

IMPACT VAN NIEUWE VARIANTEN VAN SARS-COV-2 OP ISOLATIE EN QUARANTAINEN - UPDATE

RAG maart 2021 – gevalideerd door de RMG 08/03/2021

1. Vraagstelling en context

Op 19 januari 2021 werd een [RAG vergadering](#) gehouden om de duur van isolatie en quarantaine te evalueren in het kader van de nieuwe varianten.

- De isolatieduur voor ambulante, symptomatische personen werd verlengd van 7 dagen naar 10 dagen, voor alle gevallen (onafhankelijk van de virusstam verantwoordelijk voor de infectie, wildtype of variant). Deze periode is in lijn met wat WHO en ECDC aanbevelen en wat in de meeste Europese landen de praktijk is.
- Voor asymptomatische personen met een positief testresultaat (PCR of Ag) wijzigde de duur van isolatie ook naar 10 dagen, te tellen van de dag na het positief resultaat. Voor gehospitaliseerde personen en in collectiviteiten veranderde de isolatieduur niet.
- Een test op het einde van de isolatie om te beslissen of de isolatie kan opgeheven worden, werd niet aanbevolen omdat een PCR-test langdurig positief kan blijven.
- De duur van quarantaine werd behouden op 10 dagen, met inkorting mogelijk tot minimum 7 dagen, op voorwaarde dat een negatief testresultaat beschikbaar is (ten vroegste afgenomen dag 7 na de laatste blootstelling).

Ondertussen is het aandeel van deze varianten toegenomen en is er blijvende ongerustheid of de huidige isolatie- en quarantaine strategie afdoende is.

De vraag stelt zich of:

- **de isolatieduur van 10 dagen nog volstaat en of een test voor het opheffen van de isolatie moet ingevoerd worden.**
- **het huidige beleid bij HRC en reizigers (quarantaineduur van 10 dagen met test op dag 1 en eventueel vanaf dag 7) volstaat; in het algemeen en meer specifiek in gekende uitbraken met de B.1.351/N501Y.V2 variant ('Zuid-Afrika'-variant).**

2. Aanbeveling

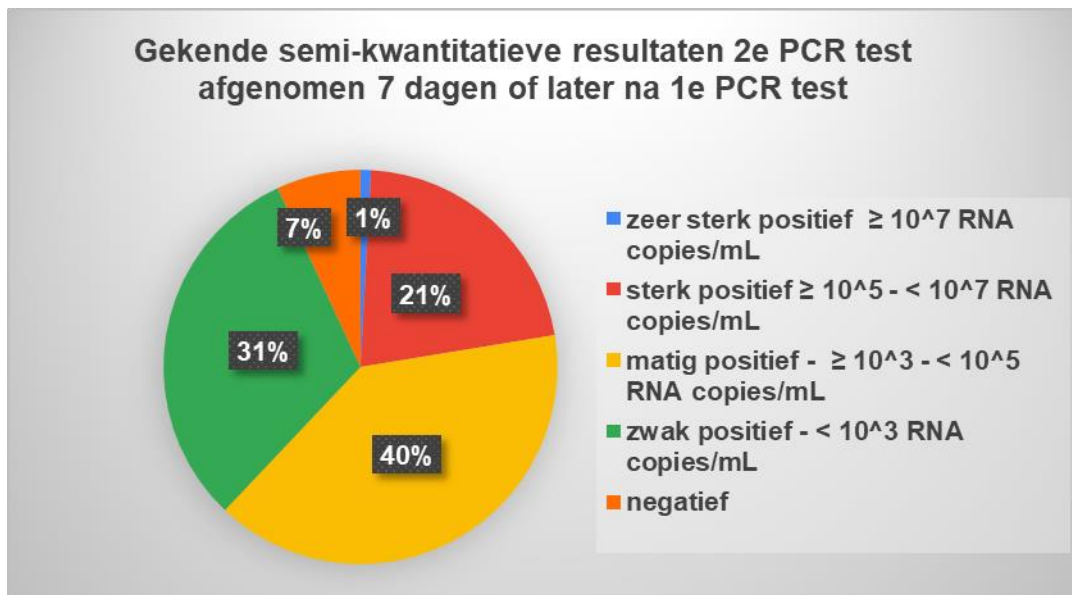
- Zowel in het belang van duidelijke communicatie als om pragmatische redenen **blijft het niet aangewezen om verschillende regels te hanteren voor personen met de “wild-type” variant en (een vermoeden van) een nieuwe variant.** Uit de gegevens van de genomie surveillance blijkt bovendien dat de meerderheid van de besmettingen momenteel al door een 501Y.V1 variant gebeurt en dat de varianten het wild-type zullen vervangen.
- **De duur van isolatie voor ambulante patiënten wordt behouden op 10 dagen**, waarvan minstens 3 dagen koortsvrij en met een duidelijke klinische verbetering. Bij blijvende symptomen dient de isolatie verlengd te worden. Er is momenteel onvoldoende evidentie om deze tijdsduur te verlengen.
- **Een test aan het einde van de isolatie wordt niet aangeraden.**
- De geldende [richtlijnen voor isolatie van gehospitaliseerde patiënten en patiënten met immunosuppressie](#) worden in herinnering gebracht. Voor gehospitaliseerde patiënten (behalve op intensieve zorgen) is dit minstens 14 dagen na begin symptomen waarvan minstens 3 dagen zonder koorts en een sterke verbetering van klinische symptomen. Voor patiënten die ernstig immuuncompromitteerd zijn, is minstens 21 dagen na begin symptomen waarvan minstens 3 dagen koortsvrij en met sterke klinische beterschap. Voor immuuncompromitteerde patiënten wordt bovendien multidisciplinair overleg aangeraden en kunnen eveneens herhaalde PCR-testen of serologie overwogen worden.
- Duur van quarantaine: de **maatregelen voor hoog-risicocontacten en reizigers worden ook nu niet gewijzigd.** **De duur van quarantaine wordt behouden op 10 dagen, met inkorting mogelijk tot minimum 7 dagen, op voorwaarde dat een negatief testresultaat beschikbaar is** (ten vroegste afgenomen dag 7 na de laatste blootstelling). Een eerste PCR-test moet gebeuren zo snel mogelijk na identificatie van de contactpersoon. Indien een contactpersoon pas laatstijdig geïdentificeerd wordt (>72u na contact), wordt enkel de test aan het einde van de quarantaine uitgevoerd. Een test op dag 7 laat toe om ook al pre-symptomatische personen te identificeren en dekt dus een periode van ongeveer 10 dagen. Er moet ingezet worden op sensibilisatie van personen om het nut van minstens 1 test tijdens de quarantaine uit te leggen. Net zoals het testen bij milde symptomen is het ondergaan van minstens één test als hoog-risicocontact iets wat men doet om anderen te beschermen, niet voor eigen voordeel.
- Een studie met isolatie van infectieus virus is noodzakelijk om meer data te verzamelen over de besmettelijkheid van indexpatiënten op het einde van de isolatieperiode.

3. Isolatie - update beschikbare gegevens en internationale literatuur

3.1. GEGEVENS AGENTSCHAP ZORG EN GEZONDHEID

In een regio in **West-Vlaanderen** die als één van de eerste werd getroffen door een uitbraak met de UK variant (N501Y.V1), werd in een vroege fase (voor de herziening door de RAG op 19 januari) een hertesting op dag 9 ingevoerd van de gevallen met een *vermoedelijke of bewezen* infectie met de 501Y.V1 variant. Aan 165 personen werd de vraag gesteld zich te laten hertesten, op basis van link met een uitbraak of indexpersoon met 501Y.V1. In 58% van de gevallen was er een S-gen dropout. De 501Y.V1 werd bevestigd in 54% van de gevallen. Gegevens van deze tweede test (afgenomen 7 dagen of later na de 1^e test) zijn beschikbaar voor 116/165 (70%) van de gevallen. Er werd een [semi-kwantitatieve beoordeling](#) gedaan op basis van de standaard curve aangemaakt door het betrokken labo (obv. gekwantificeerde viruscultuur UZ Leuven). In één geval (1%) was dit resultaat van de tweede test nog zeer sterk positief ($\geq 10^7$ RNA copies/mL), in 25 gevallen (21%) was het resultaat nog sterk positief ($\geq 10^5 - <10^7$ RNA copies/mL). Hierbij valt te noteren dat bij twee van deze sterk positieve resultaten, de eerste test negatief was en de persoon asymptomatisch. Het gaat hier dus waarschijnlijk om hoog-risicocontacten en geen indexpatiënten.

Figuur 1: Semi-kwantitatief resultaat (Ct waarden) van de 2^e PCR test afgenomen 7 dagen of later na de 1^{ste} PCR test (Bron: mSPOC en huisartsen van de ELZ Westhoek en ELZ Westkust & Polder in samenwerking met het labo van het Jan Yperman ziekenhuis te Ieper en het Agentschap Zorg en Gezondheid)



Als we de selectie beperken tot een tweede test minimum 9 dagen na de eerste, heeft niemand nog een zeer sterk positief resultaat en hebben 11% van de gevallen (7/63) nog een sterk positief resultaat. Bij personen voor wie de tweede test later dan 10 dagen na de eerste uitgevoerd werd (N=20), zijn er nog twee (10%) sterk positieve resultaten (staalafnames gebeurd op dag 11 en op dag 14 na de eerste test).

Ter vergelijking was de verdeling onder de personen die een gekend eerste resultaat hadden: 2% negatief, 15% zwak positief, 20% matig positief, 44% sterk positief en 19% zeer sterk positief. Een beperking bij deze gegevens is dat slechts voor 47% gekend is of er symptomen waren en dat niet gekend is wanneer de eerste test gebeurde ten opzichte van start symptomen. Bij verdere bevraging blijken ook hoogrisico-contacten opgenomen te zijn in de lijst. Bovendien zijn minstens 11 personen met vermoedelijk ernstige of kritische ziekte geïncubeerd: 2 personen overleden en 9 werden gehospitaliseerd (samen 14% van de mensen met gekende symptomen).

Ook in **Limburg** werd bij 121 patiënten met een sterk vermoeden of een bevestiging van B1.1.7 een tweede test afgenomen. Van de 65 patiënten waarvoor een resultaat gekend is van een tweede test die ten vroegste dag 7 na de eerste test werd afgenomen, heeft 15% een resultaat met Ct-waarde kleiner of gelijk aan 20. Als enkel testen weerhouden werden die tenminste 9 dagen na de eerste test werden afgenomen, gaat het om 8% (3 van 36). De testen werden afgenomen door verschillende labo's en er is voor de meeste labo's geen informatie over de semi-kwantitatieve rapportering.

In het vorige RAG advies werd de pilootstudie in **Antwerpen** beschreven. Van 44 patiënten met waarvoor een resultaat gekend is van een tweede test die ten vroegste 7 dagen na de eerste test werd afgenomen, had 25% een Ct waarde gelijk aan of lager dan 20 bij de tweede test. Als enkel testen weerhouden worden die tenminste 9 dagen na de eerste test werden afgenomen, gaat het om 15% (2 van 13). Op te merken valt wel dat in de 1^e voorlopige resultaten van het project, 3 van de 14 patiënten (21%) zonder de N501Y.V1 variant, eveneens nog Ct-waardes van 20 of lager vertoonden. Verdere gegevens voor een controlegroep (non-UK-variant) zijn helaas niet beschikbaar.

Bovengenoemde resultaten hebben bepaalde beperkingen: naast het ontbreken van een controlegroep en niet steeds duidelijke inclusiecriteria, hebben we geen informatie over het al dan niet nog aanwezig zijn van symptomen op tijdstip van staalname. Er is ook geen info over virale lading op dag 10 indien staalname op dag 7 gebeurde. Een criterium voor het beëindigen van de isolatie is namelijk dat de patiënt al minstens 3 dagen koortsvrij is en sterke klinische beterschap vertoont. Bovendien moeten we ook opmerken dat uit deze informatie niet afgeleid kan worden of het d.m.v. PCR aangetoonde virus nog infectieus is, dan wel viraal restmateriaal (cf. 2.3). Enkel voor West-Vlaanderen beschikken we bovendien over gestandaardiseerde semi-kwantitatieve resultaten, wat de onderlinge vergelijking en extrapolatie naar besmettelijkheid bemoeilijkt (1). De [huidige Belgische richtlijnen](#) gebruiken bij een test-based approach een grens van 10^5 copies/mL voor het beëindigen van de isolatie.

3.2. UPDATE INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

In [Duitsland](#) wordt uit voorzorg aanbevolen om bij verdenking of bewijs van infectie met een van de VOC's, een test (PCR of antigeen) uit te voeren alvorens de isolatie op te heffen, omwille van de beperkte kennis die er momenteel is over de varianten. Het RKI merkt wel ook op dat bij een virale lading van $< 10^6$ copies/mL de waarschijnlijkheid om virus te kunnen kweken laag is en dat virale lading alleen nooit voldoende is om de besmettelijkheid van de patiënt te beoordelen, maar dat andere factoren zoals tijd sinds symptoombegin, klinisch verloop en gedrag van patiënt een belangrijke rol spelen. (*“Die Viruslast ist allein nicht ausreichend, die Kontagiosität eines Patienten zu beurteilen. Diese wird durch weitere Faktoren beeinflusst, wie beispielsweise die Zeit seit Symptombeginn, den klinischen Verlauf (Besserung der Symptomatik) und Verhaltensweisen der betroffenen Person (z. B. Singen).”*)

In de **UK** zou momenteel overwogen worden om de isolatie te herzien, met invoeren van een test op dag 9. Het huidige, op 16 februari herziene [advies](#) stelt nog een isolatieduur van 10 dagen voor, zonder tweede test.

De **CDC** deed op 13 februari 2021 een nieuwe update van hun richtlijnen voor isolatie waarin ze specifiek info toevoegde over varianten (2). De isolatieduur werd niettemin behouden op 10 dagen na start symptomen. Een test op het einde van de isolatieperiode wordt niet aanbevolen.

WHO en **ECDC** deden geen recente wijziging in hun aanbevelingen (zie bijlage voor de respectievelijke aanbevelingen). In Nederland en Frankrijk zijn er ook geen recente wijzigingen doorgevoerd.

3.3. WETENSCHAPPELIJKE LITERATUUR

In de vorige RAG adviezen over [duur van isolatie](#) en [quarantaine](#) kan meer achtergrondliteratuur gevonden worden. Drie bijkomende pre-print artikels werden geïdentificeerd die specifiek over de varianten berichten.

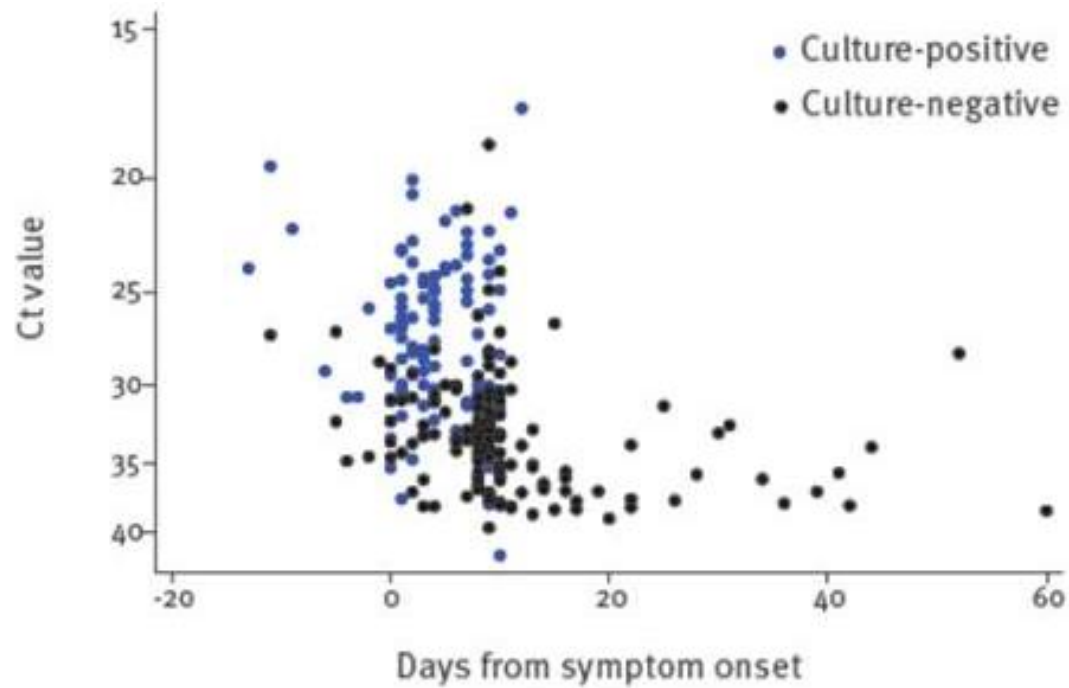
In een retrospectieve analyse bekeken **Kissler en collega's resultaten van 65 personen met SARS-CoV2 waarbij dagelijks een PCR test werd afgenomen** (preprint, not peer-reviewed) (3). De gemiddelde 'infectieduur' (aanwezigheid viraal RNA, opgesplitst in proliferatie fase voor stijgende deel van de curve en clearance fase voor dalende deel van de curve) bij de 7 personen met 501Y.V1 was 13,3 dagen (CI 10,1 – 16,5 dagen). Dit was langer dan de gemiddelde 'infectieduur' van 8,2 dagen (CI 6,5- 9,7 dagen) bij de 58 non-501Y.V1 infecties in deze groep. De piek virale concentratie was vergelijkbaar. De auteurs vermoeden dat de langere 'infectieduur' bijdraagt aan de hogere besmettelijkheid van de 501Y.V1 variant. Het gaat hier om een analyse van een beperkt aantal stalen en de auteurs voeren aan dat grotere studies en meer diverse cohortes nodig zijn om de isolatieduur van 10 dagen eventueel uit te breiden. Bovendien moet opgemerkt worden dat de gerapporteerde 'infectieduur' in deze studie dus gelijkgesteld wordt met tijd tot negativatie van de PCR-test. De gerapporteerde duur van stijgende virale lading (onvoldoende gecontroleerd door het immuunsysteem) voor 501Y.V1 is 5,3 dagen [CI 2.7-7.8] en valt daarmee ruim binnen de momenteel in de praktijk gehanteerde besmettelijke duur van 13 dagen (2 dagen voor + 10 dagen na symptoombegin).

Bovendien is de gerapporteerde tijd tot negativatie van 8,2 dagen [CI 6,5-9,7] voor wild-type opvallend kort in het kader van wat we inmiddels weten over 'prolonged viral shedding'. Zoals in vorige adviezen besproken, werd in eerdere cohortes met grotere groepen aangetoond via viruscultuur dat ook bij hoge virale ladingen de kans op secundaire infecties zeer laag is na een bepaalde tijd (4-6).

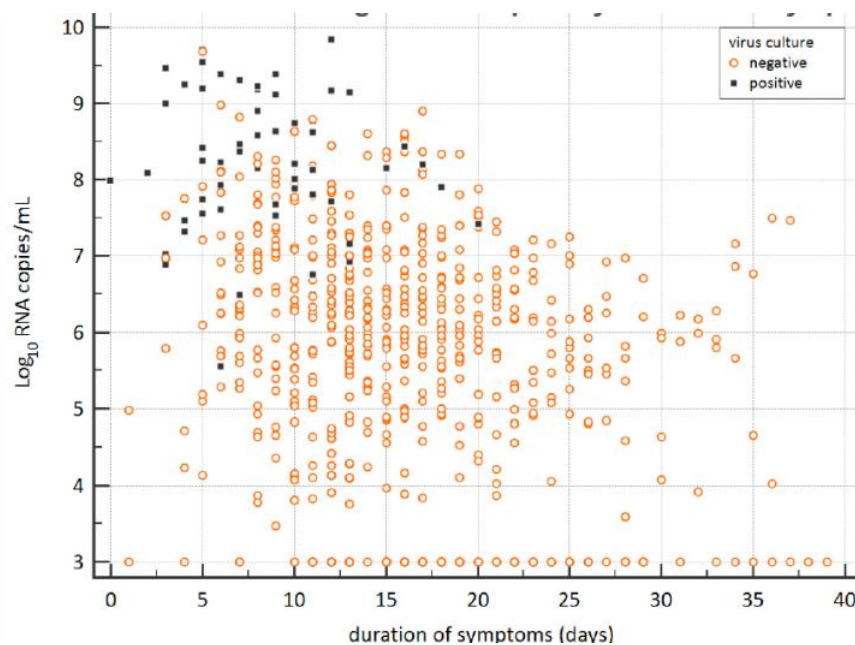
In een studie van **Brown en collega's**, werd geen toegenomen replicatie van B.1.1.7 stammen gevonden in humane luchtwegcellen (7). Dit suggereert dat de hogere besmettelijkheid van de UK variant niet te wijten is aan een verhoogde virale replicatie, in tegenstelling tot de stammen met de D614G mutatie.

Gelijkaardige resultaten worden gerapporteerd door **Abdelnabi et al.** voor onderzoek met een hamstermodel, waar virale ladingen op longweefsel 4 dagen na infectie gelijkaardig waren voor de verschillende varianten (8).

Figuur 2: Cultuur-positiviteit volgens virale lading en tijd na begin symptomen
(Bron: Singanayagam et al (5))



Figuur 3: Cultuur-positiviteit naar virale lading en tijd sinds symptomen bij gehospitaliseerde patiënten
(Bron: van Kampen et al. (6))



Initiële rapporten vermelden dat de 501Y.V1 variant geassocieerd was met hogere virale ladingen op het moment van testafname maar dit werd inmiddels weerlegd (9).

4. Quarantaine - update beschikbare gegevens en wetenschappelijke literatuur

4.1. GEGEVENS AGENTSCHAP ZORG & GEZONDHEID

In de uitbraken met de 501Y.V2 variant in een andere regio in West-Vlaanderen, waren enkele oudere patiënten met een incubatietijd van 10 tot 12 dagen mogelijks de oorzaak van een uitbraak in een woonzorgcentrum. De vraag wordt daarom gesteld of bij gekende blootstelling aan 501Y.V2 variant en collectiviteit met risicopersonen de quarantaine van 10 dagen niet moet verlengd worden.

Een bijkomende vraag is of de test aan het einde van de quarantaine niet verplicht moet worden voor iedereen (nu optioneel, bij geen test: 10 dagen quarantaine) of de quarantaine anders verlengd tot 14 dagen. In een school met 900 leerlingen in een wijk met een erg hoge besmettingsgraad werden bij grootschalige testing de volgende besmettingen vastgesteld:

Populatie	Initiële test +	Test D1-D6 +	Test D7 +	Test D7+ én asymptomatisch én negatieve test D1 én geen besmet familielid)
900	30 (3,3%)	20 (2,3%)	50 (5,9%)	19 (2,2%)

% worden weergegeven tov totale populatie die nog niet positief testte.

4.2. BELGISCHE GEGEVENS CONTACT TRACING

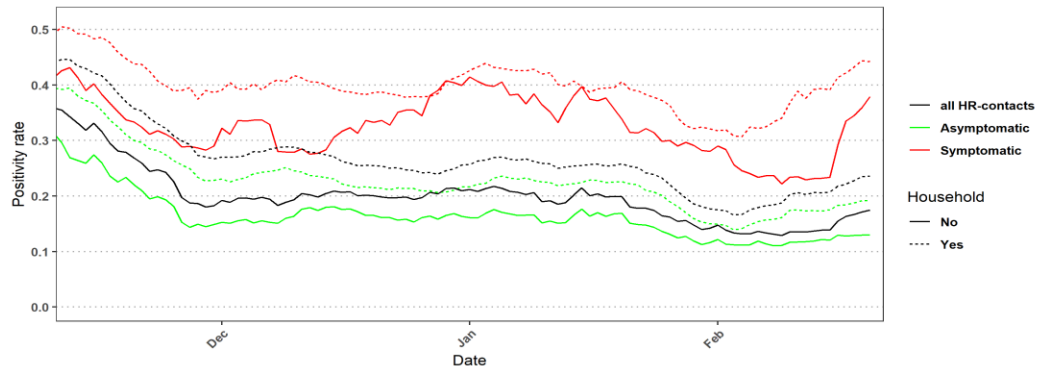
De gegevens uit Belgische contact tracing moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden aangezien er momenteel omwille van technische redenen niet gegarandeerd kan worden dat variabelen zoals "household contact" niet beïnvloed worden door duplicaten in de dataset. Dit wordt verder onderzocht. Bovendien is voor veel HRC in de databank de datum laatste contact onbekend, waardoor gedetailleerde analyses moeilijk zijn.

De test-strategie werd gewijzigd op 25/01 met de mogelijkheid tot uitvoeren van 2 testen voor elk hoog-risicocontact.

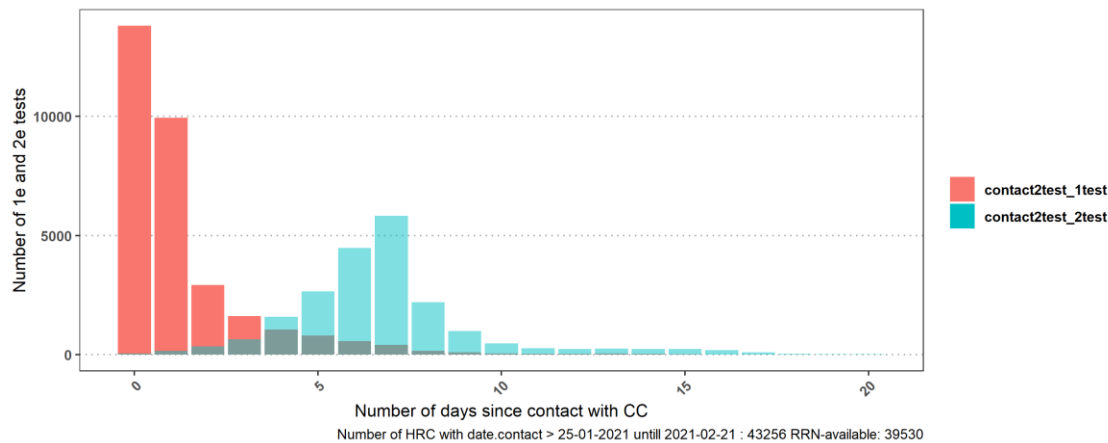
- 76% van alle HRC die 6 jaar of ouder zijn (ongeacht tijdstip van identificatie tov laatste hoog-risico contact) ondergaat minstens 1 test binnen de 10 dagen na het laatste hoog-risico contact met de indexpersoon.
 - bij kinderen onder de 6 jaar is dit 33% (moeten volgens de richtlijnen enkel getest worden in geval van hoog-risico contact buiten het gezin).
- 80% van de personen die geïdentificeerd worden binnen 4d na laatste hoog-risicocontact ondergaat een 1^e test (N= 31 633).
 - Hiervan is 21% positief.
- Van de personen die een negatief resultaat hebben op de 1^e test, ondergaat bijna 80% nog een tweede test.
 - Hiervan is 17% positief.

- Tijdens de periode van 25/1-21/02/2021 is er informatie beschikbaar over 39 530 hoog-risico contacten die geïdentificeerd werden binnen de 3 dagen na het laatste contact met de indexpatiënt. Bij de 1^e test werden 7 133 gevallen gedetecteerd. Door middel van de 2^e test werden 3 118 bijkomende gevallen opgespoord. Er is geen informatie beschikbaar over de symptomen op het moment van deze 2^e test.

Figuur 4. Positiviteitsratio van alle testen uitgevoerd bij HRC, naar symptoomstatus op moment van contact met het call center en relatie tot indexpatiënt.



Figuur 5: Totaal aantal tests bij HRC die bij identificatie <4 dagen na laatste HR-contact met indexpatiënt zijn, opgedeeld tussen 1^e en 2^e test, 25/01-21/02/2021 (N=39 530)



4.3. INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

Er werden recent geen wijzigingen aangebracht in de aanbevolen duur van quarantaine door CDC (10-14d zonder test, verkorting tot 7 dagen mogelijk indien test negatief dag 5), UK (10d zonder test – te tellen vanaf begin symptomen indexpatiënt (!)), ECDC (14d zonder test, verkorting voor reizigers mogelijk indien test negatief op dag 5-7), WHO (14d zonder test).

De WHO-richtlijnen in verband met contact tracing van [1 februari](#) vermelden het volgende:

“WHO advises that any national adjustment in the quarantine period from 14 days balances the public health risks and benefits against its social and economic impact. Prolonged absence from social and economic activities is challenging for most people, and this is likely to affect individual adherence to quarantine recommendations. Shortening the quarantine period will result in a larger proportion of contacts becoming infectious after leaving quarantine, but conversely may lead to greater compliance and result in a reduction of transmission. Testing at the end of shortened quarantine can help improve confidence that an asymptomatic contact leaving quarantine is not infected, particularly when the quarantine period is less than 14 days; but this relies on the availability and accuracy of tests and rapid turnaround time.”

5. Andere overwegingen

- Het voordeel van een langere isolatie-/quarantaineduur moet afgewogen worden tegen het risico van een verminderde bereidheid van personen om zich te laten testen en zich correct aan de isolatie-/quarantainemaatregelen te houden. Ook een verplichting tot tweede test op het einde van de isolatieperiode kan leiden tot een mindere bereidheid om zich te laten testen bij milde (mogelijke) klachten van COVID-19.
- Te frequente wijzigingen in de procedures en richtlijnen (vorige advies 19/01) ondergraven het vertrouwen in de richtlijnen.
- Een residueel risico op besmettelijkheid na het beëindigen van de isolatieperiode van 10 dagen, wordt vermoedelijk minstens deels ondervangen door de algemene nog geldende regels rond afstand, gebruik mondmaskers, ventilatie.
- Isolatie binnen het huishouden houdt in dat de persoon afstand moet kunnen bewaren van de huisgenoten, wat niet altijd mogelijk is. Als er geen afstand kan bewaard worden, betekent dit met de huidige isolatieduur van 10 dagen dat de quarantaine voor de hoog-risicocontacten binnen het gezin ook pas van start kan gaan na de 10e dag van isolatie van de index, met in totaal dus 10+10 (indien geen test) of 10+7 (indien wel een test op D7) dagen quarantaine. Bij een verlenging van de isolatieduur heeft dit ook implicaties voor de nu al erg lange quarantaine duur van de gezinsleden.
- De positiviteitsratio bij de 2^e test is hoog (hoger dan gerapporteerd in bv. september), maar de algemene secondary attack rate over de afgelopen maanden is niet gestegen (figuur 4) ondanks verhoogde circulatie van nieuwe varianten.
- De potentiële winst van een verplichting lijkt te beperkt om mogelijke negatieve effecten te rechtvaardigen maar de test aan het einde van de quarantaine kan wel aangemoedigd worden. De facto wordt deze test nu al voorgesteld als standaard: elk hoog-risico contact ≥ 6 jaar krijgt sowieso een uitnodiging en testcode waarmee hij/zij zich gratis kan laten testen in een testcentrum naar keuze.

De volgende personen hebben deelgenomen aan dit advies:

Naima Hammami (Zorg en Gezondheid), Nicolas Franco (UNamur), Steven Callens (UZ Gent), Olivier Denis (CHU – UCL Namur), Olivier Vandenberghe (ULB), Dominique Roberfroid (KCE, UNamur), Anne Tilmanne (Huderf), Stefan Teughels (Wachtposten Vlaanderen), Steven Van Gucht (Sciensano), Koen Vandendriessche (UZA), Romain Mahieu (COCOM), Brigitte Bouton (AViQ), Emmanuel André (KU Leuven - NRC), Geert Molenberghs (KU Leuven/U Hasselt), Sophie Quoilin (Sciensano), Tinne Lernout (Sciensano), Valeska Laisnez (Sciensano), Bénédicte Delaere (CHU –UCL Namur), Pierrette Melin (CHU Liège), Paul Pardon (FOD Volksgezondheid), Michèle Gérard (CHU St Pierre), Laura Cornelissen (Sciensano)

6. Referenties

1. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment – a systematic review. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2021 Feb 26];(ciaa1764). Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1764>
2. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Feb 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
3. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2021 Feb 19;2021.02.16.21251535.
4. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 Aug 13 [cited 2020 Aug 17];25(32). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
5. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 May 11]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2765641>
6. van Kampen, J.J.A., van de Vijver, D.A.M.C., Fraaij, P.L.A. et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* 12, 267 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4>
7. Brown JC, Goldhill DH, Zhou J, Peacock TP, Frise R, Goonawardane N, et al. Increased transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 (VOC 202012/01) is not accounted for by a replicative advantage in primary airway cells or antibody escape [Internet]. *Microbiology*; 2021 Feb [cited 2021 Feb 25]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.24.432576>
8. Abdelnabi R, Boudewijns R, Foo CS, Seldeslachts L, Sanchez-Felipe L, Zhang X, et al. Comparative infectivity and pathogenesis of emerging SARS-CoV-2 variants in Syrian hamsters. *bioRxiv*. 2021 Feb 26;2021.02.26.433062.

9. Walker AS, Vihta K-D, Gethings O, Pritchard E, Jones J, House T, et al. Increased infections, but not viral burden, with a new SARS-CoV-2 variant. medRxiv. 2021 Jan 15;2021.01.13.21249721.

7. Bijlage

7.1. DETAILED INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS ON DURATION OF ISOLATION

AUTHOR	MILD/MODERATE	SEVERE DISEASE	IMMUNOCOMPROMISED	COMMENTS
WHO	Min. 10d after symptom onset + extra 3d no symptoms	Consider test-based (including VL/nAb) if prolonged symptoms	NA	Min. 13d for symptomatic cases Min. 10d for asymptomatic cases
ECDC	Clinical improvement + no fever for 3d + 10d after symptom onset OR 2x neg PCR	Clinical improvement + no fever for 3d + min. 14-20d after symptom onset OR 2x neg. PCR	Clinical improvement + no fever for 3d + 20d after symptom onset OR 2x neg PCR	Residents/staff of LTCF or other vulnerable population (prison, migrant hosting facility): like immunocompromised
CDC	no fever for 24h + 10d after symptom onset	Consider 20d	Consider test-based	
RKI (DE)	48h no symptoms + 10d after symptom onset	(defined as requiring O ₂) As mild cases + negative PCR	Case-by-case	No symptoms = "significant clinical improvement" high CT-values can be considered "negative PCR" LTCF: like severe Recommends test (Ag or PCR) before ending isolation in probable or confirmed infection with VOC.
RIVM (NL)	24h no symptoms + 7d after symptom onset (+ 48h no fever for HCW only)	Only if still hospitalized: 14d after symptom onset + 48h clinical improvement If still mechanically ventilated: 21d after SO + 48h clinical recovery + 2x neg PCR on LRT specimen	24h no symptoms + 14d after symptom onset + consider 2x neg PCR	If still asymptomatic 72h after test: end isolation in LTCF: 24h no symptoms + 48h no fever + 14d
SPF (FR)	48h no fever/dyspnea + 7d after symptom onset	?	48h no fever/dyspnea + 10d after symptom onset	7d from date of test for asymptomatic
PHE (UK)	48h no fever + clinical improvement + 10d after symptom onset	48h no fever + clinical improvement + 14d after symptom onset	As severe + consider testing	Considers changing recommendations?

7.2. RECOMMENDATIONS OF THE HEALTH SECURITY COMMITTEE FOR A COMMON EU APPROACH REGARDING ISOLATION FOR COVID-19 PATIENTS AND QUARANTINE FOR CONTACTS AND TRAVELLERS (11/01/2021 – NOT UPDATED SINCE)

Available at :

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/hsc_quarantine-isolation_recomm_en.pdf

Isolation Measures

- Countries should ensure that COVID-19 cases with mild or moderate symptoms are isolated for a minimum of 7-10 days and resolution of fever for at least three days and improvement of other clinical symptoms as nationally defined e.g. 24 or 48 hours without any COVID-19 specific symptoms, or if the patient has two consecutive, negative SARS-CoV-2 RT-PCR tests in at least 24-hour interval or a nationally accepted equivalent such as a PCR test results with exceeding a defined threshold for presumed non-infectiousness (e.g. CT of >30).
- For severe cases, it should be ensured that the patients can be released from isolation after a period of minimum 10 to 14 days, in-line with national recommendations and potentially up to 20-21 days (as nationally defined) and when there is resolution of fever and improvement of other clinical symptoms for at least three days. Alternatively, two consecutive negative SARS-CoV-2 RT-PCR tests in an at least 24-hour interval or, if nationally defined, a rapid anti-gen test (RAT) with similar performance characteristics or a nationally accepted equivalent such as a PCR test results with exceeding a defined threshold for presumed non-infectiousness (e.g. CT of >30) can serve to decide the release of a COVID-19 patient from isolation.
- Particular attention should be paid to immunocompromised cases, for which an isolation period of 20 days after onset of symptoms is recommended, but a case-by-case decision should be made and nationally set recommendations applied.
- In the case of asymptomatic confirmed COVID-19 cases, countries should put in place isolation measures of 10 days after the sample was taken and, if nationally defined, a SARS-CoV-2 RT-PCR test at the end of isolation.

Quarantine Measures for Contacts

Countries should ensure at least 10 to 14 day quarantine period (starting with the day after the last potentially infectious exposure) for high-risk contacts with a confirmed SARS-CoV-2 positive case, in accordance with national recommendations. Persons developing symptoms during the quarantine period should be immediately isolated and tested for SARS-CoV-2. This quarantine period could be shortened to 5 to 10 days after exposure in the absence of symptoms if a RT-PCR test or RAT, according to national recommendations, is negative at a nationally defined day e.g. 5, 7 or 10 of quarantine.