden in kleine en grote IRP's, waarbij de virusverdeling per IRP-grootte afhankelijk was van welke respiratoire activiteit plaatsvond.

### **1.3.4 Adenovirus**

Geen studies gevonden die voldeden aan de criteria.

## **1.4 Discussie en conclusie**

Resultaten zijn moeilijk eenduidig te vergelijken, vanwege grote variatie in termen (41 verschillende routebenamingen), methodologie, contextspecificiteit, onderzochte virus(variant), uitkomstmaat (infectie, ziekte, contaminatie, emissie) en gebruikte techniek. De cijfers over relatieve bijdragen van transmissieroutes van deze vier virussen zijn niet zonder meer kwantificeerbaar of vergelijkbaar. Het belang van transmissieroutes blijkt afhankelijk van het soort virus, virusconcentratie, symptomatologie, duur en afstand van contact, en context (huishouden, ziekenhuis e.d.).

Over rhinovirus en adenovirus is weinig respectievelijk geen kwantitatieve data beschikbaar over het onderwerp. Het valt ook op dat maar weinig studies gebruik maken van zowel index als secundaire cases, met name voor SARS-CoV-2 waarvoor alleen modelleringsstudies zijn opgehaald.

Niettemin blijken routes via lucht voor in ieder geval influenza virus en SARS-CoV-2 een substantiële route, wat pleit voor het belang van ventilatiemaatregelen ter preventie van transmissie.

Aanbevelingen voor vervolgonderzoek zijn: harmonisatie van terminologie waarbij de door de WHO voorgestelde term IRP het startpunt kan zijn, het altijd goed rapporteren van data over relevante co-variabelen bij dit type onderzoek (zoals virusvariant, virusconcentratie, respiratoire activiteit, symptoomstatus, duur van contact, afstand, grootte van de ruimte), het altijd PCR-bevestigen van infectie bij index- en secundaire patiënten, en het uitvoeren van meer experimentele transmissiestudies met index- en secundaire patiënten, omdat deze de hoogste bewijskracht voor gezondheidsrisico's geven.

## 2 DOSIS-RESPONSE RELATIES RESPIRATOIRE VIRUSSEN

### 2.1 Introductie Dosis-Response modellering

Dosis-respons modellen relateren een blootstelling van een mens aan een hoeveelheid ziekteverwekkers (dosis) aan een kans op een ongewenst effect (respons). Dit kan infectie zijn, of ziekte. Een dosis-respons relatie zegt iets over hoe infectieus of ziekmakend een ziekteverwekker is. Deze dosis-respons relaties worden toegepast als onderdeel van modellen die infectierisico's inschatten voor verschillende situaties. Dosis-respons modellen worden in de regel bepaald door een wiskundige relatie (model) aan experimentele data te fitten. Deze experimentele data zijn vaak uit zogenoemde 'challenge studies', waarbij mensen of dieren worden blootgesteld aan verschillende hoeveelheden ziekteverwekkers.

Binnen P3Venti is de literatuur op systematische wijze onderzocht op de beschikbaarheid van dosis-respons modellen en experimentele data voor vier respiratoire virussen: SARS-CoV-2, influenzavirus, adenovirus en rhinovirus. De uitkomsten van dit literatuuronderzoek zijn vooral relevant voor wetenschappers die modellen ontwikkelen om het infectierisico van deze virussen te schatten. Daarnaast is deze informatie mogelijk relevant voor beleidsmakers in het geval van een pandemie.

### 2.2 Resultaten

In de literatuur is een aantal dosis-respons modellen voor adenovirus, rhinovirus, influenzavirus en SARS-CoV-2 gepubliceerd. In deze publicaties worden twee verschillende soorten dosis-respons modellen gebruikt: het exponentiële model en het Beta-Poisson model. Hier introduceren we kort deze twee soorten modellen, waarna de resultaten per virus beschreven worden.

#### 2.2.1 Het exponentiële model

Het exponentiële model wordt op verschillende manieren omschreven in de literatuur. Hier beschrijven we het als:

$P(d) = 1 - \exp\left(-\frac{d}{k}\right)$	1)
--------------------------------------------	----

$P(d)$  is hierbij waarschijnlijkheid dat een effect (infectie of ziekte) optreedt.  $d$  is de dosis. Deze kan, in het geval van respiratoire infecties, uitgedrukt zijn ingeademde aerosolen of intranasaal toegediende druppels. Regelmatig ook wordt de 'dosering' uitgedrukt in termen van de concentratie  $c$  in een ingeademd/toegediend vloeistofvolume  $V$ , geschreven als  $c \times V$ . Afhankelijk van de definitie van de dosis worden verschillende eenheden gebruikt. Bijvoorbeeld:

de '50% tissue culture infectious dose' of TCID50, dit wil zeggen de hoeveelheid virussen die een infectieus effect laat zien in de helft van de celkweek-buisjes,

het aantal plaque-vormende eenheden ('plaque forming units', PFU)

het aantal virus deeltjes

De dose-response parameter  $k$  beschrijft de grootte van het effect.  $k$  heeft dezelfde eenheden als de dosis en varieert daardoor ook tussen verschillende studies.  $k$  wordt doorgaans geschat uit de gegevens

door middel van model-fitting. De dosis-respons parameter wordt soms ook gedefinieerd als de inverse  $k^*$ :

$$k^* = \frac{1}{k}$$

Voor studies die deze formulering gebruiken, rapporteren we in deze tekst de opnieuw berekende waarden voor de geschatte parameter  $k$ .

### 2.2.2 Het Beta-Poisson model

Het Beta-Poisson (BP) model is een twee-parametermodel. In de exacte formulering wordt de waarschijnlijkheid op een effect bij een dosis  $d$ ,  $P(d)$  uitgedrukt in termen van de Kummer confluent hypergeometrische functie  $1F1(.,.)$  als:

$P(d \alpha, \beta) = 1 - 1F1(\alpha, \alpha + \beta, -d)$	2)
------------------------------------------------------------	----

Deze functie kan worden vereenvoudigd met behulp van de benadering van Stirling:

$P(d \alpha, \beta) \approx 1 - [1 + \frac{d}{\beta}]^{-\alpha}$	3)
------------------------------------------------------------------	----

Deze benadering is alleen geldig wanneer  $\beta \gg 1$  en  $\alpha \ll \beta$ . In sommige studies wordt deze benadering uitgedrukt in termen van de dosis die een respons van 50% veroorzaakt, aangeduid als  $N50$ , in plaats van met de parameter  $\beta$ . De relatie tussen  $N50$ ,  $\alpha$  en  $\beta$  is gegeven door:

$$N50 = \beta(2^{\frac{1}{\alpha}} - 1)$$

Een andere benadering is de Laplace-benadering, zoals voorgesteld door bijvoorbeeld Aganovich en Kadir:

$1F1(\alpha, \alpha + \beta, -d) \approx (\alpha + \beta)^{\alpha + \beta - 0.5} \cdot z^{-0.5} \cdot (\frac{y}{\alpha})^{\alpha} \cdot (\frac{1-y}{\beta})^{\beta} \cdot e^{-de \cdot y}$	4)
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Waarbij:

$$y = \frac{2 \cdot \alpha}{\alpha + \beta + d + \sqrt{(\alpha + \beta + d)^2 - 4 \cdot \alpha \cdot d}}$$

En:

$$z = \frac{y^2}{\alpha} + \frac{(1-y)^2}{\beta}$$

Dose-responsmodellen kunnen gebruikt worden om ofwel infectie, ofwel ziekte te beschrijven. Teunis et al. (Teunis et al., 2016; Teunis et al., 2010) onderscheiden expliciet deze twee eindpunten, namelijk de kans op infectie  $P_{inf}(d)$  en de kans op ziekte  $P_{ill}(d)$ , conditioneel op infectie. Dit laatste wordt beschreven door een extra waarschijnlijkheidsfunctie (BP model) met parameters  $r$  en  $\eta$ :

$P_{ill inf}(d r, \eta) = 1 - (1 + \frac{d}{\eta})^{-r}$	5)
----------------------------------------------------------	----

## 2.3 Adenovirus

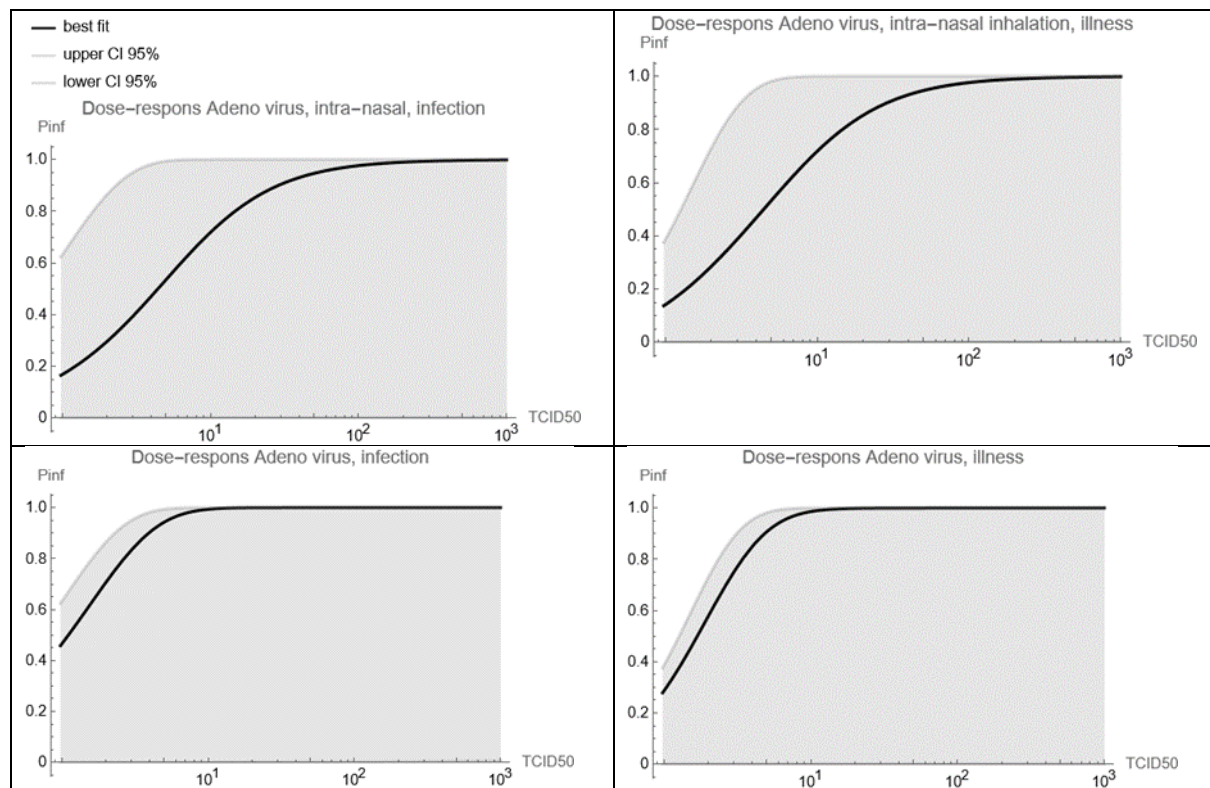
Voor adenovirus is een dose-response model beschikbaar. (Teunis et al., 2016) stellen een Bayesiaans hiërarchisch model voor om dose-response gegevens zowel voor infectie als ziekte gezamenlijk te

beschrijven. Het model is geparametriseerd op basis van data van menselijke vrijwilligers die aan adenovirus werden blootgesteld via orale, oculaire, intranasale en inhalatoire blootstelling. De dose-response relaties werden per blootstellingsroute beschreven als dosisafhankelijke waarschijnlijkheidsfuncties voor infectie en ziekte. De waarschijnlijkheid op infectie werd beschreven met behulp van de Kummer confluent hypergeometrische functie, vergelijking (2). De waarschijnlijkheid op ziekte, gegeven infectie, werd beschreven met vergelijking (5). Door het model te fitten aan de dose-response data werden de model parameters geschat (Tabel 1). De dosis werd hierbij uitgedrukt in TCID50.

Tabel 1. Model parameters voor infectie en ziekte voor adenovirus. Uit (Teunis et al., 2016).

Inoculation	$\alpha$	$\beta$	$\eta$	$r$
Intra nasal	1.27 (0.0002-8.44)	5.27 (0.01-37.9)	6.40 (0.06-41.5)	1.48 (0.00002 – 8.08)
Inhalation	5.24 (0.004 - 28.2)	2.95 (0.001 - 25.8)	3.36 (0.0008 – 24.7)	3.04 (0.0007 – 25.7)

De dosis-respons functie behorend bij deze parameterwaarden staat geplott in Figuur 1.



Figuur 1. Dosis-respons functie voor Adeno virus. Boven: intranasale inoculatie. Onder: inhalatie (aerosol) inoculatie. Links: infectie. Rechts: ziekte. De zwarte lijn geeft de beste fit op de data. Het grijs gearceerde gebied correspondeert met het 95% betrouwbaarheidsinterval van de model parameters.

Uit figuur 1 is te zien dat een lage dosis (~10 virusdeeltjes) volgens de beste fit op de data al leidt tot een bijna 100% kans op infectie in geval van inhalatie.

## 2.4 Rhinovirus

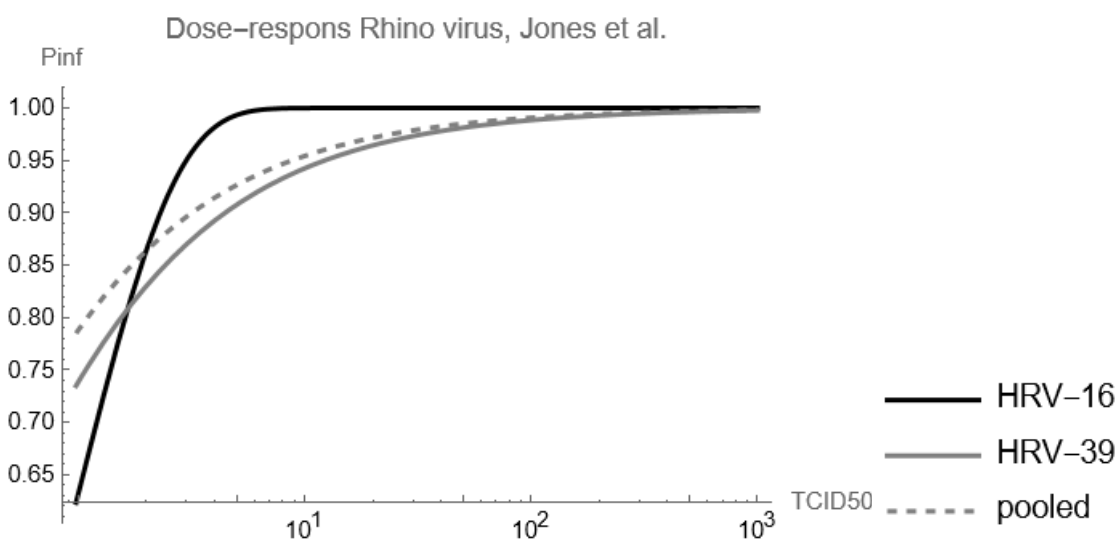
Voor rhinovirus ontwikkelden Jones en Su (Jones & Su, 2015) dose-response relaties voor infectie op basis van gegevens van menselijke vrijwilligers. Zij onderzochten studies waarin zowel blootstelling via aerosolen als via intranasale inoculatie werd uitgevoerd.

De studies met aerosol inoculatie bleken niet informatief, omdat bij alle onderzochte doseringen 100% infectie werd waargenomen. Twee intranasale studies met rhinovirus type HRV-16 en type HRV-39 werden zowel afzonderlijk als gezamenlijk (ge-pooled) geëvalueerd. Jones en Su testten zowel het exponentiële model (vergelijking (1)) als het Beta-Poisson dose-response model (met Stirling's benadering, vergelijking (3)). Het beste model werd geselecteerd op basis van log-likelihood en Aikake's Informatiefcriterium. Als maat voor dosis werd de TCID50 gebruikt. Voor type HRV-16 bleek het exponentiële model de beste beschrijving. Voor type HRV-39 en voor de typen (HRV-16 & HRV-39) gecombineerd, het Beta-Poisson model. De model parameters behorend bij de beste fits staan in tabel 2. De corresponderende modellen staan geplot in Figuur 2.

Er werd echter geen evaluatie uitgevoerd of deze combinatie (pooling) gerechtvaardigd was. De auteurs merkten op dat, gezien de onzekerheden in verschillende aspecten van de interpretatie van de data, zij afzien van het aanbevelen van een specifieke dose-response relatie.

Tabel 2. Model parameters DR-model voor rhinovirus uit (Jones & Su, 2015).

Strain	Exponential, k (95% C.I)	Beta-Poisson, $\alpha$ , $\beta$ , (N50)
Type HRV-16	1.00 (0.484-1.00)	
Type HRV- 39		0.701, 0.173 (1.34 x 10 <sup>5</sup> )
Pooled		0.697, 0.121 (1.34 x 10 <sup>5</sup> )



Figuur 2. Dose-respons modellen rhinovirus. Optimale modellen voor HRV-16, HRV-39 en gecombineerd ('pooled').

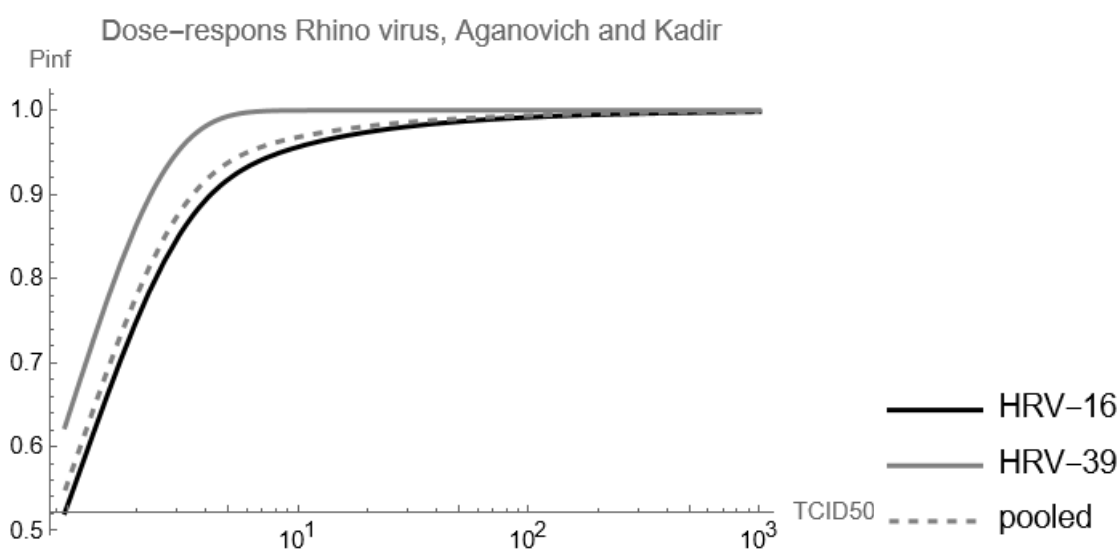
Uit figuur 2 is te zien dat een lage dosis (<10 virusdeeltjes) volgens de beste fit op de data al leidt tot een bijna 100% kans op infectie.

Aganovich en Kadir (Aganovic & Kadric, 2024) onderzochten dosis-responsgegevens voor rhinovirus uit studies met menselijke vrijwilligers. Ook zij analyseerden data voor de typen HRV-16 en HRV-39. De studies beschreven intranasale toediening. Dosis werd gespecificeerd als TCID50. Het eindpunt in de studie was infectie. Aganovich en Kadir analyseerden de dosis-responsstudies zowel afzonderlijk als

gecombineerd, met behulp van het exponentiële model (1) en de Laplace-benaderde versie van het Beta-Poisson-model (4). Het exponentiële model paste het beste bij de datasets van HRV-39 (met een model parameter  $k = 1,0$ ), terwijl de Beta-Poisson-modellen beter geschikt leken voor het beschrijven van zowel de gegevens van HRV-16 als de gecombineerde gegevenssets van HRV-16 en HRV-39. De parameterwaarden voor de optimale modelaanpassingen zijn gegeven in Tabel 3. Plots van de verschillende DR-modellen staan in Figuur 3.

Tabel 3. Dosis respons parameters als gegeven in (Aganovic & Kadir, 2024).

Strain	Exponential	Beta-Poisson $\alpha, \beta$
Type 16		0.2795, 0.0072
Type 39	1.00	
Pooled		0.2247, 0.0215



Figuur 3. Dosis-respons modellen (het risico op infectie Pinf, versus de dosis in TCID50) voor rhinovirus uit (Aganovic & Kadir, 2024). Model optimalisatie was gedaan voor de typen HRV-16 en HRV-39 afzonderlijk en voor beide typen gecombineerd ('pooled').

Ook figuur 3 geeft aan dat een lage dosis ( $\sim 10$  virusdeeltjes) volgens de beste fit op de data al leidt tot een kans op infectie van boven de 90%.

## 2.5 Influenzavirus

### 2.5.1 Dosis-respons voor afgezwakte influenza virussen

Watanabe et al. (Watanabe et al., 2012) ontwikkelden dosis-responsmodellen voor afgezwakte (Eng. 'attenuated') influenza virus A (zogenaamde 'cold adapted' (ca) en 'avian-human reassorted' (ah) varianten, die typisch ontwikkeld worden voor vaccinatiedoeleinden). Zij analyseerden 11 datasets van intrasale blootgestelde menselijke vrijwilligers, waarbij infectie als eindpunt werd gehanteerd. De studie maakte onderscheid in populaties van volwassenen en kinderen. De data bevatte informatie over de virus-subgroepen H1N1 en H3N2. Bij de dosis-responsmodellering werden het exponentiële model en het Beta-Poisson-model toegepast. Modelaanpassing gebeurde m.b.v. 'maximum likelihood'.

Modelselectie was gebaseerd op de berekende maximale waarschijnlijkheid, rekening houdend met het verschil in het aantal parameters in de exponentiële en Beta-Poisson-modellen (Stirling's benadering, vergelijkingsformule 3). Onzekerheid in de modelparameters werd gekwantificeerd door middel van bootstrapping. De infectiviteit van de afgezwakte virussen werd vergeleken met die van het 'wild' (onverzwakte) type virus, waarover ook gegevens beschikbaar waren uit studies met menselijke vrijwilligers.

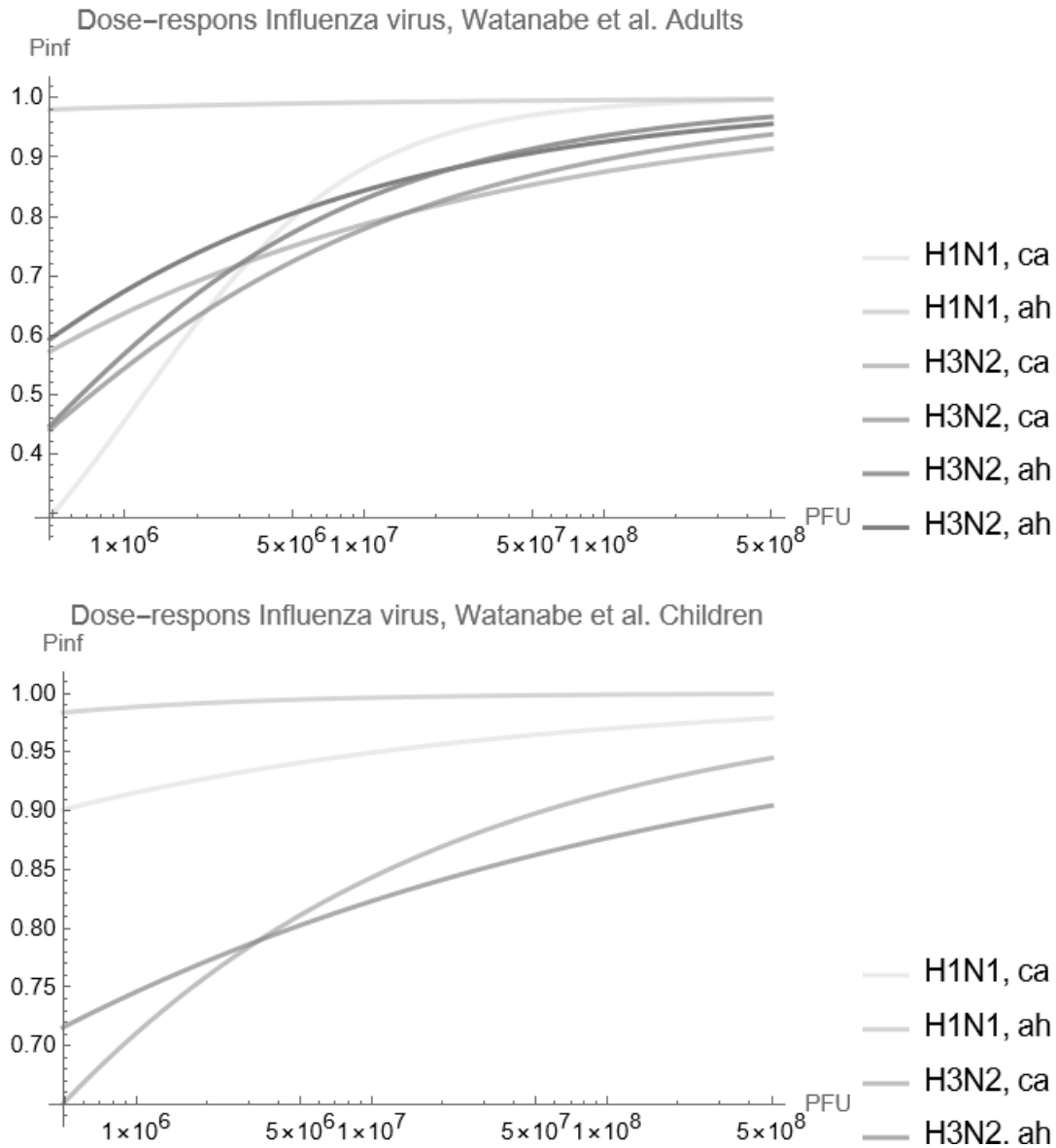
Doses werden gespecificeerd in PFU. Voor alle datasets bleek het Beta-Poisson-model de beste fit te geven. Pogingen om dosis-responsgegevens samen te voegen op basis van de methode van afzwakking (attenuation), stam/type en leeftijd lieten gemengde resultaten zien. Model parametrisaties zijn gegeven in Tabel 4. Een plot van de verschillende dosis-respons modellen voor influenzavirus A, is gegeven in Figuur 4.

Tabel 4. De dosis-respons parametrisaties voor infectie met afgezwakte influenza A virussen in mensen (Watanabe et al., 2012).

Dit betreft datasets uit verschillende studies, die hier niet gecombineerd zijn.

Leeftijdsgroep	Subgroep/type	Reassortant	Ln $\alpha$	Ln N50
Volwassenen	H1N1	ca	-0,10	14,0
		ah	-1,20	2,29
	H3N2	ca	-1,46	12,4
		ca	-1,12	13,5
		ah	-0,85	13,4
		ah	-1,13	12,4
Kinderen	H1N1	ca	-1,50	5,8
		ah	-0,72	5,8
	H3N2	ca	-1,32	11,7
		ah	-1,85	9,5

Voor H3N2 werd geschat dat het wildtype 1.070 keer infectieuzer is dan het afgezwakte. Voor H1N1 kon de verzwakking niet worden vastgesteld.



Figuur 4. Dosis-respons modellen voor verschillende typen van afgezwakte influenza A virus die infectie in mensen beschrijven. Boven: volwassenen. Onder: kinderen. Dit betreft datasets uit verschillende studies, die hier niet gecombineerd zijn.

### 2.5.2 Dosis-respons voor wild type influenza virussen

Teunis et al. (Teunis et al., 2010) verzamelden data over de relatie tussen blootstelling en respons voor wild type influenzavirus A. De studies betroffen allemaal enkelvoudige doses in experimenten met menselijke vrijwilligers en omvatten zowel infectie als ziekte als eindpunten. De onderzochte virustypen omvatten een verscheidenheid aan subtypes van H1N1 en H3N2. Dosering in de studies vond plaats door intranasale toediening of via aerosol-inhalatie. Doses werden gekwantificeerd in TCID50, de concentratie  $c$  in de dosis  $c \times V$ , met  $V$  het toegediende volume. Dosis-responsgegevens werden geanalyseerd in een Bayesiaans hiërarchisch model, waarbij gegevens voor de twee verschillende toedieningsroutes gecombineerd werden geanalyseerd.

Binnen de subgroepen werd een groepsmodel voor dosis-respons voorgesteld. Het infectie-responsmodel werd verondersteld te worden beschreven door het Beta-Poisson-model (Kummer

confluent hypergeometrische functie, vergelijking ( 2 ) ). Ziekte, conditioneel op infectie, werd beschreven door vergelijking ( 5 ).

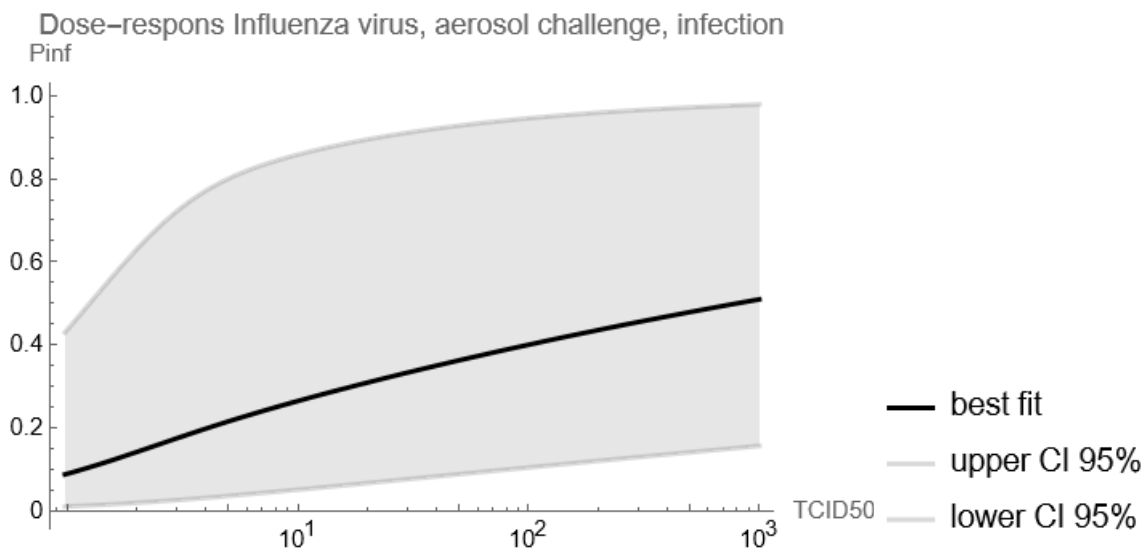
Resultaten werden gegeven als een reeks specifieke percentielen van de verdelingen van de dosis-responsparameters  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\eta$ , en  $r$ . Aparte sets voor de modellen per toedieningsroute (zie tabellen 5 en 6). Plots van de dosis-respons functie voor infectie en ziekte, respectievelijk zijn gegeven in Figuur 5 en 6.

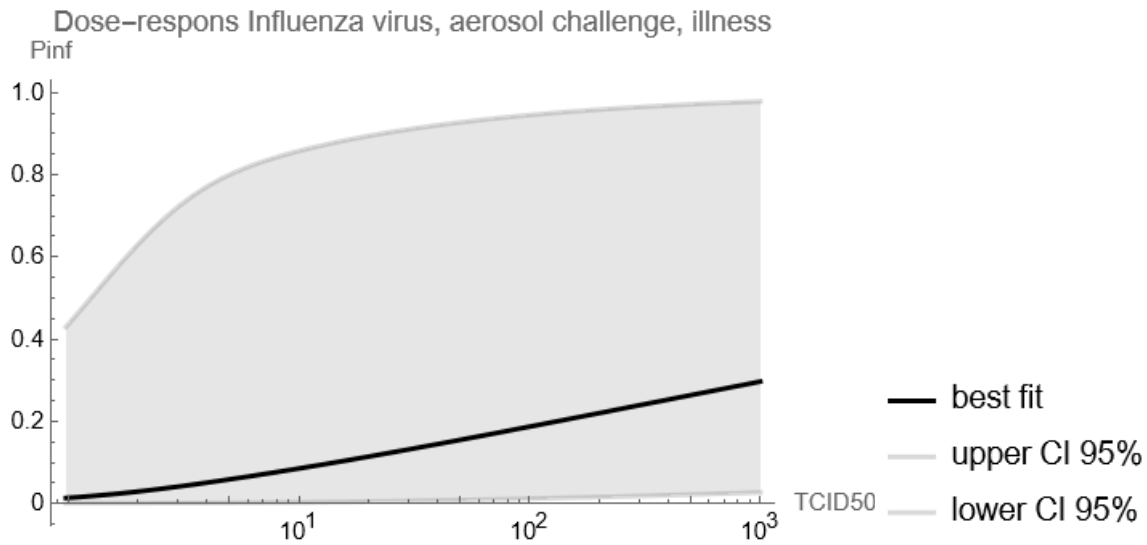
Tabel 5. Model parameters voor het dosis-response voor aerosol blootstelling. De gegeven quantielen zijn afgeleid uit de waarschijnlijkheidsverdeling van de model parameters.

Parameter	$\alpha$	$\beta$	$\eta$	$r$
Q0.05	0,026	0,216	0,030	0,030
Q0.50	0,087	0,636	0,106	0,267
Q0.95	0,339	1,851	1,775	2,038
Correlatie	0,652		0,253	

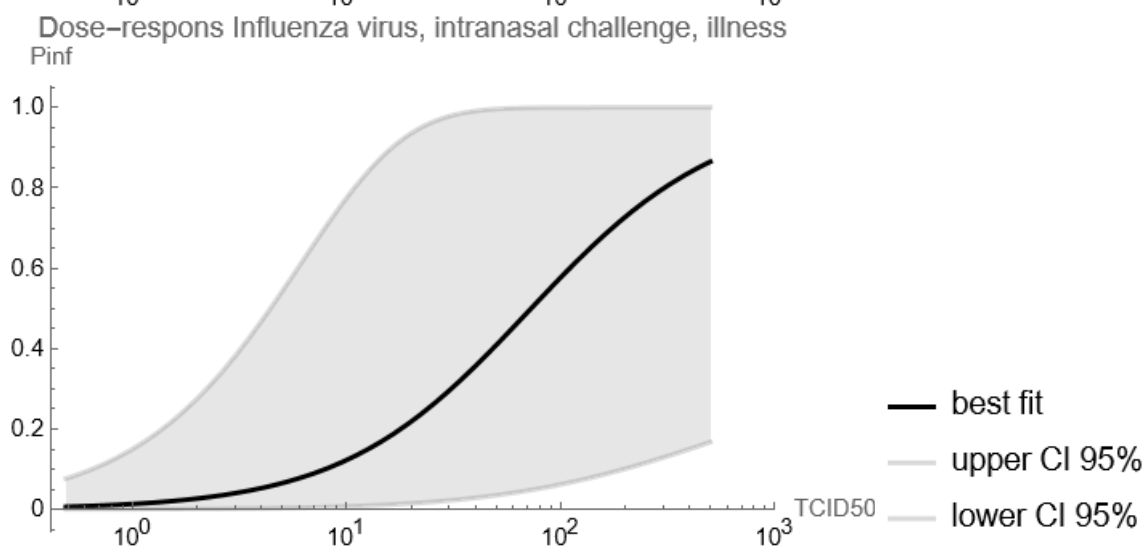
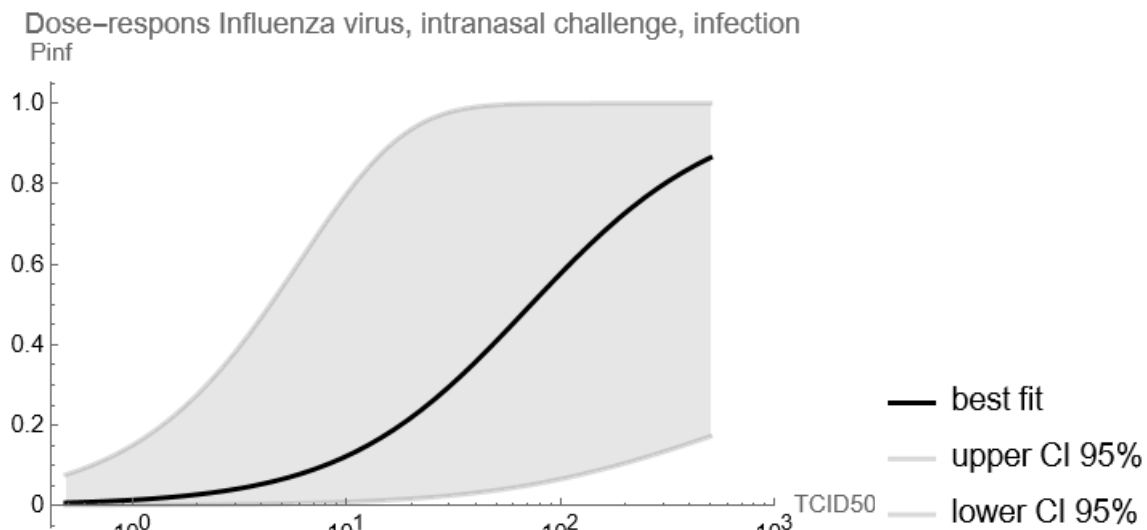
Tabel 6. Model parameters voor het dosis-response voor intranasale blootstelling. De gegeven quantielen zijn afgeleid uit de waarschijnlijkheidsverdeling van de model parameters.

Parameter	$\alpha$	$\beta$	$\eta$	$r$
Q0.05	0,120	33,464	0,449	0,019
Q0.50	0,925	64,784	1,489	0,056
Q0.95	6,585	131,286	4,443	0,146
Correlatie	0,241		0,143	





Figuur 5. Dosis-response relatie voor aerosol blootstelling. De zwarte lijn geeft de beste fit van het model aan de data. Het grijs gearceerde gebied correspondeert met het 95% betrouwbaarheids interval van de model parameters. Boven: infectie. Onder: ziekte.



Figuur 6. Dosis-response relatie voor intranasale blootstelling. De zwarte lijn geeft de beste fit van het model aan de data. Het grijs gearceerde gebied correspondeert met het 95% betrouwbaarheids interval van de model parameters. Boven: infectie. Onder: ziekte.

In vergelijking met adenovirus en rhinovirus, laten de figuren 5 en 6 zien data voor influenzavirus waarschijnlijk meer virusdeeltjes nodig zijn om tot een grote kans op infectie te leiden. Figuur 4 laat zien dat afgezwakte influenzavirussen en nog grotere dosis nodig hebben om tot een grote kans op infectie te leiden. Data over afgezwakte influenzavirussen kunnen niet zonder meer gecombineerd worden met data over wild type influenzavirussen.

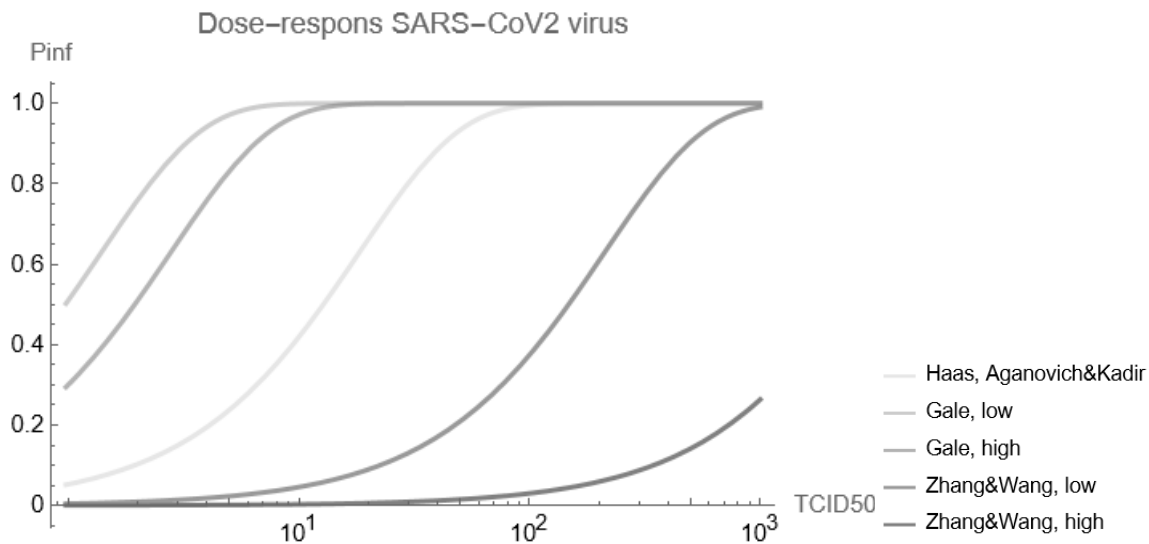
## 2.6 SARS-CoV-2

Haas(Haas, 2021) stelt voor om een dosis-responsmodel voor een ander coronavirus (coronavirus 229E) te gebruiken als surrogaat voor SARS-CoV-2. Dit model, ontwikkeld door Watanabe et al. (Watanabe et al., 2010), is gebaseerd op gegevens van een studie met menselijke vrijwilligers. Het model maakt gebruik van het exponentiële model (1), waarbij de dosis  $d$  wordt uitgedrukt in plaquevormende eenheden (PFU) van het virus. De dosis-responsparameter  $k$ , afgeleid uit het experiment, heeft een waarde van 18,54.

Gale (Gale, 2020) gebruikt een mechanistisch, thermodynamisch evenwichtsmodel dat geparametriseerd is met moleculaire parameters om de dosis-responsparameter  $k$  in het exponentiële model te schatten. Deze schatting wordt bemoeilijkt door een volledig gebrek aan kennis over een van de parameters, maar is voorlopig bepaald op basis van een ID50 van 500 virussen ( $\sim 1-2$  PFU) voor infectie. Dit zou impliceren dat de dosis-responsparameter  $k = [1-2]/\ln(2) = 1,4 - 2,8$ , wanneer  $d$  wordt uitgedrukt in PFU.

Zhang en Wang (Zhang & Wang, 2021) gebruiken het exponentiële dosis-responsmodel om gegevens uit een WHO-meta-analyse te interpreteren. Zij leiden een dosis-responsparameter  $k$  af in het bereik van  $6,4 \times 10^4$  tot  $9,8 \times 10^5$ . De blootstelling wordt verwacht via de inhalatie van aerosoldeeltjes. Volgens de auteurs is dit goed vergelijkbaar met de studie van Watanabe et al. (2010), die een exponentieel dosis-responsmodel (in PFU) van SARS-CoV-2 bij muizen geeft, met een  $k$  van  $410 \text{ PFU}^{-1}$ . Zhang en Wang (Zhang & Wang, 2021) suggereren een verhouding tussen PFU en virusdeeltjes van Zhang en Wang (Zhang & Wang, 2021). Daarmee zou Watanabe et al. (2010) een  $k$  voorspellen van  $1,2 \times 10^5$ . Omgekeerd schatten Zhang en Wang een  $k$  tussen 213 en 3267 in termen van PFU. (Aganovic & Kadric, 2024) tenslotte, analyseerden dezelfde dataset als Watanabe in een menselijke dosis-respons studie met CoV 229E, een coronavirus dat verkoudheid veroorzaakt. Het eindpunt dat zij beschouwden was ziekte (verkoudheid). Net als Watanabe vonden zij dat het exponentiële model de beste beschrijving gaf, met een dosis-responsparameter  $k = 18,5$ . Niet verrassend is dit exact dezelfde dosis-responsrelatie die werd voorgesteld door Watanabe et al. Het moet worden opgemerkt dat in hun werk de dosis-responsparameter werd gedefinieerd als het inverse ( $k = 1/k^*$ ) van hoe deze in dit werk is gedefinieerd.

Figuur 7 schetst de hierboven beschreven dosis-response relaties voor SARS-CoV-2, waarbij de dosis in TCID50 gegeven wordt.



Uit figuur 7 is te zien dat de verschillende datasets leiden tot uiteenlopende schattingen voor de hoeveelheid benodigde virusdeeltjes voor een grote kans op infectie.

## 2.7 Conclusie

Voor elk van de geselecteerde virussen adenovirus, rhinovirus, influenzavirus en SARS-CoV-2 zijn er dosis-response modellen beschikbaar. Deze modellen zijn echter gebaseerd op een beperkte hoeveelheid relevante data. Dat leidt ertoe dat er grote onzekerheid zit in de voorspelling van de modellen. Het is met name de vraag in hoeverre gegevens voor historische virusstammen representatief zullen zijn voor nieuwe varianten en stammen van hetzelfde virus. Een speciaal geval hierbij is het gebruik van dosis-respons data voor afgezwakt virus en hoe groot de voorspellende waarde hiervan voor 'wild' type virus is. Een andere vraag is in hoeverre gegevens voor de intranasale route van toediening relevant zijn voor blootstelling via aerosol-inademing, een route die voor de infectie van respiratoire virussen in de regel waarschijnlijk een belangrijkere rol speelt. De situatie zou verbeterd kunnen worden door de verzameling en het gebruik van aanvullende dosis-respons data. Voor P3venti hebben wij ook de literatuur doorzocht op dit soort data. Voor deze verzameling verwijzen wij naar de wetenschappelijke publicatie die wordt voorbereid hierover.

### 3 REFERENTIES

- Aganovic, A., & Kadric, E. (2024). Does the exponential Wells-Riley model provide a good fit for human coronavirus and rhinovirus? A comparison of four dose-response models based on human challenge data [JOUR]. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*, 44(3), 631-640. <https://doi.org/10.1111/risa.14178>
- Gale, P. (2020). Thermodynamic equilibrium dose-response models for MERS-CoV infection reveal a potential protective role of human lung mucus but not for SARS-CoV-2 [JOUR]. *Microbial Risk Analysis*, 16. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2020.100140>
- Haas, C. N. (2021). Action Levels for SARS-CoV-2 in Air: Preliminary Approach [JOUR]. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*, 41(5), 705-709. <https://doi.org/10.1111/risa.13728>
- Jones, R. M., & Su, Y. M. (2015). Dose-response models for selected respiratory infectious agents: group a, rhinovirus and respiratory syncytial virus [JOUR]. *BMC Infectious Diseases*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0832-0>
- Teunis, P., Schijven, J., & Rutjes, S. (2016). A generalized dose-response relationship for adenovirus infection and illness by exposure pathway [JOUR]. *Epidemiology and Infection*, 144(16), 3461-3473. <https://doi.org/10.1017/s0950268816001862>
- Teunis, P. F. M., Brienens, N., & Kretzschmar, M. E. E. (2010). High infectivity and pathogenicity of influenza A virus via aerosol and droplet transmission [JOUR]. *Epidemics*, 2(4), 215-222. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2010.10.001>
- Watanabe, T., Bartrand, T. A., Omura, T., & Haas, C. N. (2012). Dose-Response Assessment for Influenza A Virus Based on Data Sets of Infection with its Live Attenuated Reassortants [JOUR]. *Risk Analysis*, 32(3), 555-565. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2011.01680.x>
- Watanabe, T., Bartrand, T. A., Weir, M. H., Omura, T., & Haas, C. N. (2010). Development of a dose-response model for SARS coronavirus [JOUR]. *Risk Analysis*, 30(7), 1129-1138. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2010.01427.x>
- Zhang, X., & Wang, J. (2021). Dose-response Relation Deduced for Coronaviruses from Coronavirus Disease 2019, Severe Acute Respiratory Syndrome, and Middle East Respiratory Syndrome: Meta-analysis Results and its Application for Infection Risk Assessment of Aerosol Transmission [JOUR]. *Clinical Infectious Diseases*, 73(1), E241-E245. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1675>

