Hvilken evidens er der for, at ventilation og udluftning kan forebygge smitte med luftvejsvirus? Særligt fokus på børn og ansatte i dagtilbud.

Struktureret litteraturstudie om luftvejsinfektioner og smitte via luften

What evidence is there that ventilation and venting can prevent the spread of viral respiratory infection? Special focus on children and employees in day care centers.

Masterprojekt for 1-årig masteruddannelse i medicinsk mikrobiologi, med speciale i infektionskontrol og hygiejne, 15 hp.

Lene Stephansen

Institutionen för Biomedicin

Sahlgrenska Akademin

Göteborgs Universitet

Göteborg, Sverige 2023

Vejleder: Lars Andrup, cand.polyt., ph.d.

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, NFA, Danmark

Indhold

Resume 3

1. Introduktion 4

2. Baggrund 5

De primære luftvejsvirus 5

Smitte via luften 12

Smitte i daginstitutioner 13

3. Forskningsspørgsmål 14

4. Metode 14

5. Resultater 15

6. Etiske overvejelser og begrænsninger 23

7. Diskussion 23

8. Konklusion og perspektiv 25

9.Tak 25

10. Litteratur 26

Resume

Baggrund: Coronapandemien har givet os megen ny viden om forebyggelse af luftvejsinfektioner. Særligt betydningen af smitte via luften er kommet i fokus. Luftvejsinfektioner er meget hyppige i daginstitutioner både blandt børn og ansatte og medfører betragtelige udgifter for samfundet i form af vikarbudgetter, manglende produktivitet, dårligere service og personlige omkostninger. Det virker åbenlyst, at en reduktion af koncentrationen af smitsomme virus i indeluften vil medføre færre sygdomstilfælde, men er der solid evidens i litteraturen for forebyggelse via forbedret ventilation og udluftning?

Forskningsspørgsmål: Er der evidens for, at ventilation og udluftning kan reducere smitte med luftvejsvirus i daginstitutioner og sammenlignelige indeklimaer som skoler og kontormiljøer?

Metode: Der er gennemført et struktureret litteraturstudie i PubMed og Google Scholar med inklusionskriterierne: originale studier, som har fokus på om ventilations-effektivitet/kvalitet kan dokumentere en ændring i incidensen af luftvejsinfektioner i ikke *health-care* indeklimaer. Eksklusionskriterier er oversigtsstudier, modellerings-studier og studier, som kun kikker på overlevelse, identifikation og spredning af virus.

Resultater: Der blev fundet i alt 7 studier som levede op til inklusionskriterierne. Heraf 2 som havde fokus på daginstitutioner, 3 med fokus på skoler og 2 i kontormiljøer. Smitte blev målt som sygdom/sygefravær og ventilationskvalitet oftest via CO_2-koncentrationen som en proxy for smitterisiko i personers udånding.

Konklusion: Seks af de 7 studier viste en reduktion i sygefravær eller sygdom som følge af forbedret ventilation og udluftning. Alle studier var behæftet med en vis usikkerhed (bias) og der blev ikke fundet solid evidens for at forbedret luftkvalitet medfører begrænset smitte med luftvejsvirus. Der er dog omfattende indikationer på at det er tilfældet.

1. Introduktion

Corona-tiden har givet os megen ny viden, ikke blot om corona-virussen og dens varianter, men også om hvad afstand, hjemmearbejde, hygiejne, ventilation og en række andre tiltag kan betyde for forebyggelsen af luftvejsinfektioner.

Særligt den luftbårne smitte, som er svær at kontrollere, har fået stigende betydning i den videnskabelige litteratur (Tang, Tellier, & Li, 2022). Man har i mange år haft fokus på at host og nys danner n stor mængde dråber, som udskilles med stor fart. Ofte har man italesat, at de store dråber kun bliver i luften i begrænset tid og kun smitter over begrænsede afstande. Ny forskning tyder dog på, at en stor del af dråberne hurtigt vil tørre ud og skrumpe til en lille *kerne*, som kan holde sig svævende i timevis og spredes over store afstande indendørs. Dette har den store praktiske betydning, at forebyggelsestiltag måske i højere grad skal fokusere på de tiltag der forbedrer luftkvalitet når det handler om forebyggelses af respiratoriske virus.

Infektioner i luftvejene er den hyppigste årsag til hospitalsindlæggelser for både mænd og kvinder i Danmark (Sundhedsstyrelsen, 2015). Smitte fra en person til en anden er årsagen til mellem 50 og 60% af sygefraværet under 14 dage i Danmark (MedHelp, 2019) og underbygges af internationale studier (Middeldorp, Loef, van der Beek, van Baarle, & Proper, 2020). Infektioner i luftvejene medfører betragtelige udgifter for samfundet i form af vikarbudgetter, manglende produktivitet, dårligere service og personlige omkostninger.

En omfattende rapport fra Göteborgs Universitet (Löndahl, Alsved, Thuresson, & Fraenkel, 2021) skriver: ”*Det er blevet klart for alle under covid-19, at spredningen af luftvejsvirus har kostet samfundet enorme ressourcer, men sygdomsfremkaldende virus har været menneskelige ledsagere gennem historien, og nye varianter med særlig høj smitteevne eller dødelighed dukker konstant op. Risikoen er steget med befolkningstilvækst og globalisering. Samtidig er vores evne til at beskytte os selv også forbedret gennem øget viden og fremskridt inden for medicin og teknologi. Jo bedre vi forstår smittevejene, jo større er vores muligheder for at begrænse smitte.*”

Hypotese: *Hvis luftvejssmitte er den dominerende smittevej for respiratoriske virus vil ventilation, udluftning og øvrige tiltag, der nedbringer koncentrationen af virus (aerosoler) i luften, mindske smitterisikoen.* Derfor er denne opgaves forskningsspørgsmål: **Hvilken evidens er der for, at ventilation og udluftning kan reducere smittespredning i daginstitutioner?**

I det efterfølgende afsnit, vil de vigtigste luftvejsvirus blive gennemgået og deres potentiale for smitte via luften blive vurderet.

2. Baggrund

Virus kan være årsag til en lang række sygdomme, hvor smitte i dagligdagen - hjemmet, på arbejdspladsen, i skolen eller daginstitutionen - har stor betydning. Lige fra almindelige forkølelser, over COVID-19 og influenza til forskellige former for mave-tarm-infektioner og alvorlige sygdomme som hepatitis, livmoderhalskræft (HPV) og AIDS (HIV). Fælles for dem er, at de smitter fra person til person, nogle gange som små dråber, der bliver hængende i luften og indåndes, andre gange via overflader, hænder og direkte kontakt. Nogle virus kræver kontakt via blod eller sekreter for at kunne overføre smitte. Virus er generelt meget forskellige, hvor nogle er mere beskyttet mod udtørring og UV-lys, men til gengæld følsomme for forskellige former for desinfektionsmidler; nogle er forholdsvis stabile genetisk set og andre muterer ofte og giver anledning til nye varianter, som kan *snyde* vores immunsystem til at tro, at det er nye virus. Ligeledes er der stor forskel på de sygdomme, som virus medfører og den mulige smitte, som de inficerede udsætter omgivelserne for. Frigives smitsomme viruspartikler i store mængder blot ved samtale og nærhed, eller sker det primært via overflader, fæces eller blod? Hvor længe er viruspartiklerne smitsomme og hvilke forebyggelsestiltag er mest effektive? Ved nogle luftvejsinfektioner stopper smitten efter få dage med symptomer, hvorimod fx visse diarrévirus kan udskilles op til 3 uger efter at sygdommen er overstået.

Flere typer virus kan forårsage infektioner i luftvejene, der er dog forskel på hvilke dele af luftvejene de rammer afhængig af deres tropisme. Nogle er primært infektioner i de øvre luftveje (næsehule, svælget og strubehoved), og nogle er mere tilbøjelige til de nedre luftveje (luftrøret, bronkierne og lungerne). Andre igen er målrettet receptorer, der befinder sig både i de øvre og nedre luftveje. Smittevejen, dosis og individuelle karakteristika hos modtageren påvirker typen og forløbet af infektionen.

De primære luftvejsvirus

For at kunne forebygge målrettet, er et kendskab til de vigtigste virus og deres smitteveje nødvendig. I en stor undersøgelse fra Skotland, der analyserede 44.230.230 episoder af luftvejssygdomme i løbet af 2005 til 2013, blev det fundet, at fem virus var hovedansvarlige for ≈95 % af luftvejsinfektioner: rhinovirus (RV), influenzavirus (IV), respiratorisk syncytial virus (RSV), adenovirus (AdV) og coronavirus (CoV) (Nickbakhsh et al., 2016). Tilsvarende er det beskrevet i et prospektivt kohortestudie af 119 børn i 115 børneår (gennemsnitsalder 10 måneder), der blev passet i dagtilbud i USA, at de væsentligste virus var RSV, RV og AdV. Disse tre virus tegnede sig for 67% af enkeltvirusinfektioner (Fairchok et al., 2010). Nedenfor følger en kort beskrivelse af disse virus.

Rhinovirus (RV). RV er den primære årsag til forkølelse og den hyppigste årsag til forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom og astma og genererer flere lægekonsultationer årligt end nogen anden viral eller bakteriel kilde til luftvejssygdomme (Bizot et al., 2021). Som følge heraf er RV forbundet med en betydelig byrde med hensyn til lægebesøg samt arbejde og skolefravær. Symptomerne omfatter nasal tilstopning, ondt i halsen, let feber, hovedpine samt nys og host. RV kan endvidere være årsag til mellemørebetændelse, bihulebetændelse og nedre luftvejssygdom (Heikkinen & Jarvinen, 2003). Hyppige RV-infektioner i de første leveår kan føre til udvikling af kroniske luftvejssygdomme som astma (Rubner et al., 2017).

RV tilhører *Enterovirus*-slægten af familien *Picornavirida*. Der er mere end 160 kendte genotyper af RV. Virussen er lille (≈30 nm) enkeltstrenget RNA uden en lipidkappe (ikke kappebærende). RV binder primært til den intercellulære adhæsionsmolekyle-receptor 1 (ICAM-1) på epitelcellerne i luftvejene (Griggs et al., 2017). Der ses raske smittebærere hos op mod 50% og den nødvendige smittedosis for, at en person bliver smittet ses helt ned til en viruspartikel. Immunresponsen aftager gradvist efter ca. 18 måndeder. Smitten sker via direkte og indirekte kontakt samt dråbesmitte, herunder aerosoler (Andrup, Krogfelt, Hansen, & Madsen, 2022). I modsætning til andre respiratoriske vira som fx IV har RV ikke den store celleødelæggende effekt på epitelcellerne i de øvre luftveje, det er primært det inflammatoriske respons, der er ansvarlig for symptomerne (Triantafilou et al., 2011). RV cirkulerer hele året, ofte med højeste forekomst i løbet af efteråret og foråret. En prospektiv undersøgelse af børn i dagtilbud i USA, fandt intet sæsonbestemt mønster for fund af RV blandt børn med luftvejsinfektioner (Fairchok et al., 2010). En interessant observation hos børn i Brasilien var, at efter perioden med nedlukning og social afstand som reaktion på COVID-19 var forekomsten af de fleste respiratoriske virale patogener usædvanligt lav, men RV forblev den hyppigst forekommende virus, der cirkulerede sammen med SARS-CoV-2 (Varela et al., 2022).

Respiratorisk syncytial virus (RSV). RSV er den mest almindelige enkeltstående årsag til respiratorisk indlæggelse af spædbørn og er den næststørste årsag til dødelighed på verdensplan forårsaget af nedre luftvejsinfektion (Coultas, Smyth, & Openshaw, 2019; Li et al., 2021). Derudover er RSV anerkendt som en af de mest almindelige årsager til akutte luftvejsinfektioner hos voksne (Nam & Ison, 2019). RSV er meget smitsom, og stort set alle børn på verdensplan vil have symptomer på RSV infektion inden for de første to leveår (Greenough, 2002). Smitsomheden er størst blandt børn, men da immuniteten aftager senere i livet, ses også reinfektion blandt den ældre del af befolkningen. Flere undersøgelser har identificeret en betydelig økonomisk byrde for sundhedsvæsenet og samfundet som helhed på baggrund af RSV-sygdom (Zhang et al., 2020). RSV er en mellemstor (120-300 nm diameter) kappebærende enkeltstrenget RNA virus. RSV blev først isoleret i 1955, fra

syge chimpanser. RSV tilhører familien *Pneumoviridae* og slægten *Orthopneumovirus*. RSV-isolater er opdelt i to antigen-grupper, A og B, som yderligere er opdelt i 13 RSV A-genotyper og 20 RSV B-genotyper (Chatterjee, Mavunda, & Krilov, 2021). Ligesom RV forårsager RSV ikke celleødelæggelse, og det er primært det inflammatoriske respons, der er ansvarlig for celleskader i luftvejene, særligt bronkier og bronkioler. Inkubationsperioden for RSV-infektion er 2 til 8 dage. Den traditionelle opfattelse af transmission er, at RSV effektivt overføres af store nasopharyngeal sekretion aerosoler (dråber) fra inficerede mennesker. Transmission menes at forekomme, når disse dråber kommer ind via slimhinderne i øjnene eller næsen - efter tæt kontakt eller ved selvpodning ved berøring via forurenede hænder. Virussen kan forblive stabil i flere timer på hårde overflader. I de senere år er spredningen af infektion ved indånding af mindre aerosoler indeholdende RSV imidlertid i stigende grad blevet anerkendt som en betydelig transmissionsvej. Under COVID-19-pandemien er der rapporteret et dramatisk fald i RSV-infektioner (op til 70-90%) over hele kloden, direkte relateret til implementeringen af smittebegrænsende foranstaltninger (ansigtsmasker, håndhygiejne og social afstand).

Influenzavirus (IV). Globale pandemier, der er forårsaget af IV-varianter, som de fleste mennesker mangler immunitet over for, forekommer sporadisk. Influenzaen i 1918 er blevet kaldt "moderen til alle pandemier" (Taubenberger & Morens, 2006). H1N1-influenzaen (den spanske syge) i 1918 dræbte anslået 50-80 millioner mennesker verden over under tre store bølger i foråret og efteråret 1918 og om vinteren/foråret 1919. Siden den spanske syge har vi haft tre store influenzapandemier forårsaget af fremkomne undertyper (Tabel 1).

Tabel 1. Influenzapandemier

Pandemi	**År**	**Influenza type**	**Dødelighed**
Spansk influenza	1918-1920	H1N1	50-80 millioner dødsfald (Taubenberger & Morens, 2006)
Asiatisk influenza	1957-1959	H2N2	0,7-1,5 millioner dødsfald (Viboud et al., 2016)
Hong Kong influenza	1968-1969	H3N2	0,5-2 millioner dødsfald (Saunders-Hastings & Krewski, 2016)
Svineinfluenza (H1N1pdm09)	2009	H1N1	0,1-0,2 millioner dødsfald (Simonsen et al., 2013)

Epidemier resulterer i mere lokale stigninger i infektionsforekomsten og er drevet af sæsoninfluenzastammer, mens pandemier er epidemier, der spredes globalt. Den fortsatte byrde af sæsoninfluenza er massiv. En nylig undersøgelse anslog, at den globale gennemsnitlige årlige influenza-associerede respiratoriske overdødelighed varierede fra 0,1 til 6,4 pr. 100.000 individer for personer yngre end 65 år, 2,9-44,0 pr. 100.000 individer hos dem mellem 65 og 74 år og 17,9-224,5 pr. 100.000 individer for dem over 75 år (Iuliano et al., 2018). Influenza er en akut luftvejssygdom præget af pludselig begyndende høj feber, hoste, hovedpine, utilpashed og inflammation i de øvre luftveje. Inkubationstiden er typisk 1-2 dage. Mennesker i alle aldre rammes, men forekomsten er størst hos børn; sygdommens sværhedsgrad er størst hos spædbørn, ældre og personer med underliggende sygdomme. Influenzavirus tilhører familien *Orthomyxoviridae*, og både influenza A- og B-virus er årsager til betydelig sygelighed og dødelighed hos mennesker. Influenzavirus er kappebærende virus, der indeholder otte negativt strengede RNA-segmenter, der koder for 9 strukturelle og 2 ikke-strukturelle proteiner (influenza A-virus) eller 10 strukturelt og 1 ikke-strukturelt protein (influenza B-virus). Virussen har to mekanismer til antigen forandring: antigen *drift* og antigen *skift*. Antigen ***drift*** er den proces, hvorved mindre ændringer indføres i virale epitoper gennem punktmutationer, der fører til årlige epidemier af sæsoninfluenza. Antigen **skift** er en konsekvens af den segmenterede organisering af influenzavirusgenomet. I stedet for de gradvise ændringer, der ses med antigen *drift*, resulterer antigen *skift* i en fuldstændig ændring af RNA-segmenter. Infektionsforbyggende anbefalinger for influenza antager, at den primære transmission sker under symptomatisk infektion, overvejende via store dråber spredt på kort afstand (1-2m) (Brankston, Gitterman, Hirji, Lemieux, & Gardam, 2007). Personlige beskyttelsesforanstaltninger såsom håndhygiejne og åndedrætsværn anbefales ofte i influenzaepidemier og pandemier, selvom der er begrænset dokumentation for deres effektivitet (Xiao et al., 2020). Evidens til støtte for transmission via små aerosoler er vokset i de senere år (Tellier, 2022). Et reelt eksempel på luftbåren smitte af influenzavirus (H3N2) er beskrevet i 1979, da et fly med 54 personer om bord blev forsinket på jorden i tre timer med et ikke fungerende ventilationssystem. Inden for 72 timer blev 38 (≈70%) af passagererne syge (Moser et al., 1979). Derfor er den mest sandsynlige smittemekanisme, at både kontakt via hænder og den luftbårne smitte er mulig. Sygdommen kan initieres via både aerosol og intranasal podning. Imidlertid fører intranasal podning til ca. 20 gange lavere effektivitet, end når virussen overføres i en inhaler bar aerosol (Teunis, Brienen, & Kretzschmar, 2010). I en stor undersøgelse, der omfattede ti års overvågning i Centraleuropa, viste det sig, at influenzavirus udviste det højeste grad af sæsonudsving. Det betyder, at den viser en *vintertop* med meget højere forekomst i januar, februar og marts (Horemheb-Rubio et al., 2022).

Coronavirus (CoV). CoV er kendt for at være allestedsnærværende virus på den nordlige halvkugle og anerkendt som patogen hos både mennesker og dyr og blev oprindeligt opdaget hos mennesker under undersøgelser, der evaluerede forkølelse i 1960'erne. Før COVID-19 pandemien med varianten *severe acute respiratory syndrome* coronavirus-2 (SARS-CoV-2), har human CoV, såsom HCoV-229E og HCoV-OC43, været kendt for at cirkulere i befolkningen sammen med de nyere identificerede HCoV-NL63 og HCoV-HKU1. Disse *ikke-alvorlige* stammer forårsager sæsonbestemte og normalt milde øvre luftvejsinfektioner forbundet med symptomer på forkølelse. I stærk kontrast er *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV), *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV) og nu SARS-CoV-2, der er opstået i den menneskelige befolkning i løbet af de sidste 20 år, som er mere patogene med risiko for alvorlig lungebetændelse og dødelig udgang (se Tabel 2 for oversigt). Flere store overvågningsundersøgelser af børn og voksne med det formål at evaluere forekomsten af respiratoriske virus, viser, at CoV-infektioner er den fjerde eller sjette mest almindelige virus (Nickbakhsh et al., 2016; Taylor et al., 2017). SARS-CoV-2 er rettet mod både øvre og nedre luftveje, og overføres effektivt fra menneske til menneske, selv før symptomdebut (Wolfel et al., 2020). De genetiske forudsætninger, der har gjort denne variant og dens mutationer til en så vellykket pandemisk respiratorisk virus, bliver stadig belyst.

Tabel 2. Primære humane coronavarianter

Virusstamme (slægt)	**Oprindelse (år)**	**Smittevej**	**Anslået dødelighed**
SARS-CoV-2	Kina (2019)	luftbåren	0.5-2%
MERS-CoV	Mellemøsten (2012)	?	34-36%
SARS-CoV	Kina (2003)	luftbåren	9%
HCoV-HKU1	Sæsonomløb (2004/5)	?	Normalt mildt forløb
HCoV-NL63	Sæsonomløb (2004/5)	?	Normalt mildt forløb
HCoV-OC43	Sæsonbestemt cirkulation	?	Normalt mildt forløb
HCoV-229E	Sæsonbestemt cirkulation	?	Normalt mildt forløb

Coronavirus tilhører familien *Coronaviridae* og er et enkeltstrenget RNA virus med kappe hvorpå der er koblet *spike*-proteiner. Genomet er blandt de største identificerede virale RNA-genomer med en omtrentlig længde på 30 kilobaser (Fehr & Perlman, 2015). Human coronavirus er zoonotiske patogener og findes i mange dyrearter. Spikeproteinet binder sig til receptorer i øvre og nedre luftveje samt i tyndtarm, nyrer, hjerte og endotelceller. Det antages, at overførsel af de ikke-pandemiske stammer sker via en kombination af aerosol og direkte/indirekte kontakt. HCoV-OC43 og -

229E ser ud til primært at blive overført i løbet af de første par dage af sygdommen, når symptomer og viral belastning i luftvejene er højest. Inkubationsperioden for HCoV-229E var 2 til 5 dage (median, 3 dage) hos voksne i eksponeringsforsøg (Ogimi et al., 2020).

I 2003 fandt et stort udbrud af SARS-CoV-1 sted i *Amoy Gardens*, et boligkompleks med 19 bygninger i Hong Kong. I alt blev der registreret 331 tilfælde, og det blev konkluderet, at luftbåren spredning var den mest sandsynlige forklaring. Indekspatienten udskilte tilsyneladende virussen gennem afføring, der blev spredt i luften via vvs- og ventilationssystemet (McKinney, Gong, & Lewis, 2006). Yderligere tilfælde blev identificeret i beboelsesejendomme nær *Amoy Gardens*, og virussen kan have spredt sig over 200 meter (Yu, Qiu, Tse, & Wong, 2014). I et andet tilfælde inficerede en person, klædt ud som julemand, 127 mennesker på et plejehjem i Belgien med COVID-19, og forfatterne konkluderer, at luftbåren transmission var den mest plausible forklaring (Vuylsteke et al., 2022). Et nylig systematisk review konkluderede, at risikoen for overførsel af SARS-CoV-2 via overflader er lav (Onakpoya et al., 2021).

CoV-infektion med de ikke-alvorlige varianter kan forekomme når som helst på året med endnu uforudsigelige år-til-år mønstre. Alle fire arter kan cirkulere årligt og endda samtidigt. De højeste infektionsrater ses i vinter- og forårsmånederne i tempererede klimaer (Greenberg, 2016).

Adenovirus (AdV). Humane AdV kan forårsage adskillige symptomatiske og asymptomatiske infektioner, der påvirker luftveje, øjne og mave-tarmkanalen. Da AdV er i stand til at inficere en lang række væv, kan de udskilles i stort antal i forskellige kropsvæsker under den akutte sygdom, herunder fæces, orale sekreter og sekreter fra luftvejene. Globalt tilskrives 5-10% af luftvejsinfektioner hos børnepatienter AdV (Ghebremedhin, 2014; Taylor et al., 2017). Inkubationsperioden er afhængig af serotype, dosis og transmissionsvej og kan variere fra 2 dage til 2 uger. Epidemiologiske data genereret i løbet af de sidste 6 årtier tyder på, at mere end 90% af alle mennesker er blevet inficeret af flere AdV-typer i den tidlige barndom (Kremer, 2021). Adenovirale infektioner er kendt for at udgøre en stor trussel hos immunkomsuprimerede patienter (Lion, 2019). AdV blev først isoleret af Rowe og kolleger i 1953, mens de studerede væksten af poliovirus i adenoidt væv. AdV er medlem af slægten *Mastadenovirus* i familien *Adenoviridae*. AdV er ikke kappebærende og indeholder et lineært dobbeltstrenget DNA-genom (26-46 kb). Viruspartiklerne varierer i størrelse fra 65 til 80 nm i diameter (Ison & Hayden, 2016). Der er beskrevet omkring 100 AdV-typer, der inficerer mennesker (Kremer, 2021), grupperet i syv arter (AdV-A til -G). Vævsspecificitet af virussen bestemmer infektionens kliniske manifestationer. AdV kan inficere øjet (art B, D og E), de øvre og nedre luftveje (art B, C og E) og mave-tarm-kanalen (art A, F og G) (Ghebremedhin, 2014). Adenovirus spredes primært ad luftvejene gennem person-til-person-kontakt, kontaktflader og lejlighedsvis af

luftbårne aerosoler, men kan også spredes ved fækal-oral vej gennem indtagelse af forurenet mad eller vand. AdV er blevet påvist i luften på hospitalers pædiatriske afdelinger og ca. 18% af luftprøverne fra den pædiatriske skadestue viste sig at indeholde adenovirus (Wan et al., 2012). Allerede i 1969 blev det påvist, at nogle få partikler af adenovirus type 4 kan forårsage sygdom hos mennesker, når de administreres som små aerosoler, mens nasal podning af frivillige med flere serotyper af adenovirus sjældent resulterede i sygdom (Couch, Knight, Douglas, Black, & Hamory, 1969). AdV har kun mindre sæsonvariation dog med maksimal forekomst i slutningen af vinteren, foråret og forsommeren (Passioti, Maggina, Megremis, & Papadopoulos, 2014).

I Tabel 3 er samlet en oversigt over de vigtigste luftvejsvirus.

Tabel 3. Vigtigste respiratoriske virus

	Rhinovirus	**RS-virus**	**Influenza-virus**	**Coronavirus**	**Adenovirus**
Størrelse af virus	≈ 30 nm	120-300 nm	80-300 nm	≈ 120 nm	65-80 nm
Genom:	+RNA (7 kb)	-RNA (15-16 kb)	-RNA (segmenteret)	+RNA (30 kb)	DNA (26-46 kb)
Lipidkappe:	Nej	Ja	Ja	Ja	Nej
Sæsonudsving:	Hele året, men topper om efteråret	Primært fra december til februar	Vinter, men topper januar til februar	Primært fra december til februar	Hele året, men topper slut vinter og forår.
Transmission via aerosoler:	Ja – dokumenteret	Ja – dokumenteret	Ja – dokumenteret	Ja – dokumenteret	Ja – dokumenteret
Transmission via hænder:	Sandsynligvis i nogle situationer	Sandsynligvis	Sandsynligvis	Sandsynligvis i nogle situationer	Sandsynligvis
Transmission via overflader	Ikke sandsynligt	Ikke sandsynligt	Ikke sandsynligt	Ikke sandsynligt	?

Smitte via luften

Alle forebyggende foranstaltninger har til formål at reducere overførslen af sygdomsfremkaldende virus. Dette kan gøres ved at etablere fysiske barrierer, ved at øge afstanden mellem smittekilde og modtager eller ved at fjerne eller inaktivere infektiøse virus. Derfor er indsigt i de forskellige virus' smitteveje under forskellige forhold afgørende for effektive forebyggelsestiltag. Overførsel af virus fra en inficeret person til en modtager sker primært via følgende veje:

- Indirekte overførsel via fysisk kontakt med dråber aflejret på overflader og efterfølgende overførsel til modtagerens luftvejsslimhinder primært via hænder eller overflader.
- Luftbåren via store (>100 µm) aerosoler (dråber) fra en inficeret persons mund til modtagerens mund, næse eller øjne. Disse store aerosoler følger ballistiske baner (styret af tyngdekraften) og falder til jorden/overflader inden for få sekunder. Normalt transporteres de ikke længere end 1-2 m.
- Indånding af små aerosoler dannet og frigivet under vejrtrækning, tale/sang, hoste og nys. De mindre aerosoler kan forblive svævende i luften i minutter til timer og kan transporteres over lange afstande via lokale luftstrømme.

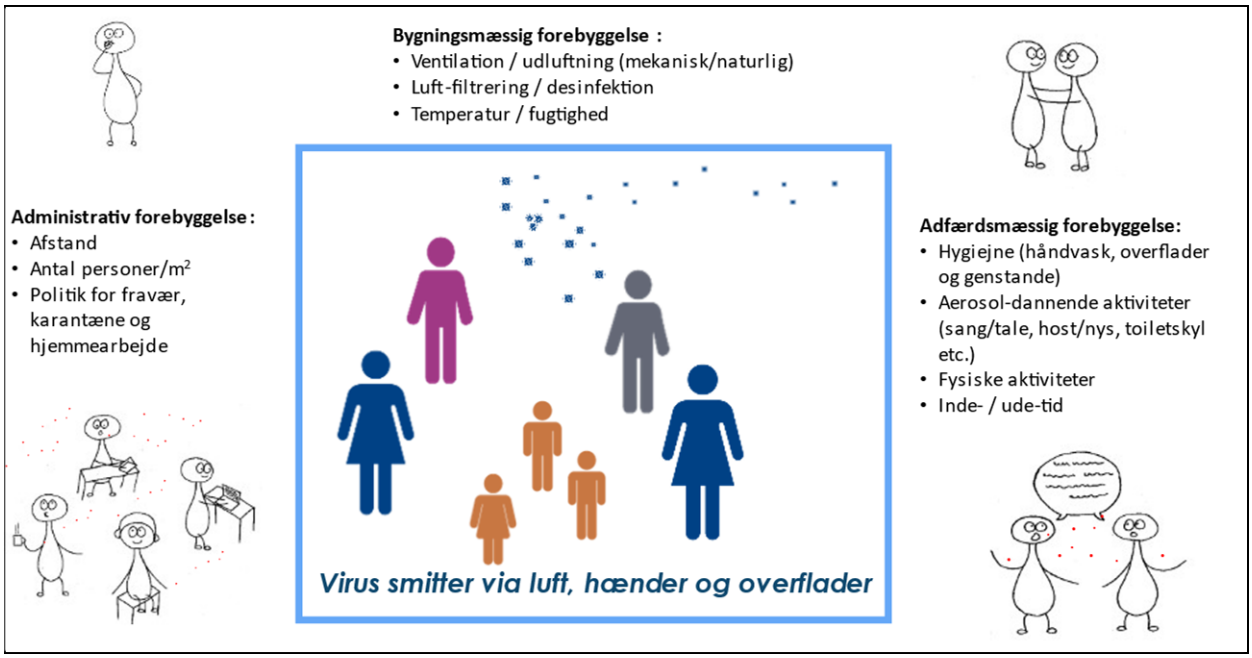
Man har i mange år haft fokus på at host og nys danner en stor mængde dråber, som udskilles med stor fart. Ofte har man italesat, at de store dråber kun bliver i luften i begrænset tid og kun smitter over begrænsede afstande. Ny forskning tyder dog på, at en stor del af de store dråber hurtigt vil tørre ud og skrumpe til en lille *kerne*, som kan holde sig svævende i timevis og spredes over store afstande indendørs (Stadnytskyi, Anfinrud, & Bax, 2021). Her har temperatur og luftfugtighed stor betydning, og der er flere videnskabelige artikler, der har påvist stor øget smitterisiko ved lav luftfugtighed (relativ luftfugtighed under 40%) (Rezaei & Netz, 2021). Endvidere er der omfattende litteratur, som viser, at sang, tale og ganske almindelig vejtrækning resulterer i udskillelse af et stort antal meget små dråber, som kan indeholde smitsomme virus (Zheng et al., 2022). Smitten ved de meget omtalte superspreder-begivenheder, hvor personer ved enkelte lejligheder smitter mange personer, har været via luften. Både ved den nye coronavirus og ved den første SARS-epidemi i 2003 (Bazant & Bush, 2021; Yu et al., 2004). Derfor er ventilation og udluftning af stor betydning for smitteforholdene indendørs. Virus er følsom overfor UV-lys, hvilket er en del af forklaringen på, at virus smitter langt mere indendørs end udendørs (Bulfone, Malekinejad, Rutherford, & Razani, 2021).

Smitte i daginstitutioner

Smitte fra en person til en anden er årsagen til mellem 50 og 60% af sygefraværet under 14 dage i Danmark (MedHelp, 2019) og underbygges af internationale studier (Middeldorp et al., 2020; Myatt et al., 2002). Voksne oplever i gennemsnit mellem 2-4 årlige infektioner i luftvejene og børn mellem 4 og 8 (Monto, Fendrick, & Sarnes, 2001) – særligt børn i daginstitutioner oplever mange infektioner i den første tid (Schuez-Havupalo, Toivonen, Karppinen, Kaljonen, & Peltola, 2017). Infektioner i luftvejene medfører betragtelige udgifter for samfundet i form af vikarbudgetter, manglende produktivitet, dårligere service og personlige omkostninger.

I daginstitutioner er der naturligvis begrænsninger for, hvilke tiltag der kan indføres. Der skal være voksne i nærheden af børnene, og institutionen skal være indrettet med fællesrum, spise- og toiletfaciliteter. Derudover vil masker og andre personlige værnemidler ofte være uønskede. Daginstitutioner vil have et begrænset budget, og infektionsreducerende tiltag skal ofte argumenteres i en økonomisk omkostningseffektiv sammenhæng.

Alle relevante forebyggende foranstaltninger har til formål at reducere overførslen af sygdomsfremkaldende virus. Dette kan gøres ved at etablere fysiske barrierer, ved at øge afstanden mellem smittekilde og modtager eller ved at fjerne eller inaktivere infektiøse virus. Man kan opdele de forskellige relevante virkemidler for daginstitutioner i følgende områder (Figur 1):



Figur 1. *Smittebegrænsende tiltag i daginstitutioner (tegning af Caroline Andrup).*

Særligt tiltag der går mod at reducere koncentrationen af smitsomme virus i luften har potentialet til at kunne reducere forekomsten af luftvejsinfektioner i daginstitutioner. Ventilation og udluftning

kan indrettes uden at involvere børn og ansatte i dagligdagen, men skal indtænkes i etablering af bygninger og kræver investeringer. Når mennesker trækker vejret udskiller vi gassen CO_2 - eventuelt sammen med smitsomme virus i de små luftbårne dråber (aerosoler). Ved at måle koncentrationen af CO_2 i indeklimaet får man et mål for luftkvaliteten, som både afspejler antallet af mennesker og ventilationens effektivitet. Altså et mål for en potentiel smitterisiko. Denne metode er forfinet og valideret her i corona-tiden (Bauer et al., 2022).

3. Forskningsspørgsmål

På baggrund af ovenstående, er der i dette projekt formuleret et forskningsspøgsmål: **Hvilken evidens er der for, at ventilation og udluftning kan reducere smitte med luftvejsvirus i daginstitutioner?** Hvis litteratursøgningen viser, at der ikke er tilstrækkelige studier med fokus på daginstitutioner kan forskningsspørgsmålet udvides til at omfatte sammenlignelige indeklimaer som skoler og kontormiljøer.

4. Metode

Der er gennemført et struktureret litteraturstudie med fokus på betydningen af ventilation og udluftning for forebyggelse/reduktion af luftvejsinfektioner i ikke-*health care* omgivelser. Der er særlig søgt på studier i daginstitutioner. Der er søgt efter originale studier på engelsk eller dansk uden tidsbegrænsning.

Der er søgt i PubMed med søgestrengen: *("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory infections"[All Fields]) AND ("day-care"[All Fields] OR "day-care"[All Fields] OR ("kindergarten"[All Fields] OR "kindergarteners"[All Fields] OR "kindergartens"[All Fields])) AND ventilation*

Yderligere er der anvendt den noget bredere søgning: *ventilation[ti] AND respiratory[tiab] AND infection*[tiab] AND (transmission OR spread OR association) NOT (Review[Publication Type] OR systematic[sb]) NOT pulmonary*

Endvidere blev der søgt i Google Scholar med krav om tilstedeværelse af alle ordene: *ventilation respiratory infection transmission* i artiklen, men ikke ordet: *pulmonary*. Artikler med *ventilation* og *pulmonary* viste sig at omhandle kunstig respiration i sygdomsbehandling.

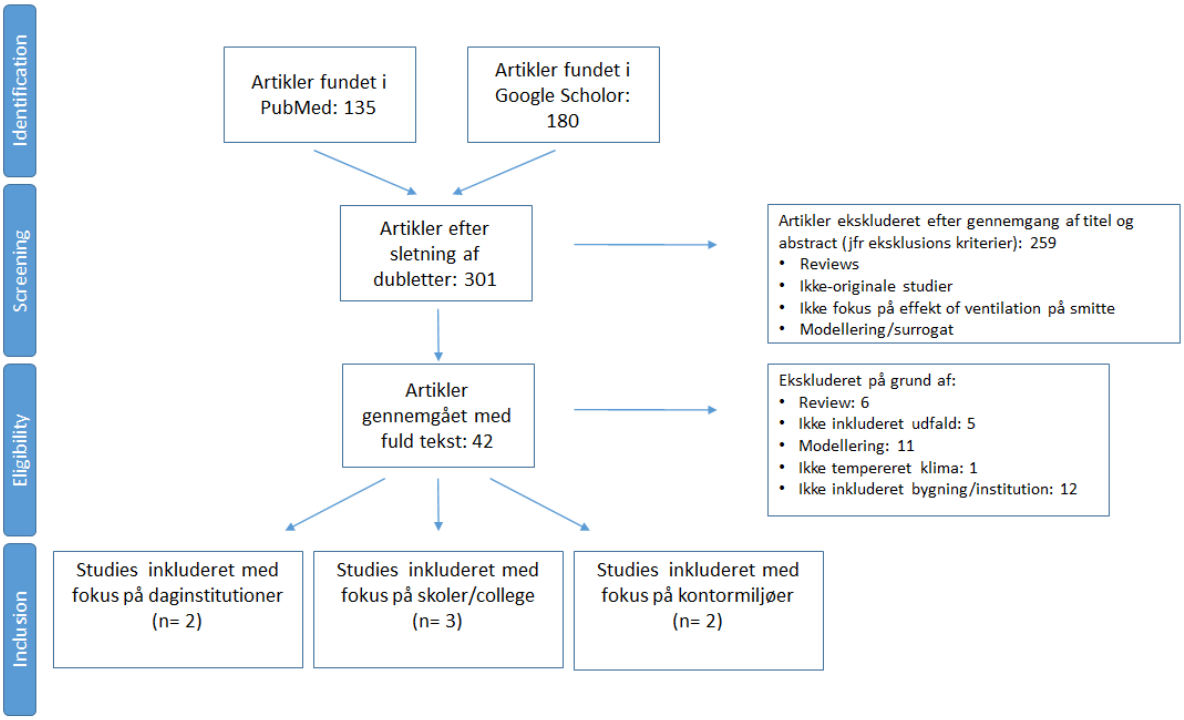
Inklusionskriterierne er originale studier, som har fokus på om ventilations-effektivitet/kvalitet kan dokumentere en ændring i incidensen af luftvejsinfektioner i ikke *health-care* indeklimaer. Hvis der eksisterer studier i daginstitutioner, børnehaver eller vuggestuer vil de blive foretrukket.

Eksklusionskriterier er oversigtsstudier (reviews og systematiske reviews), modellerings-studier (computer modeller eller fx surrogater for virus eller sygdom), studier, som kun kikker på overlevelse, identifikation og spredning af virus. Desuden vil studier som omfatter personer, hvor der ikke er angivet, at der er opnået etisk godkendelse blive fravalgt.

Potentielle artikler gennemgås efter titel og abstract, og hvis det var relevant, blev den fulde tekst vurderet. De inkluderede studier gennemgås i detaljer og bias og confounders vil blive vurderet efter NIH's checklister for de respektive typer af studier: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools

5. Resultater

Søgning. Ved de beskrevne søgninger i PubMed og Google Scholar blev der fundet 315 artikler. Efter ekskludering af dubletter og åbenlyse irrelevante hits var der 301 tilbage. Efter gennemgang af titler og abstracts blev 259 ekskluderet jævnfør de beskrevne eksklusionskriterier og tilbage var 42 mulige relevante studier. Se venligst **Figur 2** for overblik over litteraturudvælgelsen. De tilbageværende 42 studer blev læst i fuld tekst og 35 blev ekskluderet da de alligevel viste sig at være reviews (fx (Burridge et al., 2021; Jendrossek et al., 2023), modelstudier (fx (Li, Cheng, & Jia, 2022; Melikov, Ai, & Markov, 2020) eller ikke at have en klar beskrivelse for udfald og bestemmelse af ventilationskvalitet (Myatt et al., 2004; Schuez-Havupalo et al., 2017). De endelige 7 inkluderede studier omfatter kun 2 med fokus på daginstitutioner, derfor blev der udvalgt yderligere 5 studier med fokus på sammenlignelige miljøer som skoler og kontorer.



Figur 2. *Flow diagram for udvælgelse af inkluderede studier*

De 7 studier er beskrevet summarisk i **Tabel 4**. Heraf fremgår det, at alle studier har sygefravær som udfald, men at bestemmelsen af ventilationskvaliteten og de fysiske rammer varierer. Derfor blev forskningsspørgsmålet præciseret til at adressere henholdsvis daginstitutioner, skoler og kontormiljøer: *Hvilken evidens er der for, at ventilation og udluftning kan reducere smittespredning med luftvejsvirus i daginstitutioner, skoler/college og kontormiljøer?*

De inkluderede studiers validitet og evidens blev vurderet ud fra undersøgelsernes svagheder (bias, confounder m.m.) og deres styrker. I **Tabel 5** er de 7 inkluderede studier gennemgået for disse forhold og evidensen er vurderet samlet i hver af de 3 delområder: *daginstitutioner, skoler/college og kontormiljøer* neden for.

Daginstitutioner. De to studier som har fokus på daginstitutioner (Kolarik et al., 2016; Ponka, Poussa, & Laosmaa, 2004) har begge dokumenteret en reduceret forekomst af luftvejsinfektioner hos børnene hvor der er forbedret ventilationskvalitet. Dog er det kun mellemørebetændelse, som i det finske stude er signifikant reduceret for de små børn i daginstitutioner med mekanisk ventilation. I det danske studie finder Kolarik et al., at det samlede antal luftvejsinfektioner falder 12% hver gang luftudskiftningen øges med en udskiftning af lokalets luft per time. I studiet fra Finland,

er ventilationen dog beskrevet og dokumenteret meget overfladisk og i det danske studie er forekomsten af sygdom registreret i et andet år end målingen af ventilation. Disse to svagheder gør, at evidensen må betegnes som moderat.

Skoler/college. I studiet fra Maryland blev der fundet en stærk tendens mod højere forekomst af luftvejsinfektion ved lavere ventilationskvalitet. Studiet havde dog en lav deltagelse i kohorten med dårlig ventilationskvalitet, hvilket medførte at fundene ikke var signifikante (Zhu et al., 2020). Getting et al's store survey med fokus på COVID-19 forebyggelsestiltag i USA viste overbevisende, at de skoler der havde forbedret udluftning og ventilation havde signifikant (35%) lavere forekomst af COVID-19 (Gettings et al., 2021). Dette er dog et tværsnitsstudie over mindre end en måned, så evidensen må betragtes som moderat for en årsagsmæssig sammenhæng. I det sidste studie er et stort antal skoler i Italien fulgt under corona-pandemien. En række skoler fik installeret ny mekanisk ventilation, og disse blev sammenlignet med skoler som ikke fik ny mekanisk ventilation (Buonanno, Ricolfi, Morawska, & Stabile, 2022). Resultaterne viste en 74% lavere risiko for COVID-19 i de skoler med ny mekanisk ventilation. Man kan diskutere om dette er et rigtigt interventionsstudie, da der ikke er nogen før-målinger på de skoler, som fik installeret ny mekanisk ventilation, men på baggrund af størrelsen af studiet synes det overbevisende, at der er en effekt på spredning af SARS-CoV-2 når ventilationen forbedres.

Tabel 4. *Luftvejsinfektioner og smitte via luften. Resume af inkluderede studier.*

Nr.	Reference:	Design/type:	Population (hvem, hvor, hvad)	Kontrol-gruppe	Intervention/ eksponering	Metode/data/udfald	Resultat (forfatternes egen konklusion)
1	(Ponka, Nurmi, Salminen, & Nykyri, 1991)	Observation, prospektiv kohorte i Helsinki, Finland.	29 tilfældige offentlige daginstitutioner (Day Care Centers, DCC) i Helsinki. Børn i alt 2.216 - i alt 1.905 follow-up år, heraf 500 i børn under 3 år.	Nej	Variation i ventilationskvalitet og andre DCC variable. Eksponering for andre børn og voksne.	Børn fulgt i 12 måneder fra sept. 1985. Personale stod for registrering og indhentning af sygefraværsårsager fra forældre. All sygdom som medførte fravær blev registreret og korreleret til ventilation (fuldt mekanisk eller ej).	Den mest betydningsfulde faktor for sygefravær var børnenes alder. Børn under 2 år i DCC havde i gennemsnit 6,7 årlige episoder med luftvejsinfektioner. Forekomst af otitis media var lavere i DCC med mekanisk ventilation for de små børn.
2	(Milton, Glencross, & Walters, 2000)	Observation, tværsnitsundersøgelse i 40 bygninger med forskellig ventilationskvalitet.	Stort firma i New England, USA i 1994. 3720 ansatte inkluderet. Deres sygefravær matchet med deres kontors ventilationskvalitet (ekspertvurdering ”moderate” eller ”high” suppleret med CO_2-målinger).	Nej	Variation i ventilationskvalitet. Eksponering for kolleger.	Personers sygefravær blev matchet med ventilationskvalitet i pågældendes arbejdsområde. Ventilationskvalitet vurderet som moderat eller høj ud fra kendskab til systemet og CO_2-målinger.	Der blev fundet konsistent associering mellem øget sygefravær (total og korttids) og mindre niveauer af frisk luft. Relativ risiko for kontoransatte var 1,53. 57% af al sygefravær kunne tilskrives dårligere ventilation.
3	(Myatt et al., 2002)	Blændet interventionsstudie. CO_2 niveau reguleres og associeres til sygefravær.	294 Kontoransatte i 2 bygninger i Boston, USA, blev udsat for varierende ventilationseffektivitet og for-	Ja	Variabel ventilation i den ene bygning – justeres løbende. Eksponering for kolleger	Ventilationen i kontorbygninger blev justeret og målt, som CO_2-koncentration løbende. CO_2 koncentration på 50-200 ppm over baggrunds niveau	Der blev ikke observeret en konsistent associering mellem CO_2 og sygefravær i de undersøgte niveauer.

			søgt korreleret til sygefravær.			blev tilstræbt. CO_2 koncentration blev sammenholdt med sygefravær i den efterfølgende uge (firma data).	
4	(Kolarik et al., 2016)	Observationsstudie af ventilationskvalitet og sygefravær i danske vuggestuer	635 børn i 20 vuggestuer (children nursery) i Danmark blev fulgt i 11 uger. Ventilationskvalitet blev målt og korreleret med børns sygefravær.	Nej	Variation i ventilationskvalitet. Eksponering for andre børn og voksne.	Ventilationskvalitet blev målt (CO_2 *decay* metode) i 20 vuggestuer. Børnenes sygefravær og årsager blev registreret. Sammenhæng mellem infektionssygdomme og ventilationskvalitet blev afdækket.	Højere ventilationskvalitet blev associeret med lavere sygefravær. 12% lavere sygefravær per 1/h øgning i luftudskiftning og 2% øgning af sygefravær per 100 ppm øgning i CO_2.
5	(Zhu et al., 2020)	Observation, to kohorter af College-studerende i Maryland, USA. Ventilationskvalitet korreleret til validerede luftvejsinfektioner.	Studerende bosiddende i to college bygninger med hhv høj og lav ventilation i Maryland, USA. 11 frivillige i høj-ventilations bygning og 109 frivillige i lav-ventilationsbygning Suppleret med CO_2-målinger og identifikation af virus.	Nej	Variation i ventilationskvalitet. Eksponering for bofæller.	Sammenligning mellem 2 bygninger, den ene med effektiv mekanisk ventilation og den anden lav naturlig ventilation. Januar til maj 2018, løbende måling af CO_2 (154 sensorer) primært opstillet i værelserne, og overvågning af luftvejsinfektioner hos 120 frivillige (selvrapportering). Kohorterne var sammenlignelige med hensyn til bla. alder, køn, rygning og BMI	En stærk tendens mod høj forekomst af luftvejsinfektion ved lav ude-luft tilførsel (lav ventilation) blev set.

6	(Gettings et al., 2021)	Observationsstudie, tværsnitsundersøgelse – survey af forebyggelsesstrategier i skoler i USA. Korrelation med ventilationsforbedringer.	Survey fra myndighed kortlægger forebyggelsestiltag i 169 skoler i Georgia, USA, svarende til 91.893 elever fra børnehave til 12 årsalderen (Grade-5).	Nej	Forbedring i ventilationskvalitet. Eksponering for andre børn og voksne.	Et survey af forebyggelsestiltag inklusiv forbedret ventilation (mekanisk og naturlig). Ugentlig opfølgning på COVID-19 tilfælde (selvrapporteret af forældre via skolerne), gennem 26 dage (november-december 2020). 51% rapporterer forbedringer i ventilation.	Forekomsten af COVID-19 var 39% lavere i skoler, som rapporterede forbedret ventilation i forhold til skoler som ikke gjorde. 35% forbedring, hvis man kun medtog forebyggelsestiltag der omfatter fortynding af luften (mekanisk og naturlig udluftning). RR=0,65 blandt dem med forbedret ventilation alene.
7	(Buonanno et al., 2022)	Intervention, retrospektiv kohorte i skoler i Italien. Sammenhæng mellem COVID-19 og ventilation.	205.347 skoleelever fra børnehave til gymnasie/HF-niveau på 1419 skoler i Italien. 316 klasselokaler ud af i alt 10.441 var blevet udstyret med mekanisk ventilation.	Ja	Installation af mekanisk ventilation. Eksponering for SARS-CoV-2 fra andre børn og voksne.	COVID-19 forekomst (udfald) målt som kloster af 2 eller flere forekomster i samme skoleklasse. Periode 13/9-21 til 31/1-22. Data for COVID-19 forekomst kom fra de lokale myndigheder. Ny installerede enkelt-rums-ventilationssystemer med velkendt luft-flow (sat til max).	I klasselokaler udstyret med mekanisk ventilation var der mindst 74% lavere risiko for COVID-19, og op til 80% i klasselokaler med særlig effektiv ventilation.

Kontormiljøer. I de to studier af kontobygninger i USA blev der i det ene studie fundet en klar sammenhæng mellem sygefravær og ventilationskvalitet (Milton et al., 2000), mens der i det andet studie ikke kunne påvises en association (Myatt et al., 2002). I studiet af Myatt et al. skriver forfatterne selv, at alle ansattes ventilationseffektivitet har været for høj og kontrasten for lille. Det betyder, at selv de ansatte med "dårlig" ventilation, lå målt som CO_2 koncentration, væsentlig under myndigheders anbefalinger både i USA og Danmark. Måske er der derfor ikke yderligere forebyggelsesmuligheder i disse kohorter ved at forbedre ventilationen endnu mere. I Milton et al's studie var fundene signifikante og overbevisende både når sygefravær blev opdelt i kort- og lang-tids sygefravær og da det er et stort studie vurderes evidensen som god.

Tabel 5. *Vurdering af bias, confounders og evidens for inkluderede studier.*

Nr	Reference	Design/type	Bias/confounder/etik	Evidensvurdering
1	(Ponka et al., 1991)	Observation, prospektiv kohorte i Helsinki, Finland.	Ventilationskvalitet blot fastsat ud fra om den var fuldt mekanisk eller ej – ikke målt. Data registreret af forældre og ansatte. Uklar beskrivelse af frivillighed og etiske godkendelser.	Stort studie (14,9% af alle børn i DCC i Helsinki), korrektion for en række baggrundsvariable. Troværdige resultater, men data om ventilationskvalitet ikke fyldestgørende.
2	(Milton et al., 2000)	Observations, tværsnitsundersøgelse i 40 bygninger med forskellig ventilationskvalitet.	Ventilationskvalitet vurderet som moderate hos 17,5% af ansatte. Ventilationskvalitet ikke korreleret med højere antal ansatte per m^2. Kontrol for job-type ikke fyldestgørende. Kontrol for alder og køn. Ikke kontrolleret for "privat" rygning (rygning ikke tilladt på arbejdet). To af forfatterne ansat af firmaet. Ingen oplysninger om frivillighed og etiske godkendelser. Sygefravær omfatter alle årsager og ikke kun luftvejsinfektioner.	Stort studie. God beskrivelse af inklusion/eksklusion af ansatte og ventilationskvalitet. Sygefravær opdelt i kort- og langtidssygefravær. Troværdige resultater.
3	(Myatt et al., 2002)	Blændet interventionsstudie af CO_2 niveau og sygefravær.	Lille studie. CO_2-måling hvert 10. minut. Ikke muligt at opnå den ønskede CO_2 variation.	Lille studie. God beskrivelse af inklusion/eksklusion af ansatte,

			Høj ventilation i begge bygninger (40-45 l/s per person). Medforfatter ansat i firma. Ikke fyldestgørende beskrivelse af blændingen. Bygningerne ikke undersøgt i samme perioder.	grupper, eksponering (timer) og ventilationskvalitet. Høj ventilation i både interventions- og kontrol bygning. Resultater kan ikke overføres til bygninger med dårligere ventilation.
4	(Kolarik et al., 2016)	Observationsstudie af ventilationskvalitet og sygefravær i danske vuggestuer	Ventilationsmålinger udført et år efter sygefraværsdata, hvilket kan have medført variation i udendørstemperatur, smitteforekomst og brug af naturlig ventilation. Sygefravær registreret af ansatte i vuggestuer. CO_2-koncentrationer relativt lave. Ventilationseffektivitet målt af 3 forskellige forskere i et i komplekse omgivelser, hvilket kan have medført variation. Del af større projekt med etisk godkendelse.	Vuggestuer tilfældigt udvalgt. Relativt stort studie. Grundig måling af ventilationskvalitet. Data justeret for en række variable (sove udenfor, naturlig ventilation, temperatur og fugtighed). Troværdigt studie.
5	(Zhu et al., 2020)	Observationsstudie to kohorter. 11 frivillige i høj-ventilations bygning og 109 frivillige i lav-ventilationsbygning (College, USA).	Brug af frivillige kan medføre bias i selektionen. Meget få deltagere i kohorten med høj ventilation. Sygdom registreres som selvrapporteret, men med efterfølgende validering. De studerende i de 2 bygninger fulgte forskellige uddannelser (hhv ingeniører og ”life science”.) Stor forskel i antallet af deltagere (selektion bias) fra de to bygninger. Bygningerne har samme alder og konstruktionstype, men den ene har fået installeret ny ventilation og der er forskel på antal etager. Studieprotokollen godkendt af flere myndigheder og universitetet og deltagere underskriver samtykke.	Meget få deltagere i den ene kohorte. En tydelig tendens, men spinkel evidens. Studiet suppleres med underbyggende model-beregninger.
6	(Gettings et al., 2021)	Observationsstudie, tværsnitsundersøgelse – survey af forebyggelsesstrategier i	Handler kun om COVID-19.	Omfattende studie, men på grund af lav deltagelse og selvrapporterede data og tværsnits-design, kan der

		skoler i USA. Korrelation med ventilationsforbedringer.	Selvrapporteret survey data om ventilationsforbedring kan være biased. Ventilationsforbedring omfatter en række forskellige tiltag (fx også filtrering og desinfektion). Kun deltagelse af 11,6% af inviterede skoler.	ikke konkluderes noget kausalt. Dog indikation af at forbedring af ventilation kan reducere forekomst af COVID-19.
7	(Buonanno et al., 2022)	Intervention, retrospektiv kohorte i skoler i Italien. Sammenhæng mellem COVID-19 og ventilation.	Data begrænset til smitte med SARS-CoV-2; ingen evidens for andre luftvejsvirus. Relativ kort periode registreret.	Et overbevisende studie. Det er stort med statistisk signifikans og med dosis-respons sammenhæng (sub-kohorte med mere effektiv ventilation havde endnu lavere infektionsrisiko).

6. Etiske overvejelser og begrænsninger

Hovedparten af de inkluderede studier var anonyme registerstudier, og i de tilfælde hvor der var patientundersøgelser involveret, var der indhentet tilladelse. I to af de ældre studier er der ikke beskrevet noget om tilladelser og frivillighed. Jeg har selv en interesse via mit job som hygiejnesygeplejerske i trivsel og sygelighed i daginstitutioner, men jeg har forsøgt at forholde mig objektiv til problemstillingen, dog har jeg en overbevisning om at luftkvalitet betyder mere end offentligheden har haft af fokus i coronatiden. Dette studie har også den begrænsning, at jeg kan have overset centrale studier, som ikke er fundet i de søgte databaser ved de benyttede søgekriterier.

7. Diskussion

Det kan synes trivielt, at luftvejsvirus smitter gennem luften og at tiltag der fjerner dem fra luften vil reducere smitterisikoen. Men, i hvert fald i Danmark, har myndigheder og en del eksperter, holdt fast i at den primære smitte vej er via hænder og overflader og at det derfor er den vigtigste forebyggelse, at afspritte hænder og overflader. Dette hænger muligvis sammen med den meget tøvende anbefaling fra WHO om at have fokus på smitte via luften, som først kom efter halvandet års massivt pres fra en lang række internationale eksperter under COVID-19 pandemien (Morawska et al., 2023).

Seks af de 7 inkluderede studier i dette projekt viste en reduktion i sygefravær eller sygdom som følge af forbedret ventilation og udluftning. Alle studier var behæftet med en vis usikkerhed (bias),

men specielt det nyeste studie af italienske skoler viste meget overbevisende, at forbedring af ventilation medførte et drastisk fald i antallet af COVID-19 tilfælde.

Jeg identificerede ikke nogle randomiserede, kontrollerede interventionsstudier, som havde fokus på effekten af forbedret ventilation på reduktion af luftvejsinfektioner i daginstitutioner eller sammenlignelige indemiljøer.

I dette litteraturstudie har jeg forsøgt at afdække evidensen for, at forekomsten af luftvejsinfektioner kan reduceres ved forbedring af ventilation og udluftning. I lyset af den omfattende nye viden om at luftvejssmitte har en central betydning for spredning af ikke blot den nye coronavirus, men også de vigtigste alment forekommende luftvejsvirus som rhinovirus, influenza-, RS- og adenovirus giver det god mening intuitivt, at smitteforebyggelse kan ske via reduktion af koncentrationen af smitte i luften. Ventilation, men også antallet af personer i lokalet, den tid de opholder sig sammen, temperatur, luftfugtighed og eventuelt personlige værnemidler som mundbind og filtrering og desinfektion af luften synes oplagt som forebyggende tiltag.

Den afgørende evidens for effekten af god ventilation i forebyggelse af luftvejsinfektioner er efter min vurdering ikke almen udbredt. Med det høje niveau af luftvejsinfektioner i daginstitutioner både for børn og de ansatte, burde det være et oplagt sted at forebygge smittespredning til gavn for børn, ansatte, forældre og samfund.

I det indeværende masterprojekt, har jeg gennemsøgt litteraturen for studier, som påviser en effekt på forekomsten af luftvejsinfektioner af en forbedret ventilation; det vil sige, en øget tilførsel af ude-luft til indemiljøet og en reduktion af koncentrationen af smitsomme virus i luften. Det har kun været muligt at identificere 2 studier, som har haft direkte fokus på daginstitutioner og begge disse studier har deres svage punkter, men konklusionerne er sammenlignelige nemlig at øget ventilation medfører mindsket sygefravær på grund af luftvejsinfektioner. Jeg identificerede yderligere undersøgelser, som havde fokus på skoler og kontormiljøer, som kan underbygge evidensen af den forebyggende effekt af forbedret ventilation.

Samfundet udfordres af de økonomiske konsekvenser ved højt sygefravær blandt personalet, da budgettet til vikarer tynger økonomien. Ligeledes rammes samfundsøkonomien ved at forældre skal holde fri fra arbejde for at passe deres syge børn. Håndvask og hygiejne har været i fokus i mange år, men det tyder på, at vi i de nordiske lande har nået den forebyggende effekt som er muligt ad den vej. Både et islandsk og et hollandsk studie, har ikke fundet effekt af at have yderligere fokus

på håndhygiejne (Gudnason, Hrafnkelsson, Laxdal, & Kristinsson, 2013; Zomer et al., 2016). Det virker derfor oplagt, at fokusere forebyggelse på forbedret ventilation, som oven i købet virker uden ekstra indsats fra børn og pædagoger, som kan tilpasses årstiderne og som formentlig er billigere i det lange løb.

8. Konklusion og perspektiv

Seks af de 7 studier viste en reduktion i sygefravær eller sygdom som følge af forbedret ventilation og udluftning. Alle studier var behæftet med en vis usikkerhed (bias) og der blev ikke fundet solid evidens for at forbedret luftkvalitet medfører reduceret smitte med luftvejsvirus. Der er dog omfattende indikationer på at det er tilfældet.

Med den omfattende forekomst af luftvejsinfektioner både blandt børn og personale i daginstitutioner er det min vurdering, at der er et anseeligt forebyggelsespotentiale ved at forbedre luftkvaliteten i sådanne institutioner. Mekanisk ventilation med styring af temperatur og luftfugtighed vil formentlig kunne reducere smitteforekomsten til gavn for børn, deres forældre, de ansatte og samfundet.

9.Tak

Først og fremmest en stor tak til vejleder på opgaven, Lars Andrup, som har været en ubeskrivelig inspirationskilde og hele vejen igennem processen har bidraget med kyndig vejledning både hvad angår konkret viden på området med luftvejssmitte men også selve strukturen i opgaven. Det har nærmest været uudtømmelig viden og vejledning der har været at trække på undervejs i processen, hvilket på mange felter har udvidet min faglige horisont.

Også en ydmyg tak til Gladsaxe kommune for at facilitere rammerne for en god skriveproces, der har været tidskrævende og bevirket et fravær fra mine jobmæssige forpligtelser.

10. Litteratur

Andrup, L., Krogfelt, K. A., Hansen, K. S., & Madsen, A. M. (2022). Transmission route of rhinovirus - the causative agent for common cold. A systematic review. *Am J Infect Control*. doi:10.1016/j.ajic.2022.12.005

Bauer, K., Hardege, R., Neumann, S., Schwarze, R., Fuchs, M., & Heinrich Pieper, L. (2022). How Safe is Singing Under Pandemic Conditions? - CO(2)-Measurements as Simple Method for Risk Estimation During Choir Rehearsals. *J Voice*. doi:10.1016/j.jvoice.2022.05.003

Bazant, M. Z., & Bush, J. W. M. (2021). A guideline to limit indoor airborne transmission of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A, 118*(17). doi:10.1073/pnas.2018995118

Bizot, E., Bousquet, A., Charpie, M., Coquelin, F., Lefevre, S., Le Lorier, J., . . . Basmaci, R. (2021). Rhinovirus: A Narrative Review on Its Genetic Characteristics, Pediatric Clinical Presentations, and Pathogenesis. *Front Pediatr, 9*, 643219. doi:10.3389/fped.2021.643219

Brankston, G., Gitterman, L., Hirji, Z., Lemieux, C., & Gardam, M. (2007). Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis, 7*(4), 257-265. doi:10.1016/S1473-3099(07)70029-4

Bulfone, T. C., Malekinejad, M., Rutherford, G. W., & Razani, N. (2021). Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. *J Infect Dis, 223*(4), 550-561. doi:10.1093/infdis/jiaa742

Buonanno, G., Ricolfi, L., Morawska, L., & Stabile, L. (2022). Increasing ventilation reduces SARS-CoV-2 airborne transmission in schools: A retrospective cohort study in Italy's Marche region. *Front Public Health, 10*, 1087087. doi:10.3389/fpubh.2022.1087087

Burridge, H. C., Bhagat, R. K., Stettler, M. E. J., Kumar, P., De Mel, I., Demis, P., . . . Linden, P. F. (2021). The ventilation of buildings and other mitigating measures for COVID-19: a focus on wintertime. *Proc Math Phys Eng Sci, 477*(2247), 20200855. doi:10.1098/rspa.2020.0855

Chatterjee, A., Mavunda, K., & Krilov, L. R. (2021). Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther, 10*(Suppl 1), 5-16. doi:10.1007/s40121-020-00387-2

Couch, R. B., Knight, V., Douglas, R. G., Jr., Black, S. H., & Hamory, B. H. (1969). The minimal infectious dose of adenovirus type 4; the case for natural transmission by viral aerosol. *Trans Am Clin Climatol Assoc, 80*, 205-211.

Coultas, J. A., Smyth, R., & Openshaw, P. J. (2019). Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax, 74*(10), 986-993. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212212

Fairchok, M. P., Martin, E. T., Chambers, S., Kuypers, J., Behrens, M., Braun, L. E., & Englund, J. A. (2010). Epidemiology of viral respiratory tract infections in a prospective cohort of infants and toddlers attending daycare. *J Clin Virol, 49*(1), 16-20. doi:10.1016/j.jcv.2010.06.013

Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol, 1282*, 1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1

Gettings, J., Czarnik, M., Morris, E., Haller, E., Thompson-Paul, A. M., Rasberry, C., . . . MacKellar, D. (2021). Mask Use and Ventilation Improvements to Reduce COVID-19 Incidence in Elementary Schools - Georgia, November 16-December 11, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 70*(21), 779-784. doi:10.15585/mmwr.mm7021e1

Ghebremedhin, B. (2014). Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol (Bp), 4*(1), 26-33. doi:10.1556/EuJMI.4.2014.1.2

Greenberg, S. B. (2016). Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. *Semin Respir Crit Care Med, 37*(4), 555-571. doi:10.1055/s-0036-1584797

Greenough, A. (2002). Respiratory syncytial virus infection: clinical features, management, and prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med, 8*(3), 214-217. doi:10.1097/00063198-200205000-00011

Griggs, T. F., Bochkov, Y. A., Basnet, S., Pasic, T. R., Brockman-Schneider, R. A., Palmenberg, A. C., & Gern, J. E. (2017). Rhinovirus C targets ciliated airway epithelial cells. *Respir Res, 18*(1), 84. doi:10.1186/s12931-017-0567-0

Gudnason, T., Hrafnkelsson, B., Laxdal, B., & Kristinsson, K. G. (2013). Does hygiene intervention at day care centres reduce infectious illnesses in children? An intervention cohort study. *Scand J Infect Dis, 45*(5), 397-403. doi:10.3109/00365548.2012.749424

Heikkinen, T., & Jarvinen, A. (2003). The common cold. *Lancet, 361*(9351), 51-59. doi:Doi 10.1016/S0140-6736(03)12162-9

Horemheb-Rubio, G., Eggeling, R., Schmeibetaer, N., Pfeifer, N., Lengauer, T., Gartner, B. C., . . . Respiratory Virus, N. (2022). Respiratory viruses dynamics and interactions: ten years of surveillance in central Europe. *BMC Public Health, 22*(1), 1167. doi:10.1186/s12889-022-13555-5

Ison, M. G., & Hayden, R. T. (2016). Adenovirus. *Microbiol Spectr, 4*(4). doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015

Iuliano, A. D., Roguski, K. M., Chang, H. H., Muscatello, D. J., Palekar, R., Tempia, S., . . . Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator, N. (2018). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet, 391*(10127), 1285-1300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2

Jendrossek, S. N., Jurk, L. A., Remmers, K., Cetin, Y. E., Sunder, W., Kriegel, M., & Gastmeier, P. (2023). The Influence of Ventilation Measures on the Airborne Risk of Infection in Schools: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health, 20*(4). doi:10.3390/ijerph20043746

Kolarik, B., Andersen, Z. J., Ibfelt, T., Engelund, E. H., Møller, E., & Bräuner, E. V. (2016). Ventilation in day care centers and sick leave among nursery children. *Indoor Air, 26*(2), 157-167. doi:10.1111/ina.12202

Kremer, E. J. (2021). What is the risk of a deadly adenovirus pandemic? *PLoS Pathog, 17*(9), e1009814. doi:10.1371/journal.ppat.1009814

Li, Y., Cheng, P., & Jia, W. (2022). Poor ventilation worsens short-range airborne transmission of respiratory infection. *Indoor Air, 32*(1), e12946. doi:10.1111/ina.12946

Li, Y., Johnson, E. K., Shi, T., Campbell, H., Chaves, S. S., Commaille-Chapus, C., . . . Nair, H. (2021). National burden estimates of hospitalisations for acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2019 among 58 countries: a modelling study. *Lancet Respir Med, 9*(2), 175-185. doi:10.1016/S2213-2600(20)30322-2

Lion, T. (2019). Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett, 593*(24), 3571-3582. doi:10.1002/1873-3468.13576

Löndahl, J., Alsved, M., Thuresson, S., & Fraenkel, C.-J. (2021). Luftvägsvirus vid arbetsplatser - Smittvägar, riskfaktorer och skyddsåtgärder. *ARBETE OCH HÄLSA VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE, 55*(2), 60.

McKinney, K. R., Gong, Y. Y., & Lewis, T. G. (2006). Environmental transmission of SARS at Amoy Gardens. *J Environ Health, 68*(9), 26-30; quiz 51-22.

MedHelp. (2019). *Status og Tendenser i Sygefraværet; MedHelp 10 år i Danmark: 2009-2018*. Retrieved from https://medhelp.dk/publikationer/

Melikov, A. K., Ai, Z. T., & Markov, D. G. (2020). Intermittent occupancy combined with ventilation: An efficient strategy for the reduction of airborne transmission indoors. *Sci Total Environ, 744*, 140908. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140908

Middeldorp, M., Loef, B., van der Beek, A. J., van Baarle, D., & Proper, K. I. (2020). Sickness absenteeism, work performance, and healthcare use due to respiratory infections for shift and non-shift workers. *Chronobiol Int, 37*(9-10), 1325-1334. doi:10.1080/07420528.2020.1825468

Milton, D. K., Glencross, P. M., & Walters, M. D. (2000). Risk of sick leave associated with outdoor air supply rate, humidification, and occupant complaints. *Indoor Air, 10*(4), 212-221. doi:10.1034/j.1600-0668.2000.010004212.x

Monto, A. S., Fendrick, A. M., & Sarnes, M. W. (2001). Respiratory illness caused by picornavirus infection: a review of clinical outcomes. *Clin Ther, 23*(10), 1615-1627. doi:10.1016/s0149-2918(01)80133-8

Morawska, L., Bahnfleth, W., Bluyssen, P. M., Boerstra, A., Buonanno, G., Dancer, S. J., . . . Wierzbicka, A. (2023). COVID-19 and Airborne Transmission: Science Rejected, Lives Lost. Can Society Do Better? *Clin Infect Dis*. doi:10.1093/cid/ciad068

Moser, M. R., Bender, T. R., Margolis, H. S., Noble, G. R., Kendal, A. P., & Ritter, D. G. (1979). An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol, 110*(1), 1-6. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112781

Myatt, T. A., Johnston, S. L., Zuo, Z., Wand, M., Kebadze, T., Rudnick, S., & Milton, D. K. (2004). Detection of airborne rhinovirus and its relation to outdoor air supply in office environments. *Am J Respir Crit Care Med, 169*(11), 1187-1190. doi:10.1164/rccm.200306-760OC

Myatt, T. A., Staudenmayer, J., Adams, K., Walters, M., Rudnick, S. N., & Milton, D. K. (2002). A study of indoor carbon dioxide levels and sick leave among office workers. *Environ Health, 1*(1), 3. doi:10.1186/1476-069x-1-3

Nam, H. H., & Ison, M. G. (2019). Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ, 366*, l5021. doi:10.1136/bmj.l5021

Nickbakhsh, S., Thorburn, F., B, V. O. N. W., Mc, M. J., Gunson, R. N., & Murcia, P. R. (2016). Extensive multiplex PCR diagnostics reveal new insights into the epidemiology of viral respiratory infections. *Epidemiol Infect, 144*(10), 2064-2076. doi:10.1017/S0950268816000339

Ogimi, C., Kim, Y. J., Martin, E. T., Huh, H. J., Chiu, C. H., & Englund, J. A. (2020). What's New With the Old Coronaviruses? *J Pediatric Infect Dis Soc, 9*(2), 210-217. doi:10.1093/jpids/piaa037

Onakpoya, I. J., Heneghan, C. J., Spencer, E. A., Brassey, J., Pluddemann, A., Evans, D. H., . . . Jefferson, T. (2021). SARS-CoV-2 and the role of fomite transmission: a systematic review. *F1000Res, 10*, 233. doi:10.12688/f1000research.51590.3

Passioti, M., Maggina, P., Megremis, S., & Papadopoulos, N. G. (2014). The common cold: potential for future prevention or cure. *Curr Allergy Asthma Rep, 14*(2), 413. doi:10.1007/s11882-013-0413-5

Ponka, A., Nurmi, T., Salminen, E., & Nykyri, E. (1991). Infections and other illnesses of children in day-care centers in Helsinki. I: Incidences and effects of home and day-care center variables. *Infection, 19*(4), 230-236. doi:10.1007/BF01644951

Ponka, A., Poussa, T., & Laosmaa, M. (2004). The effect of enhanced hygiene practices on absences due to infectious diseases among children in day care centers in Helsinki. *Infection, 32*(1), 2-7. doi:10.1007/s15010-004-3036-x

Rezaei, M., & Netz, R. R. (2021). Airborne Virus Transmission Via Respiratory Droplets: Effects of Droplet Evaporation and Sedimentation. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 101471. doi:10.1016/j.cocis.2021.101471

Rubner, F. J., Jackson, D. J., Evans, M. D., Gangnon, R. E., Tisler, C. J., Pappas, T. E., . . . Lemanske, R. F., Jr. (2017). Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol, 139*(2), 501-507. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.049

Saunders-Hastings, P. R., & Krewski, D. (2016). Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. *Pathogens, 5*(4). doi:10.3390/pathogens5040066

Schuez-Havupalo, L., Toivonen, L., Karppinen, S., Kaljonen, A., & Peltola, V. (2017). Daycare attendance and respiratory tract infections: a prospective birth cohort study. *BMJ Open, 7*(9), e014635. doi:10.1136/bmjopen-2016-014635

Simonsen, L., Spreeuwenberg, P., Lustig, R., Taylor, R. J., Fleming, D. M., Kroneman, M., . . . Teams, G. L. C. (2013). Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med, 10*(11), e1001558. doi:10.1371/journal.pmed.1001558

Stadnytskyi, V., Anfinrud, P., & Bax, A. (2021). Breathing, speaking, coughing or sneezing: What drives transmission of SARS-CoV-2? *J Intern Med, 290*(5), 1010-1027. doi:10.1111/joim.13326

Sundhedsstyrelsen. (2015). *Sygdomsbyrden i Danmark, Statens Institut for Folkesundhed SDU*. Retrieved from https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2015/Sygdomsbyrden-i-Danmark---sygdomme.ashx?la=da&hash=33FE0F4687A4827204DD535F9C3433AEE1C4157E

Tang, J. W., Tellier, R., & Li, Y. (2022). Hypothesis: All respiratory viruses (including SARS-CoV-2) are aerosol-transmitted. *Indoor Air, 32*(1), e12937. doi:10.1111/ina.12937

Taubenberger, J. K., & Morens, D. M. (2006). 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis, 12*(1), 15-22. doi:10.3201/eid1201.050979

Taylor, S., Lopez, P., Weckx, L., Borja-Tabora, C., Ulloa-Gutierrez, R., Lazcano-Ponce, E., . . . Nolan, T. (2017). Respiratory viruses and influenza-like illness: Epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J Infect, 74*(1), 29-41. doi:10.1016/j.jinf.2016.09.003

Tellier, R. (2022). COVID-19: the case for aerosol transmission. *Interface Focus, 12*(2), 20210072. doi:10.1098/rsfs.2021.0072

Teunis, P. F., Brienen, N., & Kretzschmar, M. E. (2010). High infectivity and pathogenicity of influenza A virus via aerosol and droplet transmission. *Epidemics, 2*(4), 215-222. doi:10.1016/j.epidem.2010.10.001

Triantafilou, K., Vakakis, E., Richer, E. A., Evans, G. L., Villiers, J. P., & Triantafilou, M. (2011). Human rhinovirus recognition in non-immune cells is mediated by Toll-like receptors and MDA-5, which trigger a synergetic pro-inflammatory immune response. *Virulence, 2*(1), 22-29. doi:10.4161/viru.2.1.13807

Varela, F. H., Sartor, I. T. S., Polese-Bonatto, M., Azevedo, T. R., Kern, L. B., Fazolo, T., . . . Scotta, M. C. (2022). Rhinovirus as the main co-circulating virus during the COVID-19 pandemic in children. *J Pediatr (Rio J)*. doi:10.1016/j.jped.2022.03.003

Viboud, C., Simonsen, L., Fuentes, R., Flores, J., Miller, M. A., & Chowell, G. (2016). Global Mortality Impact of the 1957-1959 Influenza Pandemic. *J Infect Dis, 213*(5), 738-745. doi:10.1093/infdis/jiv534

Vuylsteke, B., Cuypers, L., Baele, G., Stranger, M., Paralovo, S. L., André, E., . . . Laga, M. (2022). The role of airborne transmission in a large single source outbreak of SARS-CoV-2 in a Belgian nursing home in 2020. *Epidemics, 40*, 100589. doi:10.1016/j.epidem.2022.100589

Wan, G. H., Huang, C. G., Huang, Y. C., Huang, J. P., Yang, S. L., Lin, T. Y., & Tsao, K. C. (2012). Surveillance of airborne adenovirus and Mycoplasma pneumoniae in a hospital pediatric department. *PLoS One, 7*(3), e33974. doi:10.1371/journal.pone.0033974

Wolfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Muller, M. A., . . . Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 (vol 581, pg 465, 2020). *Nature, 588*(7839), E35-E35. doi:10.1038/s41586-020-2984-3

Xiao, J., Shiu, E. Y. C., Gao, H., Wong, J. Y., Fong, M. W., Ryu, S., & Cowling, B. J. (2020). Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings-Personal Protective and Environmental Measures. *Emerg Infect Dis, 26*(5), 967-975. doi:10.3201/eid2605.190994

Yu, I. T., Li, Y., Wong, T. W., Tam, W., Chan, A. T., Lee, J. H., . . . Ho, T. (2004). Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med, 350*(17), 1731-1739. doi:10.1056/NEJMoa032867

Yu, I. T., Qiu, H., Tse, L. A., & Wong, T. W. (2014). Severe acute respiratory syndrome beyond Amoy Gardens: completing the incomplete legacy. *Clin Infect Dis, 58*(5), 683-686. doi:10.1093/cid/cit797

Zhang, S., Akmar, L. Z., Bailey, F., Rath, B. A., Alchikh, M., Schweiger, B., . . . Investigators, R. (2020). Cost of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management in Young Children at the Regional and Global Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis, 222*(Suppl 7), S680-S687. doi:10.1093/infdis/jiz683

Zheng, J., Wang, Z., Li, J., Zhang, Y., Jiang, L., Fu, Y., . . . Zhang, X. (2022). High amounts of SARS-CoV-2 in aerosols exhaled by patients with Omicron variant infection. *J Infect*. doi:10.1016/j.jinf.2022.02.015

Zhu, S., Jenkins, S., Addo, K., Heidarinejad, M., Romo, S. A., Layne, A., . . . Srebric, J. (2020). Ventilation and laboratory confirmed acute respiratory infection (ARI) rates in college residence halls in College Park, Maryland. *Environ Int, 137*, 105537. doi:10.1016/j.envint.2020.105537

Zomer, T. P., Erasmus, V., Looman, C. W., EF, V. A. N. B., Tjon, A. T. A., Richardus, J. H., & Voeten, H. A. (2016). Improving hand hygiene compliance in child daycare centres: a randomized controlled trial. *Epidemiol Infect, 144*(12), 2552-2560. doi:10.1017/s0950268816000911