

# Brononderzoek en contact tracing

RAG 1 juli 2021

## Context

Een belangrijke maatregel bij het inperken van epidemieën is het identificeren en isoleren van (mogelijk) geïnfecteerde personen. Er wordt hiervoor gebruik gemaakt van contact tracing.

Op 18 juni 2021 heeft het OCC aan de deelstaten en het Interfederaal Comité Testing & Tracing gevraagd om na te gaan hoe bij de “backward-tracing” de beperking tot 2 dagen uitgebreid kan worden voor het opsporen van besmettingen en clusters, en wordt aan de RAG gevraagd om een wetenschappelijk advies te geven.

In de eerste plaats lijkt het hierbij belangrijk om een verduidelijking te geven over de gebruikte terminologie, omdat er in de vraag een verwarring is tussen “forward” contact tracing en “backward” bron onderzoek.

**Forward tracing**, is het klassieke contact onderzoek dat in de COVID-19 epidemie door de call centra gebeurt. Hierbij worden de personen opgespoord die mogelijk door de index besmet werden, zodat zij in quarantaine geplaatst kunnen worden voordat ze zelf nieuwe contacten besmetten. Het doel is het doorbreken van transmissieketens. De periode die daarbij gehanteerd wordt is de (meest) besmettelijke periode van de index, vanaf twee dagen voor de start van de symptomen (of voor de testafname ingeval van positieve test bij asymptomatische persoon).

Bij **backward tracing** gaat het om brononderzoek, of het zoeken naar de oorzaak van de besmetting(en) (plaats of persoon). Het doel is om transmissieketens die mogelijk gemist werden (asymptomatische persoon of niet getest) te identificeren en alsnog te onderbreken. Als periode wordt de (maximale) incubatieperiode gehanteerd van de index(en), dus meestal 10 dagen tot 2 weken. Bij een goed brononderzoek worden de ‘whereabouts’ gevraagd van verschillende indexen (bijvoorbeeld geografisch gelinkte gevallen). Deze gegevens worden dan samen gelegd om een gemeenschappelijke factor (locatie/situatie) te vinden en zo de meest waarschijnlijke bron te identificeren. Andere personen die ook op het gevonden ‘event’ aanwezig waren, kunnen dan ook gecontacteerd en getest worden. Brononderzoek is zeer arbeidsintensief, vraagt ervaring in de materie en is moeilijk te automatiseren.

In Vlaanderen gebeurt momenteel (case by case) brononderzoek bij mensen die met een variant of concern (VOC) besmet zijn, indien dit binnen de 14 dagen na staalafname gekend is. Daarbij wordt een periode van 10 dagen teruggedaan voor de symptomen/test van de index. Er zijn plannen om systematisch brononderzoek in te voeren bij een veralgemeende lage incidentie. In Brussel gebeurt ook backward tracing in sommige settings (kwetsbare personen, WZC) en bij sommige nieuwe VOCs die nog niet frequent voorkomen. Er is geen duidelijke tijdsperiode voor vastgelegd, dit hangt af van de situatie. In Wallonië gebeurt er ook backward tracing in de context van nieuwe VOCs en meer recent ook in het kader van twee belangrijke uitbraken in WZC, zonder dat daarbij de bron kon worden vastgesteld. Hierbij werd 15 dagen terug gegaan.

In de gesprekken van het call center met de index gevallen worden nu ook al enkele vragen gesteld in verband met de mogelijke bron van besmetting. Er wordt gevraagd of de index een idee heeft waar hij de infectie opgelopen heeft (plaats van infectie, met eventueel naam en tijdstip) en door wie hij zou kunnen besmet zijn (bron van infectie, geen persoonsgegevens maar wel soort relatie) in de 14 dagen voor de start van symptomen, en waar hij/zij is geweest twee dagen voor de symptomen/positieve test (oa restaurant, feest, activiteit sportvereniging...). Deze gegevens worden gebruikt door de regio's om bijvoorbeeld een arbeidsgeneeskundige dienst in te lichten als een werksituatie als mogelijke bron opgegeven wordt, of om clusters te detecteren, maar niet systematisch om gemeenschappelijke bronnen op te sporen.

In dit RAG document wordt een advies gegeven over het nut van het verlengen van de periode voor forward tracing van 2 dagen tot 7 dagen en aanbevelingen voor backward tracing.

## Discussiepunten

### Forward contact tracing:

- Er is consensus dat de meest besmettelijke periode loopt van vlak voor de start van symptomen tot de eerste dagen van symptomen.
- In de internationale richtlijnen blijft de consensus dat de meest effectieve periode voor forward contact tracing is van 2 dagen voor de start van symptomen tot het moment van isolatie. Sommige studies raden een periode van 3 dagen voor de start van symptomen aan om nog meer besmette personen op te sporen maar er lijken geen argumenten te zijn om de periode voor forward tracing naar 7 dagen te verlengen.
- Voor asymptomatische personen weet men niet hoe lang zij al positief zijn, noch of zij nog besmettelijk zijn, omdat niet gekend is hoe lang de PCR test al positief is. Hoewel de virale lading na de eerste week daalt, is een langdurig positieve PCR test mogelijk (tot minstens drie maand), zonder dat dit gelijk staat met besmettelijkheid. Voor asymptomatische personen (die een niet onaanzienlijk aandeel van de positieve testen uitmaken) lijkt het dan ook niet zinvol de periode voor forward contact tracing uit te breiden.
- Het grootste risico op besmetting is bij de huishoudcontacten, maar in deze groep zal het geen effect hebben om de periode van forward contact tracing uit te breiden.
- Het uitbreiden van de periode voor contact tracing via de call centers naar 7 dagen zou een rol kunnen spelen om personen te identificeren die aan een zelfde bron werden blootgesteld als de index, maar asymptomatisch zijn en dus niet worden opgepikt. Maar dat zou betekenen dat een groter aantal personen getest en in quarantaine moeten en dit kan een negatieve impact hebben op compliance met de maatregelen en het opgeven van contacten. Als er een zeer hoge vaccinatiegraad is (en dus nog weinig mensen in quarantaine moeten) kan dit eventueel overwogen worden, in functie van de epidemiologische situatie. Dit kan tegen het eind van de zomer opnieuw geëvalueerd worden (in een bredere bespreking rond testen en contact tracing gedurende de herfst/winter).
- Het uitbreiden van de periode heeft ook gevolgen op personeel en middelen, dat mogelijk nuttiger kan besteed worden.

### **Backward contact tracing:**

- Modeling studies en praktijkervaringen (KULeuven, regio's) tonen het nut aan van backward contact tracing.
- Onderzoek van de KUL met backward tracing, waarbij personen waarmee een besmette student nauw contact had tussen dag 3 en dag 7 voor de start van de symptomen ook getest worden, toont aan dat er een hoog percentage van hen positief test (tot 9%). Deze resultaten bevatten ook personen die aan dezelfde bron werden blootgesteld als de index persoon, bv op een event, of een koffeestje.
- Backward tracing is echter een zeer intensief proces, dat veel tijd en mankracht vraagt. Zolang de incidentie te hoog is, is het niet zinvol en niet haalbaar om een veralgemeende backward contact tracing in te voeren.
- De belangrijkste prioriteit is het opsporen van events met superverspreiders, waarbij de personen die deelgenomen hebben aan het event kunnen gecontacteerd worden om zich ook te laten testen. De beperking hierbij is dat er vaak geen lijsten van deelnemers zijn. Evenwel kan er via bv de gemeente of de organisator van een evenement wel een algemene oproep gedaan worden voor personen die mogelijk deelgenomen hebben (bv aan al diegenen die een ticket gekocht hebben). Informatie over mogelijke bronnen kan ook gebruikt worden om bijvoorbeeld gericht controles te doen op ventilatie in een plaats met aangetoond hoog risico (zoals een specifiek restaurant bv.).
- In collectiviteiten (zoals WZC) is vooral forward contact tracing en een bredere screening bij een cluster belangrijk, om verdere verspreiding te voorkomen.
- Het verzamelen van informatie over evenementen/plaatsen waar veel mensen besmet werden is ook belangrijk om te begrijpen in welke omstandigheden de besmettingen worden opgelopen.
- Backward contact tracing is niet eenvoudig te implementeren. Het oplijsten van whereabouts gedurende bijvoorbeeld 10 dagen voor de start van symptomen/positieve test kan gebeuren door call agents (eens het aantal te bellen personen lager ligt en er dus meer tijd beschikbaar is per gesprek). Verwerking van alle gegevens gebeurt dan best zo geautomatiseerd mogelijk maar zal altijd expertise/mankracht blijven vragen van field agents of de regionale gezondheidsautoriteiten. Een beperkende factor voor automatisering is dat personen een zelfde evenement of plaats op verschillende manieren kunnen rapporteren.
- Alle personen die via backward tracing geïdentificeerd worden, moeten ook getest worden (via PCR). Verdere maatregelen zijn afhankelijk van het resultaat van de test en de tijdsperiode (bv. geen quarantaine meer als de blootstelling meer dan 10 dagen geleden was).

### **Aanbevelingen**

#### **Algemeen**

- Contact tracing (forward en backward) kan nooit volstaan om NPI's (niet farmaceutische maatregelen) te vervangen. Het is één onderdeel van een grotere geheel aan maatregelen om de epidemie onder controle te houden.
- Het is belangrijk om de procedures rond forward en backward tracing zoveel mogelijk te harmoniseren voor de verschillende regio's en settings (bv scholen, werkplaatsen enz.).

### **Verlenging periode forward tracing**

- Er is onvoldoende evidentie die er op wijst dat de periode voor het opsporen van de personen die mogelijk door de index persoon werden besmet moet verlengd worden. Daarom wordt aanbevolen om de standaard periode van 2 dagen te behouden voor forward contact tracing.
- De RAG herhaalt ook het eerder [advies](#) om ook laag risicocontacten te testen en zo meer personen op te sporen waarvan men meer zeker is dat zij effectief risico hebben gelopen. Dit kan ook nuttiger zijn nu de Delta variant dominant wordt (hogere besmettelijkheid).

### **Invoeren backward tracing**

- Zolang er algemene hoge circulatie van het virus is, is veralgemeende backward tracing niet haalbaar. Onder een bepaalde drempel (en zo lang het nog steeds de doelstelling is zoveel mogelijk gevallen te detecteren) kan dit wel nuttig zijn. De RAG stelt voor minstens naar veralgemeende backward tracing over te gaan als we in alarmniveau 1 zijn, behalve voor personen die terugkeren van een reis (en de besmetting daar opliepen). Hierbij wordt prioriteit gegeven aan het opsporen van evenementen of activiteiten die aan de bron lagen van een infectie, eerder dan een individu.
- Voor de bevraging van de 'whereabouts' door de call centers wordt voorgesteld om de periode uit te breiden van twee dagen voor de symptomen/test tot tien dagen. Er moet verder bekeken worden via welk technisch systeem de verzamelde informatie dan kan leiden tot automatische alerten voor de regio's als een bepaalde plaats meermaals wordt opgegeven. Dit kan bijdragen tot de identificatie van superverspreidingsevenementen.
- Opdat backward tracing echt zinvol kan zijn is het belangrijk om te kunnen beschikken over een lijst van personen die aan eenzelfde bron van besmetting hebben blootgestaan, zoals deelnemers aan een publiek of privé evenement of personen in een restaurant.
- In bepaalde situaties kan backward tracing ook nuttig zijn boven deze drempel. Het gaat dan vooral om besmettingen met nog niet wijdverspreide VOC's, en bepaalde situaties met hoger risico op clusters (zoals deelnemers aan een trouw bv.).
- Als te gebruiken periode wordt 10 dagen voor de start van symptomen of positieve test voorgesteld.

### **De volgende personen hebben deelgenomen aan dit advies:**

Caroline Boulouffe (AViQ), Eddie De Block (Cohesio), Steven De Keukeleire (microbiologie), Olivier Denis (CHU-UCL Namur), Karine Eerdekens (Mensura), Nicolas Franco (UNamur), Naïma Hammami (Zorg en Gezondheid), Yves Lafort (Sciensano), Valeska Laisnez (Sciensano), Tinne Lernout (Sciensano), Romain Mahieu (COCOM), Geert Molenberghs (UHasselt-KULeuven), Lieve Mussen (Mensura), Anne Tilmanne (Huderf), Steven Van Gucht (Sciensano), Dirk Wildemeersch (Zorg en Gezondheid).

## Literature and international recommendations

### 1) Forward contact tracing

There is still consensus that the most effective period for tracing people who had a high-risk contact with a symptomatic index case is from two days before the start of the symptoms until the start of the isolation period. The rationale is that infectiousness generally starts 2 days before the onset of symptoms and continues to be high during the days after onset. For pragmatic reasons, the same approach is used for asymptomatic COVID-19 cases, using the day of diagnosis as the reference point. All international agencies and most countries continue to utilize this period (1–3).

This is mostly based on a modeling study by He et al. that estimated that infectiousness started from 2.3 days before symptom onset and peaked at 0.7 days (4). However, Ashcroft et al. challenged these findings and claimed that the model had an error and underestimated the number of infections more than 2 days before symptom onset (5). They concluded that you need to look back at least 4 days to catch 90% of pre-symptomatic infections. He et al. acknowledged the error, corrected it and concluded that it may be adequate to enquire about close contacts up to 3 days before the index first shows symptoms (6). Zhang et al. analyzed data from 100 secondary cases and came to a similar conclusion, that the contact tracing period should be earlier than 2 days (7). A pre-print systematic review and meta-analysis of 17 studies calculated that the mean transmission time ranged from 2.91 days before symptom onset to 1.20 days after symptom onset, with a mean of 0.6 days before symptom onset (8). The authors conclude that transmission of SARS-CoV-2 is most likely in the day before symptom onset, although that in some contexts the mean could be almost three days before onset.

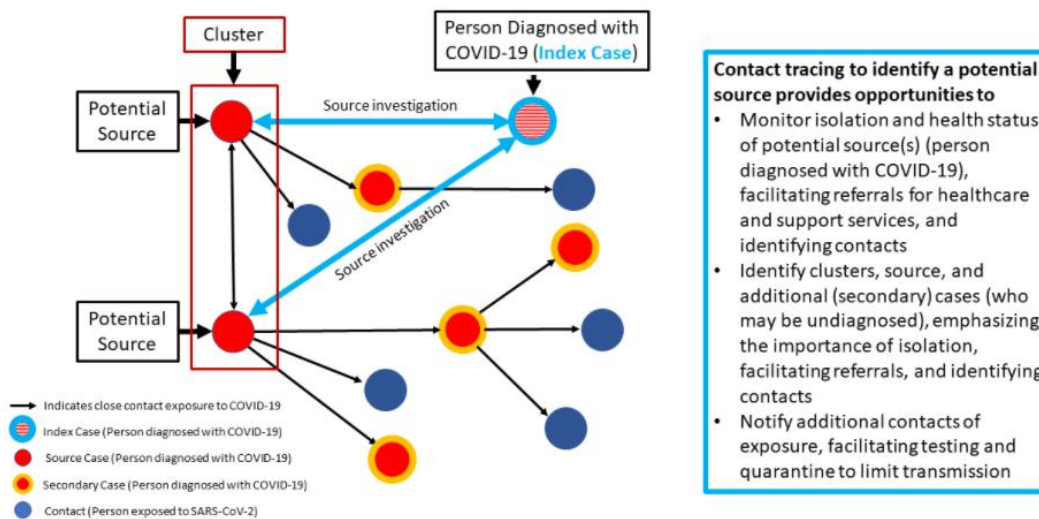
No studies have yet assessed the period of pre-symptoms infectiousness for the current variants of concern.

### 2) Backward contact tracing

#### Literature

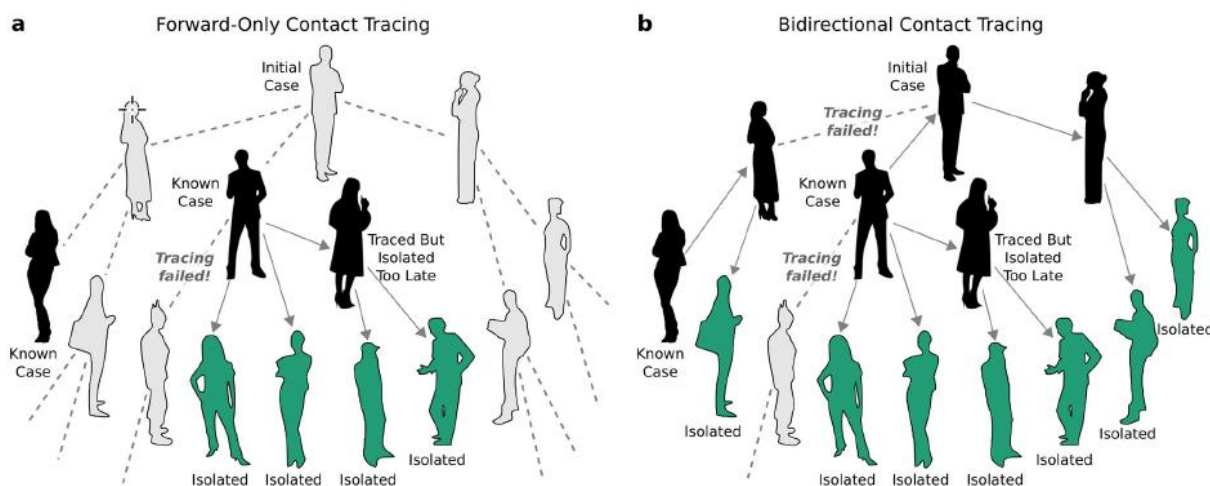
The theoretical potential of source investigation/backward contact tracing is illustrated in the Figure below (copied from CDC (1)). It comprises (1) identification of the potential source person(s), and assessment of his/her/their isolation and health status; (2) identification and isolation of additional secondary cases of these source persons; (3) identification and quarantine of high-risk contacts of the newly identified cases.

## COVID-19 Source Investigation: Potential to Interrupt Ongoing Transmission



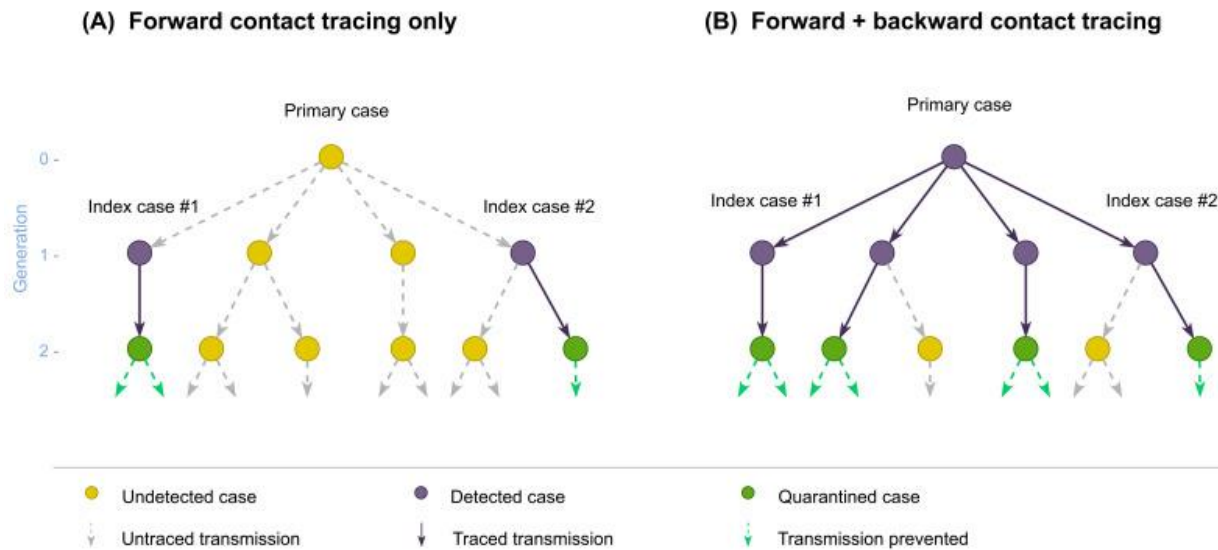
Literature on the added effect of backward contact tracing to the standard forward contact tracing is scarce and comes mostly from modeling exercises.

Bradshaw et al. modeled 'bidirectional' contact tracing using 'reverse-tracing' to identify the initial case who infected a known case, and then continuing tracing to iteratively discover other cases related to the initial case (9). In their model, **bidirectional tracing more than doubled the reduction in effective reproduction number achieved by forward-tracing alone**, while dramatically increasing resilience to low incidence and test sensitivity. The greatest gains were realized by expanding the manual tracing window from 2 to 6 days pre-symptom-onset.



**a** Notifying people exposed to known cases (black) and isolating them (green) can prevent further transmission, but will miss asymptomatic and undiagnosed cases (gray) and descendants. **b** Bidirectional tracing also notifies and tests potential infectors, enabling isolation of additional cases.

Endo et al. also explored the potential of combining backward contact tracing with more conventional forward contact tracing through modeling (10). They found that backward tracing could identify a primary case generating 3-10 times more infections than a randomly chosen case, typically **increasing the proportion of subsequent cases averted by a factor of 2-3**. The estimated number of cases averted by backward tracing became greater with a higher degree of over-dispersion, as is observed with SARS-CoV-2.



Kojaku et al. included in their model the leveraged probability that a source person is a super spreader (the 'friendship paradox', that states that your friends tend to have more friends than you, because the more friends someone has, the more often they show up in someone's friend list), resulting in **an exceptional efficacy of backward contact tracing at identifying super-spreaders and super-spreading events** (11). They call for a revision of current contact-tracing strategies.

### International guidelines

In its contact tracing guidelines, dated 18 November 2020, [ECDC](#) advises to ask a case under investigation whether they attended any events or gatherings in the **one to two weeks prior to symptom onset**, especially if these took place in environments known to be at high-risk of transmission (3). Cases should be asked if they can provide contact details of attendees or event organizers which allows public health authorities to follow up accordingly. To speed up the process, it advises to already start interviewing the case about contacts while awaiting the test result.

In its guidelines of February 1, 2021, [WHO](#) states that identifying the source of infection through case investigation is key to detecting unrecognized chains of transmission and common points of exposure, because most SARS-CoV-2 infections originate from relatively few individuals in high-transmission events or settings (12). At population level, source investigations help identify risk factors and allow development of targeted public health and social measures. Investigation into the source of infection should be conducted from up to 14 days before the start of symptoms in

the index case (or diagnosis of an asymptomatic case), **focusing particularly on the time period of two to seven days before symptom onset.**

### **Country guidelines**

Several countries list source investigation as a useful strategy, but it remains often unclear to what extent it is being applied.

In France, systematic backward contact tracing, going back 10 days before symptom onset, was piloted in several departments (13). In the pilot, nearly **10% of index cases were able to identify an event that was at the source of their infection** leading to the identification of co-exposed persons (excluding household contacts). In the days following their isolation, nearly **10% of these co-exposed individuals also became positive.**

In consequence, backward contact tracing will be expanded to the whole country from 1<sup>st</sup> July 2021 onwards. After having listed the contact cases of patient zero, the Health Insurance investigator questions the patient to find out if he or she has any information on the **place or event (with at least 10 people present, without respecting the barrier gestures)** where he or she could have contracted Covid-19 and the people who might also have been exposed to the risk of contamination. If necessary, the investigator then conducts an interview specifically dedicated to backward tracing. People who shared the same event or the same place of contamination simultaneously are then defined as co-exposed and are traced, tested and isolated in turn. Backward contact tracing is, however, **only considered useful as long as the level of virus circulation is low or moderate** (less than 5,000 new cases per day), because the longer time of the interview (40 minutes on average) and the additional pressure on the tracing and testing capacity.

The RIVM of The Netherlands recommends, when performing source investigation, to document all close contacts the index case had during the incubation period (14). The incubation period is elsewhere said to be **2-14 days, with an average of 5-6 days** (15).

The Robert Koch Institute of Germany lists in its contact tracing recommendations of 20 May 2021 backward contact tracing as a possible strategy (16). The source of infection is determined and its transmission potential evaluated, retrospectively **14 days from the onset of symptoms**. The following steps must be observed: (1) risk assessment (one-time vs. continuous exposure; infection environment/ settings - e.g. spatiality, length of stay, density of persons, ventilation conditions, activities, indications of aerosol transmission); (2) if necessary, involvement of the organizer or another key person; (3) case search. Situations in which several people may have been infected (for example, bus trips, joint celebrations), or transmission events in which risk groups are involved, and indications of exposure to newly emerging variants of concern must be prioritized.

CDC recommends looking back over the 14 days prior to symptom onset or specimen collection date (for asymptomatic cases) and identifying interactions with people (close contacts), places, and events that may have been the source of the infection for the person with COVID-19 (1). To identify person(s), places(s), or event(s) most likely to be the source of exposure to the index case, the **timeframe of 2–7 days prior to symptom onset or specimen collection date** can be considered.



Backward contact tracing is more commonly done in Asian countries. For example, in Japan and Singapore backward tracing of contacts up to 14 days prior to symptom onset has been done from the beginning of the COVID-19 epidemic (17,18).

## References

1. CDC. Health Departments [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/contact-tracing/contact-tracing-plan/source-investigation.html>
2. World Health Organization. Contact tracing in the context of COVID-19: interim guidance, 1 February 2021. 2021 [cited 2021 Jun 25]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339128>
3. covid-19-contact-tracing-public-health-management-third-update.pdf [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-contact-tracing-public-health-management-third-update.pdf>
4. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020 May;26(5):672–5.
5. Ashcroft P, Huisman JS, Lehtinen S, Bouman JA, Althaus CL, Regoes RR, et al. COVID-19 infectivity profile correction. *Swiss Medical Weekly* [Internet]. 2020 Aug 5 [cited 2020 Sep 15];150(3132). Available from: <https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20336>
6. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020 Sep 1;26(9):1491–3.
7. Zhang Y, Muscatello D, Tian Y, Chen Y, Li S, Duan W, et al. Role of presymptomatic transmission of COVID-19: evidence from Beijing, China. *J Epidemiol Community Health*. 2021 Jan 1;75(1):84–7.
8. Casey M, Griffin J, McAloon CG, Byrne AW, Madden JM, Evoy DM, et al. Pre-symptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data. *medRxiv*. 2020 Jun 11;2020.05.08.20094870.
9. Bradshaw WJ, Alley EC, Huggins JH, Lloyd AL, Esvelt KM. Bidirectional contact tracing could dramatically improve COVID-19 control. *Nat Commun*. 2021 Jan 11;12(1):232.
10. Endo A, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Leclerc QJ, Knight GM, Medley GF, Atkins KE, et al. Implication of backward contact tracing in the presence of overdispersed transmission in COVID-19 outbreaks. *Wellcome Open Res*. 2020;5:239.
11. Kojaku S, Hébert-Dufresne L, Mones E, Lehmann S, Ahn Y-Y. The effectiveness of backward contact tracing in networks. *Nat Phys*. 2021 May;17(5):652–8.
12. WHO-2019-nCoV-Contact\_Tracing-2021.1-eng.pdf [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339128/WHO-2019-nCoV-Contact\\_Tracing-2021.1-eng.pdf?sequence=24&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339128/WHO-2019-nCoV-Contact_Tracing-2021.1-eng.pdf?sequence=24&isAllowed=y)

13. 2021-06-17-cp-generalisation-retrotracing.pdf [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/2021-06-17-cp-generalisation-retrotracing.pdf>
14. Protocol bron- en contactonderzoek COVID-19 | LCI richtlijnen [Internet]. [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://lci.rivm.nl/COVID-19-bco>
15. COVID-19 | LCI richtlijnen [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>
16. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Contact Tracing for SARS-CoV-2 Infections [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html;jsessionid=291C0475E4E9D3C2E0883C2C98D53807.internet061?nn=13490888#doc13516162bodyText7](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html;jsessionid=291C0475E4E9D3C2E0883C2C98D53807.internet061?nn=13490888#doc13516162bodyText7)
17. 000639224.pdf [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000639224.pdf>
18. The importance of contact tracing in Singapore and the role technology plays [Internet]. OpenGov Asia. 2020 [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://opengovasia.com/the-importance-of-contact-tracing-in-singapore-and-the-role-technology-plays/>