

Anne-Beate Sjøholm Rasmussen, Lene Skjong  
Alstadsæter og Randi Katrin Høgset.

## Bacheloroppgave

BI301305 Bacheloroppgave

"Hvordan sprer SARS-CoV-2 seg sammenlignet  
med influensavirus A(H1N1)?"

Bacheloroppgave i Bioingeniør

Veileder: Sahar Olsen

Mai 2020



Anne-Beate Sjøholm Rasmussen, Lene Skjong  
Alstadsæter og Randi Katrin Høgset.

## **Bacheloroppgave**

BI301305 Bacheloroppgave

"Hvordan sprer SARS-CoV-2 seg sammenlignet med  
influenzavirus A(H1N1)?"

Bacheloroppgave i Bioingeniør  
Veileder: Sahar Olsen  
Mai 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for naturvitenskap  
Institutt for biologiske fag Ålesund



Kunnskap for en bedre verden



## Forord

Bacheloroppgaven markerer siste- og avsluttende emne av vår 3-årige bioingeniør utdanning ved NTNU i Ålesund. Gjennom 3 år har vi tilegnet oss verdifull kunnskap som gjør oss kvalifisert til å utføre bioingeniørfaglig arbeid. I bacheloroppgaven har vi brukt deler av denne kunnskapen. Tema for oppgaven er høyst dagsaktuelt og i stor grad knyttet til den pågående pandemien. På grunn av den spesielle situasjonen vi befinner oss i, har arbeidet med bacheloroppgaven vært annerledes enn det vi forventet. Vi har underveis tilpasset arbeidet til smitteverntiltak som har blitt iverksatt på grunn av Covid-19-pandemien. Det har medført at vi har fått erfaring med samarbeid på ulike plattformer. Prosessen har vært krevende, utfordrende og lærerik med tanke på litteratursøk og kildekritikk. Samtidig har den vist viktigheten av et godt og fungerende samarbeid. Vi vil takke vår veileder Sahar Olsen for gode råd, hjelp og støtte underveis i prosessen.

## Sammendrag

Formålet med litteraturstudien er å undersøke hvorfor situasjonen med Covid-19-pandemien er annerledes enn ved svineinfluensa i 2009-2010, og tar utgangspunkt i smittespredning av A(H1N1) og SARS-CoV-2. Problemstillingen for studien er følgende: «Hvordan sprer SARS-CoV-2 seg sammenlignet med influensavirus A(H1N1)?». Databasene Oria og Medline er brukt til å komme frem til 16 artikler som danner grunnlaget for resultatet i studien.

Resultatene i studien viser at både A(H1N1) og SARS-CoV-2 har tilegnet seg egenskaper som muliggjør binding av virus til humane celler via reseptorbinding. Funn fra ulike studier viser at A(H1N1) kan ha spredt seg via flere smitteveier, som ved kontakt-, dråpe- og luftbåren smitte med aerosoler, men i hovedsak ved dråpesmitte. Resultatene indikerer at SARS-CoV-2 kan spres ved direkte kontaktsmitte, men verken muligheten for dråpesmitte eller luftbåren smitte utelukkes. I tillegg til smitteveier for A(H1N1) og SARS-CoV-2 har vi undersøkt faktorer som kan påvirke spredning av virus. Faktorene som undersøkes er virusfrigjøring, kvantitativ virusmengde og inkubasjonstid. Resultatene viser at varigheten av virusfrigjøring er noe lengre for SARS-CoV-2 enn for A(H1N1). Målt kvantitativ virusmengde viser tendens til å være høyere i tilfeller av svineinfluensa. Funn i ulike studier viser relativ lang inkubasjonstid for SARS-CoV-2 sammenlignet med A(H1N1), på mellom 5 til 11 dager på det meste, som kan ha betydning for smitte ved presymptomatisk virusfrigjøring.

For å kunne forstå hvordan smittespredningen av SARS-CoV-2 kan ha påvirket Covid-19-pandemien, og hvorfor situasjonen er annerledes nå, enn ved svineinfluensa, er det behov for mer forskning av SARS-CoV-2.

## Abstract

The purpose of this literature study is to examine why the situation with Covid-19-pandemic is different compared to the swine flu pandemic of 2009-2010. The study is centered around transmission of A(H1N1) and SARS-CoV-2. The research question addressed is the following: “How does SARS-CoV-2 spread compared to influenzavirus A(H1N1)?”. Databases used in this study are Oria and Medline. A total of 16 articles have been extracted from literature searches using these databases.

The results of the study show that both A(H1N1) and SARS-CoV-2 has acquired abilities that permits the binding of virus to humane cells by receptor binding. Findings from various studies show that the spread of A(H1N1) is possible by more than one route of transmission. A(H1N1) can be spread through contact, droplets, and aerosols. The result indicate that SARS-CoV-2 can be spread through direct person-to-person contact, but the possibility for transmission by droplets and/or aerosols is not ruled out by any of the findings in the studies presented in this literature study. In this study we have also examined factors that can affect viral transmission. These factors include virus shedding, viral load, and incubation period. The results show that duration of virus shedding is a bit longer for SARS-CoV-2 than for A(H1N1). Our results show a tendency of higher measured viral load in samples from cases with swine flu. The incubation period of SARS-CoV-2 is prolonged compared to A(H1N1), ranging from 5 to 11 days at most, which can permit pre-symptomatic transmission.

Our findings suggest that to understand how the transmission on SARS-CoV-2 can have inflicted the Covid-19 pandemic and to state why the situation is different from other pandemics like the swine flu, additional research that examines transmission routes for SARS-CoV-2 is necessary.

# Innhold

Innledning .....	1
Metode.....	2
Søk i Oria .....	2
Søk i Medline .....	3
Teori.....	4
Smitteveier for luftveisvirus.....	4
Virusfrigjøring, kvantitativ virusmengde og inkubasjonstid .....	4
Influsavirus type A.....	5
Svineinfluensa A(H1N1)-pandemien i 2009–2010.....	5
SARS-CoV-2.....	6
Covid-19 og kliniske symptomer .....	7
Resultater.....	8
Influsavirus A(H1N1).....	8
SARS-CoV-2.....	12
Diskusjon.....	15
Virusoverføring ved kontakt- og dråpesmitte .....	15
Virusoverføring ved luftmitte .....	16
Indirekte virusoverføring .....	17
Virusfrigjøring og kvantitativ virusmengde.....	18
Betydning av reseptorbinding .....	19
Inkubasjonstid og presymptomatisk virusfrigjøring .....	20
Metodekritikk .....	21
Betydning av funn for fagfeltet .....	21
Oppsummering.....	23
Litteraturliste .....	24

## Innledning

Virus har forårsaket flere pandemier som i større eller mindre grad har utgjort en trussel for internasjonal folkehelse. Svineinfluensa-pandemien i perioden 2009-2010 kan regnes som første- og, inntil mars 2020, siste pandemien i det 21. århundret. Utbruddet av svineinfluensa hos mennesker ble forårsaket av en nyoppdaget virusvariant av influensavirus type A subtype H1N1, forkortet A(H1N1) (1). Det oppdages stadig nye virusvarianter av ulike typer virus. Noen av disse har potensiale til å kunne forårsake neste pandemi. I slutten av 2019 begynte en ny virusvariant av typen coronavirus å spre seg mellom mennesker. Noen måneder senere, 12. mars 2020, erklærte WHO utbruddet som pandemi (2). Pandemien har fått navnet Covid-19-pandemien, og viruset som har forårsaket et utbrudd av sykdommen Covid-19 har fått navnet SARS-CoV-2 (3). En pågående pandemi reiser flere spørsmål om viruset-, sykdommen den forårsaker, og hvorvidt pandemien kan sammenlignes med den forrige pandemien.

Tema for oppgaven er «Hvorfor er situasjonen annerledes med Covid-19 enn med andre pandemier?» med utgangspunkt i SARS-CoV-2. Vi har i vår bacheloroppgave valgt å ta stilling til spørsmålet om hvordan SARS-CoV-2 sprer seg, og hvordan den pågående pandemien kan sammenlignes med svineinfluensa-pandemien med tanke på smittespredning ved infeksjon med pandemiske virus. Ut ifra dette utgangspunktet har vi utformet følgende problemstilling:

“Hvordan sprer SARS-CoV-2 seg sammenlignet med influensavirus A(H1N1)?”

Med smittespredning menes det smittemåter for virus og virusfrigjøring fra menneske til menneske. Vi vil i oppgaven presentere ulike studier som har undersøkt hvordan de to pandemiske virusene SARS-CoV-2 og A(H1N1) sprer seg. Oppgaven baserer seg på litteratursøk. Tolkning av funn i forskningsartiklene som presenteres, vil danne grunnlaget for diskusjon om hvordan den pågående Covid-19-pandemien skiller seg fra svineinfluensa-pandemien med tanke på smittespredning av A(H1N1) og SARS-CoV-2. Det som omtales som “virus shedding” og “viral load” i noen av artiklene som presenteres, har vi tolket som henholdsvis virusfrigjøring og kvantitativ virusmengde.

Ut fra et bioingeniørfaglig ståsted vil kunnskap om hvordan et nytt pandemisk virus sprer seg, først og fremst være relevant for fagområdet medisinsk mikrobiologi. I praksis påvirker en pandemi også bioingeniører innenfor andre fagområder som er i kontakt med pasienter og håndterer prøvemateriale. Formidling av kunnskap på tvers av fagområder innenfor bioingeniørfaget, kan bidra til å styrke handling i samsvar med yrkesetiske retningslinjer. Fra et immunologisk perspektiv kan det også være interessant å se på utvikling av virus på cellenivå.



## Metode

Litteratursøk har blitt gjort i databasene Oria og Medline via Ovid. Søk har blitt gjort med utgangspunkt i to søkeord som er sentrale med tanke på vår problemstilling: «SARS-CoV-2» og «A(H1N1)». Søkeprosessen startet med å undersøke omfanget av litteratur som sammenligner eller omtaler både SARS-CoV-2 og A(H1N1). Søk med «SARS-CoV-2» i kombinasjon med «A(H1N1)» gjort med operatoren OG, ga 12 treff i Oria. Blant de 12 artiklene var det ingen som sammenlignet eller omtalte både SARS-CoV-2 og A(H1N1). Ingen av de 12 treffene ble derfor regnet som verken relevante eller dekkende for vår problemstilling, og derfor ekskludert. På grunn av et sparsomt utvalg av litteratur som tar for seg både SARS-CoV-2 og A(H1N1), ble søk med «SARS-CoV-2» og «A(H1N1)» utført separat og i kombinasjon med andre søkeord i Oria og Medline.

Oria gir tilgang til NTNU Universitetsbiblioteket som dekker litteratur knyttet til mange ulike fagområder. Medline er en mer spesifikk database innen medisin og helsevitenskap. Oria ble i søkeprosessen benyttet til å gjøre raske, konkrete søk for å skape oversikt over mengden litteratur om SARS-CoV-2 eller A(H1N1) i kombinasjon med et gitt søkeord. Et utvalg artikler ble valgt ut som forslag til litteratur basert på overskrift og sammendrag. Søk i Medline ble brukt i siste del av søkeprosessen, og har generelt gitt færre, men flere relevante treff enn Oria med tanke på vår problemstilling. Til slutt ble 16 artikler valgt ut på grunnlag av innhold og metode. Søk ble startet 16.03.2020 og avsluttet 05.05.2020.

### Søk i Oria

Avansert søk i Oria ble gjort med utgangspunkt i følgende søkeord; «A(H1N1)» og «SARS-CoV-2». Søk med kombinerte søkeord ble gjort med operatoren OG. På grunn av få treff som inneholdt både «A(H1N1)» og «SARS-CoV-2» ble søk med «A(H1N1)» og «SARS-CoV-2» gjort separat, i kombinasjon med andre søkeord. Søk med «A(H1N1)» og «SARS-CoV-2» uten ytterligere avgrensninger ga 12 treff som ikke ble ansett som relevant for vår problemstilling.

Alle søk med «A(H1N1)» ble på forhånd avgrenset med «fra fagfelleverderte tidsskrift», «årstall: 2009-2020» og «engelsk». Søk med «A(H1N1)» ble gjort i kombinasjon med «transmission», «viral load», «contagious period», «incubation period» og «survival on surface». Søk med «A(H1N1)» i kombinasjon med «transmission» ga 3169 treff. Søk med «A(H1N1)» i kombinasjon med «viral load» ga 472 treff. Søk med «A(H1N1)» i kombinasjon

med «contagious period» ga 12 treff. Søk med «A(H1N1)» i kombinasjon med «incubation period» ga 54 treff. Søk med «A(H1N1) i kombinasjon med «survival on surface» ga 4027 treff.

Alle søk med SARS-CoV-2 ble forhånd avgrenset med «fra fagfelleverderte tidsskrift», «årstall: 2020-2020» og «engelsk». Søk med «SARS-CoV-2» ble gjort i kombinasjon med «transmission», «viral load», «incubation period» og «aerosol». Søk med «SARS-CoV-2» i kombinasjon med «transmission» ga 158 treff. Søk med «SARS-CoV-2» i kombinasjon med «viral load» ga 24 treff. Søk med «SARS-CoV-2» i kombinasjon med «incubation period» ga 154 treff. Søk med «SARS-CoV-2» i kombinasjon med «aerosol» ga 93 treff.

Et søk ble også gjort med utgangspunkt i søkeordet «coronavirus» i kombinasjon med «ACE2». Søket ga 106 treff avgrenset til «fra fagfelleverderte tidsskrift», «årstall: 2020-2020» og «engelsk».

### Søk i Medline

Kombinerte søk i Medline ble gjort med utgangspunkt i følgende søkeord: «SARS-CoV-2» og «AH1N1». Søk ble gjort med operatoren AND. Søk med «SARS-CoV-2» i kombinasjon med «coronavirus infections» og «transmission» ga 1424 treff uten limits. Det samme søket med limits «english language» og «publication year: 2020-current» ga 167 treff. Søk med «AH1N1» i kombinasjon med «influenza», «human» og «transmission» ga 3241 treff uten limits. Det samme søket med limits «english language» og «publication year: 2009-current» ga 2089 treff.

# Teori

## Smitteveier for luftveisvirus

Luftveisvirus er årsak til virusinfeksjoner i luftveiene som på verdensbasis fører til morbiditet og mortalitet. Virus som regnes som luftveisvirus, spres i utgangspunktet via sekret fra luftveiene (4). Viruset bindes til reseptorer på celler i luftveiene og infiserer vertscellene før de replikeres og spres gjennom virusfrigjøring (4). Luftveisvirus kan overføres ved kontaktsmitte, dråpesmitte og luftbåren smitte (4). Ved kontaktsmitte overføres virus direkte fra et infisert individ til et annet, eller indirekte ved kontakt med infiserte overflater (3). Ved hoste og nysing kan viruset spres til luften og omgivelsene i form av dråper eller luftbårne partikler i form av dråpesmitte eller luftbåren smitte (3). Dråpesmitte skiller fra luftbåren smitte med aerosoler, ut fra størrelse på viruspartiklene. Aerosoler skiller ofte fra dråper med en cut-off verdi på 5  $\mu\text{m}$ , hvor virusholdige partikler mindre enn 5  $\mu\text{m}$  regnes som aerosoler (4). Dråper ved hoste, nysing eller snakking har rekkevidde på under 1 meter og vil bare oppholde seg i luften en kort periode (4). Aerosoler kan oppholde seg relativt lenge i luften og har lengre rekkevidde sammenlignet med dråper ved dråpesmitte. Smitteoverføring kan derfor skje ved inhalering av små partikler med virusinnhold via luft (4).

## Virusfrigjøring, kvantitativ virusmengde og inkubasjonstid

I tillegg til symptomer som hoste og nysing som kan bidra til å spre luftveisvirus, kan smittespredningen også påvirkes av flere andre faktorer. To faktorer som har vist seg å kunne være avgjørende for smittespredning ved infeksjon med influensavirus, er virusfrigjøring og kvantitativ virusmengde (5). Virusfrigjøring betyr frigjøring av nye viruskopier fra infiserte vertsceller (4). Viruset kan deretter smitte fra vert til vert ved ulike smitemåter. Både varighet- og mengde viruskopier ved virusfrigjøring kan påvirke smittespredning. Virusmengden kan måles som antall viruskopier/ml ved å benytte RT-PCR (6, 7). Studier har vist at kvantitativ virusmengde har sammenheng med sykdomsforløpet til den smittede. Målt virusmengde hos smittede med flere symptomer og et mer alvorlig sykdomsforløp, er høyere enn hos smittede som opplever et mildt sykdomsbilde med få symptomer (7).

En annen faktor som kan påvirke smittespredning, er inkubasjonstid. Inkubasjonstid kan defineres som perioden fra infeksjon til symptomdebut, og har vist seg å være en viktig epidemiologisk faktor (8, 9). Bestemmelse av inkubasjonstid knyttes i flere studier til

kartlegging av smitteverntiltak (10, 11). Kunnskap om varighet av inkubasjonstid kan for eksempel bidra til å bestemme hvor lenge smittede eller mistenkt smittede bør settes i karantene (9). Varigheten er varierende for ulike virussykdommer. For sykdommer forårsaket av luftveisvirus som influensavirus og coronavirus, er inkubasjonstid 2-3 og 2-4 dager (12).

## Influensavirus type A

Familien *Orthomyxoviridae* kjennetegnes av virus med membrankappe og segmentert negativ-trådet RNA (12). Influensavirus type A inngår i denne familien. Subtyper av influensavirus type A klassifiseres på grunnlag av ulike kombinasjoner av to membranprotein som finnes på overflaten av membranen, hemagglutinin og nevrominidase (13). Hver subtype har gener som koder for en type hemagglutinin og en type nevrominidase (12). Hemagglutinin består av to glykoproteinmolekyler som kan binde seg til reseptorer på membranen til vertscellen (12). Etter binding, entrer viruset vertscellen via endocytose. Nevrominidase har reseptorødeleggende aktivitet som bidrar til effektiv virusfrigjøring etter replikasjon (12). På den måten bidrar de to membranproteinene til virusspredning fra en vert til en ny vert.

Influensavirus type A kan smitte mellom mennesker og kan forårsake utbrudd med sesonginfluensa (1). Smittespredning av influensavirus type A mellom mennesker skjer via virusholdige dråper som produseres av mennesker ved virusinfeksjon (4). Influensavirus med typer av hemagglutinin og nevrominidase som har smittet mellom mennesker er henholdsvis H1, H2 og H3 og N1 og N2 (12). Fremvekst av nye varianter kan skje gjennom genetisk reassortering ved at en vert infiseres med to varianter av samme influensavirus samtidig (12). Slike store forandringer kalles antigen-skift (12). Når antigen-skift oppstår hos influensavirus type A, kan den nye virusvarianten få nye egenskaper (12). Det er i dag bare to subtyper av influensavirus type A som sirkulerer mellom mennesker, H1N1 og H3N2 (13). Langt flere subtyper sirkulerer i dyr, og har potensiale til å utvikle seg til nye varianter med egenskaper som muliggjør smitte mellom mennesker. Utfallet kan bli en ny viruspandemi.

## Svineinfluensa A(H1N1)-pandemien i 2009–2010

I perioden 2009-2010 ga en ny variant av influensavirus A subtype H1N1 opphav til svineinfluensa-pandemien (1). Det nyoppdagede viruset forårsaket et utbrudd av svineinfluensa hos mennesker. Infeksjon med viruset ga et varierende sykdomsbilde preget av alvorlige

sykdomsforløp som førte til dødsfall, men også milde forløp med få- eller ingen symptomer (1). Isolering og sekvensering av virusets genom fra de første bekreftede tilfellene av svineinfluensa hos mennesker, viste flere likheter med en type influensavirus som regelmessig forårsaker influensa hos svin (1). Genomsekvensering av viruset viste genlikheter med en variant av A(H1N1) som sirkulerer i Nord-Amerikanske svin og svin i Eurasia (1). Inntil de første bekreftede tilfellene av svineinfluensa hos mennesker forårsaket av den nye varianten av A(H1N1), hadde denne varianten aldri før blitt detektert verken hos svin eller mennesker (1).

## SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 tilhører familien *Coronaviridae* som klassifiseres i fire slekter: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus og Deltacoronavirus. SARS-CoV-2 tilhører Betacoronavirus, som er kjent for å infisere pattedyr (14). Tidligere betacoronavirus inkluderer SARS-CoV, MERS-CoV og Bat-CoV HKU4 (14).

Coronavirus er store, enkelttrådede RNA virus (14). Genomet er innpakket i et spiralformet kapsid, som videre er omgitt av en ytre membrankappe (14). Coronavirus har minst tre strukturelle proteiner som er knyttet til membrankappen (14). Spike-proteinet som sitter på overflaten av membrankappen, er avgjørende for at viruset skal kunne bindes til vertsceller (14). Reseptorgjenkjenningen av SARS-CoV har blitt grundig studert, og på grunn av gensekvenslikhet mellom SARS-CoV og SARS-CoV-2, er det anslått at SARS-CoV-2 benytter de samme reseptorene som SARS-CoV (15, 16).

For å binde seg til en opptaksreseptor bruker coronaviruset et reseptor-bindende domene til å gjenkjenne opptaksreseptoren angiotensin-konverterende enzym 2 (ACE2) (14). ACE2 finnes på overflaten hos vertscellen. Reseptorgjenkjenningen er en viktig determinant for virusinfeksjon, patogenese og overførbarhet (14).

SARS-CoV-2 forårsaker Coronavirus Disease (Covid-19) og gjorde sin fremtreden i slutten av desember 2019, da det ble rapportert om lungebetennelser av ukjent etiologi. Disse tilfellene ble senere knyttet til et matmarked som solgte både levende og døde dyr i Wuhan, Hubei Provinsen i Kina (17). Gjennom gensekvensering er det blitt funnet likheter ved to typer SARS-lignende coronavirus hos flaggermus, som har gitt indikasjoner på at smitte fra pattedyr er den mest sannsynlige koblingen mellom Covid-19 og mennesker (17, 18). Covid-19 ble 12.mars 2020 erklært en pandemi av WHO (2).

## Covid-19 og kliniske symptomer

Sykdomsforløpet ved smitte av Covid-19 er varierende fra person til person, og alle blir ikke like hardt rammet. Noen opplever et mildt sykdomsforløp, mens andre får behov for intensivbehandling. Kliniske symptom ved smitte av Covid-19 er feber, hoste, sår hals, hodepine, pustevansker og lungebetennelse (19). Inkubasjonstiden for coronavirus er anslått av WHO til å være 5-6 dager, men inkubasjonstiden kan variere med alt fra 0-14 dager. Den største smitten skjer fra personer med symptomer for Covid-19, men muligheten for smitte før symptomdebut er ikke utelukket (19).

## Resultater

De 16 artiklene som ble valgt ut under søkeprosessen ved litteratursøk presenteres her. Vi har valgt å presentere artikler om A(H1N1) og SARS-CoV-2 hver for seg. Artikler om A(H1N1) presenteres under første underoverskrift. Artikler om SARS-CoV-2 presenteres under andre underoverskrift. I noen av studiene er det brukt ildmodell. Det innebærer at forsøk i studien er gjort som dyreforsøk med ildere.

### Influenzavirus A(H1N1)

**Artikkel 1** har tittel “Contagious Period of Pandemic (H1N1) 2009” og er skrevet av De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, Quach C, Skowronski D, Flamand L, et al. Den er publisert i tidsskriftet *Emerging Infectious Diseases* fra Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Artikkelen beskriver varighet av virusfrigjøring. Studien estimerer sannsynligheten for virusfrigjøring i en gruppe pasienter med påvist smitte med A(H1N1), 8 dager etter symptomdebut. Av totalt 173 deltakere testet 67 testet positivt for A(H1N1) med RT-PCR, men 73 var symptomatiske (5). Av de 67 som testet positivt for A(H1N1), ble 43 på nytt testet for A(H1N1) på dag 8. Av disse 43 var 18 positive på dag 8 (5). Ingen virusfrigjøring ble påvist etter 11 dager hos bekreftede tilfeller (5). Funn danner grunnlaget for at sannsynligheten for virusfrigjøring etter 8 dager estimeres til minst 8%. Studien indikerer også at barn og unge voksne er mest utsatt for å bli infisert av viruset (5).

**Artikkel 2** har tittel “Transmission of a 2009 H1N1 Pandemic Influenza Virus Occurs Before Fever is Detected in the Ferret Model”. Den er skrevet av Roberts KL, Shelton H, Stilwell P og Barclay WS. Den er publisert i *PloS One*.

Artikkelen benytter ildmodell for å undersøke om virusfrigjøring kan skje på ulike tidspunkt i infeksjonsforløpet, samt mulig sammenheng mellom symptomer og smittespredning. En gruppe inokulerte ildere ble satt sammen med upåvirkede ildere som ble eksponert for smitte, 24 timer etter inokulasjon. Inokulerte ildere frigjorde virus fra dagen etter inokulasjon, og frem til 5 eller 6 dager etter inokulasjon (20). Upåvirkede ildere frigjorde også virus dagen etter eksponering. Varigheten av virusfrigjøring for eksponerte ildere var 6 dager (20). Resultatene

viser at smitte kan forekomme både ved kontakt- og dråpesmitte. Alle upåvirkede ildere ble smittet etter eksponering ved direkte kontakt. Ildere var mest smittsomme ved høyest målt virusmengde. Upåvirkede ildere ble også smittet av inokulerte ildere som ikke viste tegn til respiratorisk sykdom eller feber, ved kontaktsmitte (20). Studien indikerer at presymptomatisk smittespredning av influensavirus A(H1N1) kan forekomme, og at symptomer ikke er ensbetydende med høy virusmengde i alle tilfeller (20).

**Artikkel 3** har tittel “Pathogenesis and Transmission of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Virus in Ferrets”, og er skrevet av Munster VJ, de Wit E, van den Brand JMA, Herfst S, Schrauwen EJA, Bestebroer TM, et al. Den ble publisert i tidskriftet Science.

Artikkelen beskriver kliniske tegn, virusfrigjøring og aerosol smitteoverføring av influensavirus A (H1N1) og sammenligner funn med sesonginfluensa 2007 A(H1N1). Studien benytter ildermodell. Bakgrunnen for valget av ildermodell er likheter mellom ildere og mennesker i forbindelse med mottakelighet, sykdomsbilde og reseptorbinding (21). Ildere ble inokulert med virus, og prøver fra hals og nese ble tatt daglig i 7 dager. Funn viser at virusfrigjøring startet ved dag 1 etter inokulasjon, og at målt virusmengde var høyest ved dag 2 og 3 (21). Virusfrigjøring hos ildere inokulert med influensavirus A (H1N1) var totalt sett 1,5 ganger høyere sammenlignet med sesonginfluensavirus. Smitteoverføring ved dråpesmitte med aerosoler, ble undersøkt ved at inokulerte ildere ble satt i bur sammen med upåvirkede ildere, med en skillevegg som tillot luftgjennomstrømming. Upåvirkede ildere ble smittet av inokulerte ilderene med influensavirus type A(H1N1), og funn viser at A(H1N1) overføres like effektivt ved dråpesmitte som ved luftbåren smitte (21).

**Artikkel 4** har tittel «Survival of influenza A(H1N1) on Materials Found in Households: Implications for Infection Control» og er skrevet av Greatorex JS, Digard P, Curran MD, Moynihan R, Wensley H, Wreghitt T, et al. Den er publisert i tidsskriftet PloS One.

Artikkelen beskriver overlevelse for influensavirus på overflater som knyttes til hjemmet, på arbeidsplassen og sykehus. Overflater deles i studien inn i to kategorier bestående av uporøse- og porøse overflater. Kategorien uporøse overflater består av ulike typer plast, glass, lysbrytere og dataastatur. Porøse overflater i studien er overflater bestående av tre, rustfritt stål, samt ulike tekstiler. Influensavirus type A(H1N1) ble detektert i opptil 24 timer på de fleste av overflater



testet i studien (22). Overlevelse, tolket som levedyktig virus, var på det meste 9 timer på kjøkkenbenk og glass (22). Studien konkluderer med at sannsynligheten for indirekte smitte med A(H1N1) via overflater kontaminert med virus er relativt liten, med mindre den samme overflaten blir kontaminert på nytt innen relativt kort tid (22).

**Artikkel 5** har tittel «Viral Load in Patients Infected with Pandemic H1N1 2009 Influenza A Virus» og er skrevet av To KKW, Chan KH, Li IWS, Tsang TY, Tse H, Chan JFW, et al. Artikkelen ble publisert i tidsskriftet Journal of Medical Virology.

Artikkelen beskriver undersøkelse av virusfrigjøring og bestemmelse av kvantitativ virusmengde i prøver. Måling av kvantitativ virusmengde ble gjort ved RT-PCR. Prøver ble samlet fra tilfeller med svineinfluensa før behandling, samt tilfeller av sesonginfluensa som sammenligningsgrunnlag. Gjennomsnittlig målt kvantitativ virusmengde i prøver fra tilfeller av svineinfluensa i studien er  $1,84 \times 10^8$  kopier/ml, og  $3,28 \times 10^8$  kopier/ml i prøver fra tilfeller av sesonginfluensa (6). Det ble målt høyest kvantitativ virusmengde samme dag som symptomdebut (6).

**Artikkel 6** har tittel “Household Transmission of Pandemic (H1N1) 2009 Virus, Taiwan og er skrevet av Chang LY, Chen WH, Lu CY, Shao PL, Dan TY, Cheng AL, et al. Den ble publisert i tidsskriftet Emerging Infectious Diseases fra Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Artikkelen beskriver undersøkelse av smitteoverføring i husholdninger. Deltakere i studien er 87 pasienter med påvist svineinfluensa. Majoriteten av deltakerne er barn. Medlemmer i pasientenes husstand ble undersøkt for å estimere sekundær smittespredningsrate. Sekundær smittespredningsrate defineres som prosentandel av medlemmer i husstanden som får påvist A(H1N1) 1-7 dager etter symptomdebut hos den første pasienten i husholdningen med påvist svineinfluensa. Sekundær smittespredningsrate er estimert til 27% (23). Funn viser at viruset ble overført til 61% av alle barn i husholdningen og til 15% av alle voksne (23). Smitte hos 60% av de første pasientene med viruset påvist, kan spores til skole og barnehage. Studien indikerer at barn i stor grad kan påvirke introduksjon og smittespredning av influensaviruset i husholdninger (23).

**Artikkel 7** har tittel “Eurasian-Origin Gene Segments Contribute to the Transmissibility, aerosol Release, and Morphology of the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus” og er skrevet av Lakdawala SS, Lamirande EW, Jr ALS, Wang W, Santos CP, et al. Den ble publisert i tidsskriftet PloS Pathogens.

Artikkelen undersøker hvilke gensegmenter som bidrar til at virusholdige partikler frigjøres, samt overførbarheten til influensavirus A(H1N1) 2009. Studien benytter en ildmodell. Funn viser smitte med A(H1N1) til 100% av eksponerte ildere (24). Et rekombinert A(H1N1) 2009, hvor eurasiske nevrominidase- og M gensegmenter var byttet ut med tilsvarende fra det Nord-Amerikanske influensaviruset, viste redusert smitteoverføring (24). Funn indikerer at gensegmenter fra det eurasiske influensaviruset bidrar til at det pandemiske svineinfluensaviruset spres effektivt (24). Det ble også utført forsøk for å finne størrelsen på virusholdige partikler som frigjøres fra infiserte ildere. Ildere infisert intranasalt frigjorde hovedsakelig partikler med diameter  $>4 \mu\text{m}$  (24). Ildere infisert med aerosol produserte mindre partikler med diameter 1-4 $\mu\text{m}$  (24). Det ble detektert at ildere infisert med influensa A (H1N1) også frigjør partikler  $<1\mu\text{m}$  med virusinnhold (24). Funn indikerer at partikler  $<1\mu\text{m}$  kan spille en rolle for effektiv smittespredning (24).

**Artikkel 8** har tittel «Estimation of the incubation period of influenza A (H1N1-2009) among imported cases: Addressing censoring using outbreak data at the origin of importation» og er skrevet av Nishiura H og Inaba H. Den ble publisert i tidsskriftet Journal of Theoretical Biology.

Artikkelen beskriver estimering av inkubasjonstid for A(H1N1) med statistisk tilnærming. Deltakere i studien er bekreftede tilfeller av svineinfluensa hos reisende fra Japan til Hawaii. Sannsynlig estimat for median inkubasjonstid varierte mellom 1,4-1,6 dager (10).

**Artikkel 9** har tittel «Estimating time to onset of swine influenza symptoms after initial novel A(H1N1) viral infection» og er skrevet av Tom BDM, van Hoek AJ, Pebody R, McMenamin J, Robertson C, Catchpole M, et al. Den ble publisert i tidsskriftet Epidemiology and Infection.

Artikkelen beskriver estimering av inkubasjonstid for influensavirus A(H1N1) 2009. Informasjon ble hentet ut fra alle laboratoriebekreftede tilfeller i England, der tidspunkt for symptomutbrudd og eksponering for viruset var kjent. Studien estimerer en gjennomsnittlig inkubasjonstid på mellom 1,6 og 1,7 dager. Separate analyser indikerer også en forskjell i

inkubasjonstid i aldersgruppene  $<15$  og  $\geq 15$ , hvor gjennomsnittlig inkubasjonstid var lengre for den eldre aldersgruppen (11).

## SARS-CoV-2

**Artikkel 10** har tittel “Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples” og er skrevet av Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon L, Wang Q. Den ble publisert i tidsskriftet The Lancet Infectious Diseases.

Artikkelen beskriver målt kvantitativ virusmengde i ulike stadier av infeksjon med SARS-CoV-2 i ulike prøver. Kvantitativ virusmengde i ulike prøver fra 82 deltakere ble målt ved RT-PCR. Funn viser at kvantitativ virusmengde var høyest 5-6 dager etter symptomdebut, og at mengden i prøver fra hals og spytt var høyest med en beregnet median på henholdsvis  $7,99 \times 10^4$  kopier/ml og  $7,25 \times 10^5$  kopier/ml (25). Virusmengde i prøver fra to av deltakerne ble målt hver dag i underkant av 14 dager. Det ble målt relativt høy kvantitativ virusmengde hos en av de to,  $1,34 \times 10^{11}$  kopier/ml i spyttprøver. Begge fikk påvist smitte med SARS-CoV-2 et døgn før symptomdebut. Funn indikerer at infiserte individer kan være smittsomme før symptomdebut (25). Fra 17 bekreftede tilfeller av SARS-CoV-2-infeksjon med tilgjengelig data, var avføringsprøvene fra 9 av pasientene, positive ved RT-PCR-analyse (25).

**Artikkel 11** har tittel “Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia” og er skrevet av Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Den ble publisert i tidsskriftet The New England Journal of Medicine.

Artikkelen beskriver de første 425 bekreftede tilfellene av Covid-19 i Wuhan fra desember til januar, og estimering av inkubasjonstid. De første tilfellene ble identifisert ut fra følgende kriterier: feber  $\geq 38^\circ\text{C}$ , radiografisk bevis på lungebetennelse, lav eller normal mengde hvite blodceller eller få lymfocytter, og ingen symptomatisk forbedring etter antimikrobiell behandling i 3-5 dager etter standard kliniske retningslinjer. Funn viser at gjennomsnittlig inkubasjonsperiode var 5,2 dager, med 95-persentilen av fordelingen på 12,5 dager (8). I de tidlige fasene doblet epidemien i størrelse hver 7,4 dag (8). Resultatene indikerer smitte mellom mennesker i nærkontakt.

**Artikkel 12** har tittel “Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020” og er skrevet av Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Den ble publisert i tidsskriftet Eurosurveillance.

Artikkelen beskriver estimering av inkubasjonstid for SARS-CoV-2. Informasjon om reisehistorie til og fra Wuhan, samt tidspunkt for symptomutbrudd, ble hentet ut fra 88 individer med bekreftet Covid-19, for å estimere inkubasjonstid for hvert enkelt tilfelle. Det ble brukt 3 ulike sannsynlighetsfordelinger til å beregne inkubasjonstid. Resultatet fra beregningene ga gjennomsnittlig inkubasjonstid på 6,4 dager, og varierte fra 2,1-11,1 dager (9).

**Artikkel 13** har tittel “Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implications of multiple shedding routes” og er skrevet av Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Den ble publisert i tidsskriftet Emerging Microbes & Infections.

Artikkelen beskriver mulige smitteveier for virusoverføring av SARS-CoV-2 fra smittede personer. Det ble tatt blodprøver og prøver fra endetarmsåpning og munn fra smittede for å undersøke mulige smitteveier for viruset. Av totalt 15 pasienter, ble viruset detektert i prøver fra munn hos 8, i prøver fra endetarmsåpning hos 4, i blodprøver hos 6 og i serumprøver hos 3 (26). To av pasientene hadde positive prøver i både munn og endetarmsåpning. Funn indikerer at pasienter kan overføre SARS-CoV-2 fra luftveier, men også ved fekal-oral smitte og gjennom kontakt med kroppsvæsker (26). Viruset kan være detektert i endetarmsprøver og blodprøver, uten at prøver tatt fra munn er positive for viruset (26).

**Artikkel 14** har tittel “SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients” og er skrevet av Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, et al. Den ble publisert i tidsskriftet The New England Journal of Medicine.

Artikkelen beskriver overvåking av kvantitativ virusmengde av SARS-CoV-2 i luftveisprøver fra et utvalg pasienter. Prøver fra 18 pasienter med påvist smitte med SARS-CoV-2, ble tatt fra nese og hals. Det ble også tatt prøver fra 14 pasienter som nylig hadde retunert fra Wuhan med påvist Covid-19. Det ble detektert viralt RNA hos pasienter kort tid etter symptomdebut (7). En av pasientene hadde ikke kliniske symptom på smitte av Covid-19, men testet positivt etter dag 7, 10 og 11 (7). Det ble målt høyere kvantitativ virusmengde rett etter symptomutbrudd, samt større virusmengde fra nese enn i hals. Den kvantitative virusmengden som ble påvist i den

asymptomatiske pasienten var lik den hos symptomatiske pasienter. Funn indikerer at asymptomatiske eller minimalt symptomatiske pasienter kan overføre virus (7).

**Artikkel 15** har tittel «Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1» og er skrevet av Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Den ble publisert i tidsskriftet The New England Journal of Medicine.

Artikkelen beskriver undersøkelse av stabiliteten til SARS-CoV-2 i aerosol og på overflater som plast, rustfritt stål, kobber og papp. Funn viser at SARS-CoV-2 er levedyktig i aerosol i 3 timer (27). Halveringstid i aerosol er estimert til 1,1-1,2 timer. På overflatene rustfritt stål og plast ble det detektert levedyktige SARS-CoV-2 i opp mot 72 timer (27). Stabiliteten på kobber og papp var lavere. Etter 4 timer på kobber og 24 timer på papp ble det ikke detektert levedyktige SARS-CoV-2 (27).

**Artikkel 16** har tittel «Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus» og er skrevet av Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, og Li F. Den ble publisert i tidsskriftet Journal of Virology.

Artikkelen beskriver reseptorbinding mellom spike-protein på SARS-CoV-2 og ACE2-reseptorer på vertsceller. Studien tar utgangspunkt i analyser som bekrefter at SARS-CoV benytter ACE2-reseptorer som blant annet finnes på humane vertsceller, og undersøker om SARS-CoV-2 benytter den samme reseptoren for å spre seg mellom mennesker. Funn viser at spike-protein på SARS-CoV-2 kan binde humane ACE2-reseptorer (18). Viruset bindes mindre effektivt enn SARS-CoV fra 2002, men binder seg derimot raskere enn SARS-CoV fra 2003 (18). Resultatene indikerer at SARS-CoV-2 kan ha utviklet nye egenskaper slik at viruset kan bindes til ulike mellomverter. Dette muliggjør binding til humane ACE2-reseptorer og derav smitte mellom mennesker (18).

## Diskusjon

Funn fra 16 artikler presentert i resultater, vil her bli diskutert i form av sammenligning av smittespredning av A(H1N1) og SARS-CoV-2.

### Virusoverføring ved kontakt- og dråpesmitte

Kontaktsmitte kan forekomme som direkte- og indirekte smitte. Studiene som har undersøkt virusoverføring av A(H1N1) og SARS-CoV-2 ved kontaktsmitte, har i hovedsak undersøkt direkte kontaktsmitte. Det vil si virusoverføring fra et infisert individ til et annet. En studie har benyttet ildmodell for å undersøke spredning av A(H1N1). Resultatene indikerer at A(H1N1) spres effektivt ved kontaktsmitte (20). En studie har undersøkt smittespredning av A(H1N1) i husstander. Funn i studien viser at 60% av tilfeller kunne spores tilbake til skole og barnehage, og indikerer at barn kan spille en nøkkelrolle i smittespredning av A(H1N1) (23). Smitte av SARS-CoV-2 mellom mennesker ble undersøkt i en studie kort tid etter utbruddet av Covid-19 i Wuhan (11). Studien bekrefter ikke kontaktsmitte, men indikerer at smittespredning skjer mellom mennesker som har vært i nærkontakt (11). Det har i ettertid av denne studien, blitt bekreftet at SARS-CoV-2 spres mellom mennesker (2). Med utgangspunkt i bekreftet smitte mellom mennesker, kan det tenkes at smittetilfeller i studien var forårsaket av kontaktsmitte. Det kan derimot ikke bekreftes ettersom studien ble gjort i en tidlig fase av utbruddet med et annet utgangspunkt.

Direkte kontaktsmitte krever fysisk kontakt mellom infisert vert og ny vert. Sammenlignet med smittespredning ved dråpesmitte, har dråpesmitte større rekkevidde enn direkte kontaktsmitte (4). Dråper kan ha en rekkevidde på under 1 meter, og kan dermed i utgangspunktet spre smitte uten fysisk kontakt (4). Det kan derfor tenkes at dråpesmitte har større betydning for smittespredning enn kontaktsmitte, og kan være avgjørende for hvordan Covid-19-pandemien utvikler seg sammenlignet med svineinfluensapandemien.

Svineinfluensapandemien i 2009-2010 var som kjent forårsaket av et influensavirus type A, som er kjent for å kunne spre seg ved dråpesmitte (4). Både under- og flere år etter pandemien har studier undersøkt smittespredning av A(H1N1) ved dråpesmitte. Funn fra en studie som benytter ildmodell, indikerer at A(H1N1) spres ved dråpesmitte (21). Inokulerte ildere og upåvirkede ildere ble satt i samme bur, men med en skillevegg som ikke tillot direkte kontakt. En annen studie som benytter ildmodell, men med ulik tilnærming, har blant annet forsøkt å

bestemme dråpestørrelse (24). Resultatene i studien viser at det i hovedsak spres viruspartikler  $>4 \mu\text{m}$ . Sammenlignet med en cut-off verdi på  $5 \mu\text{m}$  som ofte benyttes for å skille dråper fra aerosoler ved luftsmitte, kan disse partiklene regnes som dråper. Oppsummert, danner resultatene fra studiene grunnlag for at A(H1N1), som andre influensavirus type A, kan spre seg ved dråpesmitte.

Coronavirus er, i likhet med influensavirus, luftveisvirus. Det muliggjør smitte ved dråpesmitte. Studier har siden utbruddet med Covid-19 som startet i slutten av desember 2019, undersøkt mulige smitteveier for det nye coronaviruset SARS-CoV-2, men ingen av de 16 artiklene som presenteres under resultater handler konkret om smittespredning av SARS-CoV-2 ved dråpesmitte. Det kan tyde på at det fremdeles er begrenset med forskning som har undersøkt spredning ved dråpesmitte.

Oppsummert, er det på dette tidspunktet utfordrende å sammenligne spredning av A(H1N1) og SARS-CoV-2 med tanke på smitteveier på grunn av begrenset publisert forskning. Studier viser at A(H1N1) både sprer seg ved kontakt- og dråpesmitte. En annen studie indikerer at spredning av SARS-CoV-2 skjer ved kontaktsmitte. Resultatene viser at ingen av studiene om SARS-CoV-2 inneholder funn som kan bekrefte dråpesmitte.

## Virusoverføring ved luftsmitte

Aerosol er små dråper, ofte skilt fra større dråper med cut-off verdi  $<5 \mu\text{m}$  (4). Aerosoler kan holde seg svevende i luften i lang tid og på den måten smitte via luft. Hoste, nysing og snakking kan danne skyer av luftbårne partikler (3, 4). Sammenlignet med dråper ved dråpesmitte, har aerosoler enda større rekkevidde. Virusholdige aerosoler produsert av en infisert vert, kan dermed bidra til effektiv spredning av virus. Det kan tenkes å være av stor betydning for utviklingen og forløpet av en ny pandemi.

Resultatene viser funn fra flere studier som har undersøkt om A(H1N1) spres ved luftbåren smitte. Funn fra en studie viser at ildere infisert med virusholdig aerosol med influensavirus A(H1N1), hadde tendens til å selv skille ut aerosol. Studien indikerer også at A(H1N1), i tillegg til dråper  $<5 \mu\text{m}$ , frigjøres i form av svært små partikler  $<1\mu\text{m}$  (24). Det kan tenkes at slike små aerosoler kan holde seg svevende i luft lenger enn større aerosoler og dråper. Det kan ha stor betydning for smittespredning. Funn fra en annen studie som også benytter ildermodell, viser at A(H1N1) smitter like effektivt ved dråpesmitte som ved luftsmitte (21). Forskning om

luftbåren smitte av SARS-CoV-2, er mer begrenset enn forskning om luftsmitte av A(H1N1), ettersom Covid-19-pandemien er en pågående pandemi. Resultater fra vårt litteratursøk med tanke på luftbåren smitte, er begrenset til funn fra en studie som undersøker stabilitet til SARS-CoV-2 på ulike overflater og i luft. Funn fra studien viser at aerosoler med SARS-CoV-2 kan holde seg levedyktig- og svevende i luft i 3 timer. På grunnlag av funnene, konkluderer studien med at smitteoverføring gjennom luftsmitte ikke kan utelukkes (27).

Oppsummert viser resultatene at det er detektert SARS-CoV-2 og influensa A(H1N1) virus i aerosol, men at det ikke er ensbetydende med overføring av virus mellom mennesker ved luftbåren smitte. Fordi aerosoler er ørsmå partikler, er det mulig at mengden virus i aerosol er lavt sammenlignet med dråper ved dråpesmitte. Det kan derfor tenkes at virusoverføring ved luftbåren smitte er avhengig av virusmengde, men det krever mer forskning for å få dette bekreftet. Resultatene indikerer at virusoverføring ved luftsmitte kan være en mulig smittevei, men det er ikke tilstrekkelig undersøkt (21, 27).

## Indirekte virusoverføring

Indirekte virusoverføring, også kjent som indirekte kontaktsmitte, forekommer når virus overføres til individer fra overflater som er infisert med viruset (3). En studie undersøker levetiden for influensa A(H1N1) viruset på porøse og ikke-porøse overflater. A (H1N1) ble detektert på de fleste overflater etter 24 timer, men virusets levedyktighet var kortere. I studien ble det ikke gjort funn av levedyktige A(H1N1) virus etter 9 timer på noen av overflatene. Det konkluderes med at sjansen for virusoverføring er liten, men ikke utelukket (22). Resultater fra en studie som undersøker stabiliteten til SARS-CoV-2 på overflater, indikerer at viruset er levedyktig på plast og stål i opp mot 72 timer, og konkluderer med at indirekte kontaktsmitte ikke er utelukket (27). Det ser ut til at SARS-CoV-2 har lengre levetid og stabilitet på overflater, enn det influensavirus A(H1N1) har. Det kan på det grunnlaget tenkes at SARS-CoV-2 har en større sannsynlighet for å kunne overføres indirekte via kontaminerte overflater, sammenlignet med A(H1N1).

Indirekte kontaktsmitte kan være en smittevei for at virus overføres til mennesker av stor betydning dersom levetiden for virusene er lang på overflater. I og med at virusoverlevelse for SARS-CoV-2 er stor, kan det ha betydning for hvorfor smittespredning over hele verden har skjedd på så kort tid. Svineinfluensapandemien forårsaket også en rask smittespredning over



kloden, men ut fra funn fra studier ser det ut til at det må være andre faktorer enn indirekte virusoverføring som spiller en større rolle for smittespredningen.

## Virusfrigjøring og kvantitativ virusmengde

Med virusfrigjøring menes det mengde viruskopier som frigjøres fra infiserte vertsceller. Sammen med kvantitativ virusmengde er det en viktig faktor som kan være avgjørende for når en er smittsom og hvor smittsom en er.

I en studie som undersøker smitte mellom ildere av influensavirus A (H1N1), viser at virusfrigjøringen starter 1 dag etter inokulasjon (20,21). Varigheten av virusfrigjøringen ble estimert til 5 til 6 dager, samt det ble funnet en sammenheng mellom smittsomhet og høyt nivå av målt kvantitativ virusmengde (20). Den største kvantitative virusmengden ble målt 2 og 3 dager etter smitte (21). Funn fra en studie om A(H1N1) viser ingen virusfrigjøring etter 11 dager hos bekreftede tilfeller av mennesker (5). Resultatene tyder på at en er mest smittsom i den første fasen etter smitte av influensavirus A(H1N1). I en studie om SARS-CoV-2 ble det gjort funn av kvantitative virusmengder hos pasienter 1 dag før symptomutbrudd (25), og det har blitt målt høyere kvantitativ virusmengde rett etter symptomutbrudd enn ellers i forløpet (7). Det finnes også tilfeller hvor høyest kvantitativ virusmengde ble målt 5-6 dager etter symptomdebut (25). Det kan tenkes å føre til utfordringer med å fastslå når i forløpet en infisert vert er mest smittsom. Funnene kan tolkes som at sannsynligheten for smittespredning av SARS-CoV-2 er høyest i den tidlige fasen, og at varigheten av virusfrigjøring er lengre for SARS-CoV-2 enn for A(H1N1).

Virusmengde kan måles kvantitativt som antall kopier/ml i ulike typer prøvemateriale. Gjennomsnittlig målt kvantitativ virusmengde for A(H1N1) er  $1,84 \times 10^8$  kopier/ml i en studie (6). Studien måler også virusmengde for vanlig sesonginfluensa til å være  $3,28 \times 10^8$  kopier/ml, som er litt høyere enn svineinfluensaviruset (6). I en annen studie som undersøker kvantitativ virusmengde hos pasienter infisert med SARS-CoV-2, måles gjennomsnittlig kvantitativ virusmengde til  $7,99 \times 10^4$  kopier/ml i halsprøver og  $7,25 \times 10^5$  kopier/ml i spyttprøver (25). I begge studiene er RT-PCR benyttet til å måle virusmengden. Resultatene indikerer at målt virusmengde er høyere for A(H1N1) enn for SARS-CoV-2. Funn fra en annen studie indikerer at høye virusmengder assosieres med alvorlig sykdom (7). Et varierende sykdomsbilde med både mild og alvorlig sykdom ses ved både Covid-19 og svineinfluensa. Utvalg av pasienter til undersøkelsen kan være av betydning for gjennomsnittlig resultat av målt virusmengde. Det ble

blant annet målt en svært høy virusmengde hos en pasient med SARS-CoV-2. Virusmengden hos pasientene var generelt varierende i studiene som presenteres. Resultatene viser at virusmengde som kreves for å gi sykdom, både mildt og alvorlig forløp, er varierende både for SARS-CoV-2 og A(H1N1), men viser en tendens til å være lavere hos tilfeller med Covid-19. Funnene kan tolkes som at det kreves mindre virusmengde for SARS-CoV-2 for å gi sykdom, enn A(H1N1). Det kan tenkes å ha betydning for smittespredning, men det krever ytterligere forskning.

Funn fra ulike studier viser at den kvantitative virusmengden hos pasienter med Covid-19 er størst i hals- og spyttprøver (25), men også høy i neseprøver i en studie (7). Prøvene har i hovedsak blitt samlet fra nese og hals i de fleste av studiene presentert her, men i to av studiene ble SARS-CoV-2 detektert i et utvidet utvalg prøver. Funn viser at SARS-CoV-2 detekteres i endetarmsprøver, blodprøver og feces, på tross av at prøver fra munn- og hals tatt i samme periode, er negative (25, 26). Det tyder på at SARS-CoV-2 kan spres ved fekal-oral smitte (26), selv om man er erklært fri for virus ved standard testing.

Oppsummert tyder resultatene på at virusfrigjøring er størst før- og tidlig etter symptomdebut, og indikerer at infisert vert med SARS-CoV-2 kan spre smitte i en lengre periode enn ved tilfeller av svineinfluensa med A(H1N1). Funn viser også at fekal-oral smitte kan være av betydning for smittespredning av SARS-CoV-2.

## Betydning av reseptorbinding

Influenzavirus A representerer flere ulike subtyper med gener som koder for ulike typer hemagglutinin og nevrominidase (12). Nevrominidase har som kjent, reseptorødeleggende aktivitet som bidrar til effektiv virusfrigjøring etter replikasjon (12). I en studie ble det utført forsøk på ildere, hvor det Eurasiske influensavirusets nevrominidase og såkalte M-gensegmenter ble byttet ut med tilsvarende gensegment fra det Nord-Amerikanske influensaviruset. Ildere ble eksponert og smittet av viruset. Resultater viste redusert smitteoverføring. Funn indikerer at gen-segmenter med Eurasisk opprinnelse bidrar til overførbarheten til influensa A(H1N1) ved å påvirke frigjøringen av influensavirus RNA-holdige partikler i luften. Studien tyder en sammenheng med at økt nevrominidase-aktivitet korrelerer med frigjøringen av viruspartikler og gir økt viral frigjøring som gjør at viruset blir spredt mer effektivt (24).

Hos SARS-CoV-2 har det blitt kjent at virusets spike-protein binder seg til ACE2-reseptorer hos vertsceller, og at reseptorgjenkjenning til viruset er viktig for virusinfeksjon og virusoverførbarhet. Resultatene fra en studie om reseptorgjenkjenning til SARS-CoV-2 indikerer at SARS-CoV-2 har økt kapasiteten til å smitte fra menneske til menneske, men at det bindes mindre effektivt til ACE2-reseptorene sammenlignet med SARS-CoV fra 2002, og mer effektivt enn SARS-CoV fra 2003 (18). Viruset er i stand til å benytte seg av ACE2-reseptorer hos et mangfold av arter, bortsett fra mus og rotter (18). Muligheten til å bruke flere mellomverter kan ha vært en faktor for virusets evne til å overføres effektivt. Det finnes ingen måleskala for affinitet til reseptorer i studiene, og funn er basert på sammenligning med forløpervirus. Resultatene viser at begge virus har økt overførbarhet og reseptorbinding i forhold til tidligere versjoner. Betydningen av mellomverter for smittespredning av SARS-CoV-2, er ikke klar.

## Inkubasjonstid og presymptomatisk virusfrigjøring

Det som her menes med inkubasjonstid, er perioden fra infeksjon til symptomdebut. Resultatene viser at funn i studier som undersøker varighet av inkubasjonstid for A(H1N1) kan strekke seg over en dag, men ikke opptil to dager etter symptomdebut (10, 11). Sammenlignet med inkubasjonstid for influensavirus som vanligvis er 2-3 dager (12), er inkubasjonstid for A(H1N1) kortere.

Sammenlignet med resultatene for inkubasjonstid for A(H1N1), estimeres en lengre inkubasjonstid for SARS-CoV-2. Studier estimerer varighet av inkubasjonstid til 5 og 6 dager (8, 9). I en studie varierer inkubasjonstid fra 2,1-11,1 dager (9). Resultatene indikerer at inkubasjonstid for SARS-Cov-2 kan være høyere enn inkubasjonstid for coronavirus som vanligvis er 2-4 dager (12). Studiene understreker viktigheten av å bestemme inkubasjonstid for kartlegging av smitteverntiltak, men ingen av disse studiene utforsker muligheten for smittespredning ved presymptomatisk virusfrigjøring. Funn fra en studie som har undersøkt dette, viser at presymptomatisk smittespredning av A(H1N1) kan forekomme (20). En annen studie indikerer at også SARS-CoV-2 kan spres ved presymptomatisk virusfrigjøring, etter at to pasienter testet positivt for Covid-19 én dag før symptomdebut (25). Det kan tenkes at varighet av inkubasjonstid kan ha større betydning for smittespredning dersom presymptomatisk smitte er mulig, men det krever ytterligere forskning.

## Metodekritikk

Vårt litteratursøk startet 16. mars 2020. Covid-19 pandemien ble erklært en pandemi den 12. mars 2020 (2). Det vil si at forskningsartikler som vi har funnet om SARS-CoV-2 er ganske ny, og begrenset i antall. Vi har konsekvent forsøkt å bruke de nyeste artiklene tilgjengelig som forskningsgrunnlag i vår litteraturstudie, inntil litteratursøk ble avsluttet 5. mai 2020. Det har vært utfordrende å utøve kildekritikk, ettersom vi under litteratursøket har opplevd en kontinuerlig informasjonsstrøm av ny forskning om SARS-CoV-2. Litteratur er begrenset til forskningsartikler fra fagfellevurderte tidsskrift og i stor grad til primærkilder for å øke påliteligheten til resultatene i vår studie. Vi har ikke funnet forskningsartikler som undersøker smittespredning av SARS-CoV-2 på lik linje med A(H1N1). Dette på grunn av begrenset forskning om spredning av SARS-CoV, og til sammenligning i utgangpunktet et tiår med tilgjengelig forskning om A(H1N1). Litteratursøket har blitt begrenset til databasene Oria og Medline. Det er mulig at andre databaser kunne gitt flere og mer relevante søk. Søkeord som er benyttet i søkeprosessen er også avgjørende for resultatet.

Resultatene viser et varierende sykdomsforløp i forskningsartiklene presentert i resultater, med en tendens mot moderate til alvorlige tilfeller. Det kan tenkes at milde tilfeller med få- eller ingen symptomer, samt presymptomatiske tilfeller er underrepresentert i studiene på grunn av at færre personer med mildt sykdomsforløp ikke krever legetilsyn, slik at testing for Covid-19 ikke finner sted. Dette kan ha påvirket resultatet i vår litteraturstudie. I noen av studiene er det brukt ildermode. Det pekes på likheter mellom ildere og mennesker, men når alt kommer til alt er ildere og mennesker to ulike arter. Funn i disse studiene vil derfor i større eller mindre grad være overførbare til mennesker. Det kan tenkes å være en svakhet i vår litteraturstudie.

Ytre faktorer som befolkningstetthet og hygiene, samt fenomener som globalisering og reising, kan tenkes å ha hatt stor påvirkningskraft for spredning av SARS-CoV-2. Vi har ikke inkludert slike ytre faktorer som stadig er i forandring som en del av oppgaven. I resultatene har vi bevisst inkludert funn fra studier som undersøker faktorer som i liten grad påvirkes av ytre faktorer, som virusfrigjøring, kvantitativ virusmengde og inkubasjonstid.

## Betydning av funn for fagfeltet

Fra et bioingeniørfaglig ståsted kan funn i artiklene være nyttige med tanke på smittevernstiltak på arbeidsplassen. Muligheten for at SARS-CoV-2 kan overføres via aerosol, er av særlig betydning, med tanke på prøvehåndtering på mikrobiologisk laboratorium og ved

prøvehåndtering ved blodprøvetaking. Det kreves derimot mer forskning til for å bekrefte om SARS-CoV-2 er levedyktige nok og er overførbare i aerosol. Kunnskap om smittespredning kan gi grobunn for videre forskning, da behovet for å forstå smitteveier og hvordan en kan unngå smitte blir tydeligere når en ser hvilken påvirkning en stor pandemi har globalt. Kunnskap om hvordan virus kan forandre seg, kan tenkes å være nyttig for utvikling av nye metoder for å påvise slike forandringer. Grundig undersøkelse av genetiske områder som er viktig for reseptorbinding, kan tenkes å være av immunologisk betydning i forbindelse med utvikling av vaksine.

## Oppsummering

I denne oppgaven har vi undersøkt hvorfor situasjonen med Covid-19-pandemien er annerledes enn med svineinfluensapandemien med utgangspunkt i smittespredning av A(H1N1) og SARS-CoV-2.

Metoden som er brukt er litteraturstudie, hvor litteratursøk danner grunnlaget for resultatene i studien. Resultatene viser at både A(H1N1) og SARS-CoV-2 har tilegnet seg egenskaper som muliggjør binding av virus til humane celler via reseptorer.

Funn i flere studier indikerer at A(H1N1) kan ha spredt seg via flere smitteveier, som ved kontakt- dråpe og luftbåren smitte, men i hovedsak ved dråpesmitte. I perioden hvor litteratursøk ble gjort, var det enda begrenset med publisert forskning som beskriver smittespredning av SARS-CoV-2 utover våre resultater. Resultatene indikerer at spredning av SARS-CoV-2 ved kontaktsmitte, er sannsynlig. Ingen studier kan bekrefte dråpesmitte eller luftbåren smitte som smittevei for SARS-CoV-2, men det kan heller ikke utelukkes. Resultater med tanke på indirekte smitte via kontaminerte overflater indikerer at SARS-CoV-2 i større grad kan spres på denne måten, enn A(H1N1).

I tillegg til smitteveier for A(H1N1) og SARS-CoV-2 har vi undersøkt faktorer som kan påvirke smittespredning. Resultatene viser at varigheten av virusfrigjøring er noe lengre for SARS-CoV-2 enn for A(H1N1). Målt kvantitativ virusmengde varierer med varierende sykdomsbilde ved infeksjon, og er derfor utfordrende å sammenligne, men viser tendens til å være høyere i tilfeller av svineinfluensa. Funn i ulike studier viser en relativt stor forskjell på inkubasjonstid for SARS-CoV-2 og A(H1N1). Det kan ha betydning for smitte ved presymptomatisk virusfrigjøring. Ulik inkubasjonstid og presymptomatisk smitteoverføring fra personer som ikke viser tegn til sykdom kan være en viktig faktor for at situasjonen er annerledes enn ved svineinfluensa, men dette krever ytterligere forskning.

Oppsummert kreves det mer forskning om smitteveier for SARS-CoV-2, utover funn i denne litteraturstudien, for å beskrive hvordan smittespredning kan ha betydning for hvorfor situasjonen er annerledes nå, enn med svineinfluensa. Denne litteraturstudien kan likevel bidra med å sette den pågående pandemien i perspektiv gjennom sammenligning med svineinfluensapandemien, og til å kunne lære av forskjeller og likheter mellom de to virusene som har forårsaket pandemiene.

## Litteraturliste

1. Dawood FS, JAIN S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* [Elektronisk artikkel]. 2009 Jun [Hentet 2020-04-17];360(25):[2605-2615].  
Tilgjengelig fra:  
[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0903810?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori.riid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0903810?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori.riid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
2. Folkehelseinstituttet [Internett]. Fakta om covid-19-utbruddet. Oslo: Folkehelseinstituttet 2020 [Hentet 2020-04-22]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-covid-19-utbruddet/>
3. Folkehelseinstituttet [Internett]. Fakta om viruset og sjukdommen (covid-19). Oslo: Folkehelseinstituttet 2020 [Hentet 2020-04-22]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/#smitteemaate>
4. Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, Fouchier RA, Herfst S. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr Opin Virol* [Elektronisk artikkel]. 2018 Feb [Hentet 2020-04-28];28:[142-151]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625717301773?via%3Dihub>
5. De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, Quach C, Skowronski D, Flamand L, et al. Contagious Period for Pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* [Elektronisk artikkel]. 2010 Mai [Hentet 2020-03-22];16(5):[783-788]. Tilgjengelig fra:  
[https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/5/09-1894\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/5/09-1894_article)
6. To KKW, Chan KH, Li IWS, Tsang TY, Tse H, Chan JFW, et al. Viral Load in Patients Infected with Pandemic H1N1 2009 Influenza A Virus. *J Med Virol* [Elektronisk artikkel] 2009 Nov [Hentet 2020-05-05];82(1):[1-7]. Tilgjengelig fra:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.21664>
7. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* [Elektronisk artikkel] 2020 Mar [Hentet 2020-04-14];382(12):[1177-1179]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001737>
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*

- [Elektronisk artikkel]. 2020 Jan [Hentet 2020-04-15];382(13):[1199-1207].  
Tilgjengelig fra: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>
9. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. Eurosurveillance [Elektronisk artikkel]. 2020 Feb [Hentet 2020-04-15];25(5):[6 s].  
Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014672/>
10. Nishiura H og Inaba H. «Estimation of the incubation period of influenza A (H1N1-2009) among imported cases: Addressing censoring using outbreak data at the origin of importation». J Theor Biol [Elektronisk artikkel]. 2010 Des [Hentet 2020-05-05];272(1):[123-130]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519310006727>
11. Tom BDM, van Hoek AJ, Pebody R, McMenamin J, Robertson C, Catchpole M, et al. Estimating time to onset of swine influenza symptoms after initial novel A(H1N1) viral infection. Epidemiol Infect [Elektronisk artikkel]. 2020 Nov [Hentet 2020-05-05];139(9):[1418-1424]. Tilgjengelig fra:  
[https://www.jstor.org/stable/27975743?seq=1#metadata\\_info\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/27975743?seq=1#metadata_info_tab_contents)
12. Degré M, Hovig B, Rollag, H. Medisinsk mikrobiologi. 3. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2008. 803 s.
13. Centers for Disease Control and Prevention [Internett]. Influenza Type A Viruses. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention 2017 [Hentet 2020-04-25].  
Tilgjengelig fra: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/influenza-a-virus-subtypes.htm>
14. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. Annu. Rev. Virol. [Elektronisk artikkel] 2016 Sep [Hentet 2020-04-23];3:[237-261]. Tilgjengelig fra: <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
15. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature [Elektronisk artikkel] 2020 Feb [Hentet 2020-04-23];579:[270-273]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
16. Hoffman M, Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is blocked by Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell J [Elektronisk artikkel] 2020 Apr [Hentet 2020-04-23];181(2):[271-280]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>



17. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Elektronisk artikkel]. 2020 Feb [Hentet 2020-04-09];395(10224):[565-574]. Tilgjengelig fra: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext)
18. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Whuan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* [Elektronisk artikkel] 2020 Mar [Hentet 2020-04-05];94(7):[9 s]. Tilgjengelig fra: <https://jvi.asm.org/content/94/7/e00127-20>
19. Helsenorge [Internett]. Symptomer, inkubasjonstid og sykdomsforløp. Oslo: Helsedirektoratet. [Hentet 2020-04-25]. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/koronavirus/smitte-og-inkubasjonstid>
20. Roberts KL, Shelton H, Stilwell P, Barclay WS. Transmission of a 2009 H1N1 Pandemic Influenza Virus Occurs before Fever Is Detected, in the Ferret Model. *PLoS One* [Elektronisk artikkel]. 2010 Aug [Hentet 2020-04-05];7(8):[8 s].Tilgjengelig fra: [https://search.proquest.com/docview/1326450636?rfr\\_id=info%3Axri%2Fsid%3Aprimo](https://search.proquest.com/docview/1326450636?rfr_id=info%3Axri%2Fsid%3Aprimo)
21. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JMA, Herfst S, Schrauwen EJA, Bestebroer TM, et al. Pathogenesis and Transmission of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Virus in Ferrets. *Science* [Elektronisk artikkel]. 2009 Jul [Hentet 2020-04-05];325(5939):[481-483]. Tilgjengelig fra: [https://www.jstor.org/stable/20536711?seq=1#metadata\\_info\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/20536711?seq=1#metadata_info_tab_contents)
22. Greig JS, Digard P, Curran MD, Moynihan R, Wensley H, Wreghitt T, et al. Survival of Influenza A(H1N1) on Materials Found in Households: Implications for Infection Control. *PloS One* 2020 Nov [Hentet 2020-05-05];6(11):[6 s]. Tilgjengelig fra: [https://search.proquest.com/docview/1310007710?rfr\\_id=info%3Axri%2Fsid%3Aprimo](https://search.proquest.com/docview/1310007710?rfr_id=info%3Axri%2Fsid%3Aprimo)
23. Chang LY, Chen WH, Lu CY, Shao PL, Dan TY, Cheng AL, et al. Household Transmission of Pandemic (H1N1) 2009 Virus, Taiwan. *Emerg Infect Dis* [Elektronisk artikkel]. 2011 Okt [Hentet 2020-04-05];17(10):[1928-1931]. Tilgjengelig fra: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/10/10-1662\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/10/10-1662_article)
24. Lakdawala SS, Lamirande EW, Jr ALS, Wang W, Santos CP, et al. Eurasian-Origin Gene Segments Contribute to the Transmissibility, Aerosol Release, and Morphology

of the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. PLoS Pathog [Elektronisk artikkel]. 2011 Des [Hentet 2020-04-12];7(12):[14 s]. Tilgjengelig fra:

[https://search.proquest.com/docview/1289071425?rfr\\_id=info%3Axri%2Fsid%3Apmo](https://search.proquest.com/docview/1289071425?rfr_id=info%3Axri%2Fsid%3Apmo)

- 25.** Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis [Elektronisk artikkel]. 2020 Apr [Hentet 2020-03-27];20(4):[411-412]. Tilgjengelig fra:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920301134>

- 26.** Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implications of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect [Elektronisk artikkel]. 2020 Feb [Hentet 2020-04-15];9(1):[ 386-389]. Tilgjengelig fra:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1729071?scroll=top&needAccess=true>

- 27.** van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med [Elektronisk artikkel]. 2020 Apr [Hentet 2020-03-26];382(16):[1564–1567]. Tilgjengelig fra:

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>

