

Teststrategie: Optionen zur Optimierung

Stefan Mathis-Edenhofer, Florian Trauner, Peter Schneider

17. Mai 2022

Wissenschaftliche Jahrestagung der ÖGPH, online

Gesundheit Österreich
GmbH 

Ziele des Testens / Optimierungsziele

- **Symptomdiagnostik:** Diagnostik von Covid-19 bei charakteristischen Symptomen
- **Dunkelziffer reduzieren:** Identifikation von symptomlosen, aber infektiösen Personen, um präsymptomatische und asymptomatische Übertragungen zu vermeiden
- **Freitesten** aus der Isolation oder Quarantäne
- **Surveillance**
- ... aber auch **sparen:** sparsamer Einsatz von Tests – zielgerichteter Einsatz!

Ziele des Testens / Optimierungsziele

- Operationalisierung:
 - möglichst niedrige Fallzahlen (da proportional zur Systemlast, Morbidität und Mortalität)
 - niedrige R_{eff} (unter 1), negatives Wachstum/Rückgang der Fallzahlen bzw. der Fall-Inzidenz; schneller Rückgang und damit verbunden Rückgang der
 - Krankenstandstage/Tage in Isolation/Quarantäne,
 - der Morbidität und Mortalität (insbesondere bei Personen mit erhöhtem Risiko) und der
 - Rückgang der Belastung des Gesundheitswesens
 - Verringerung von Tagen in Isolation/Quarantäne bei beschwerdefreien Fällen/Verdachtsfällen
 - hohe Zahl an positiven Tests je durchgeführten Tests: effizientes Testen - dort wo eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit zu erwarten ist – z.B. im Umfeld eines Falls, Gebiete mit hoher Inzidenz
 - umfassenden Zugang zu benötigten Tests mit schnellem Testergebnis

Hebel im Bereich der Symptomdiagnostik

- Symptome (früh) erkennen
- Symptome als Test-Anlass erkennen und den Test (gleich) wahrnehmen
- bei positivem Testergebnis isolieren und „weetersagen“

Verhaltenstipps für das Frühjahr 2022

Im Frühjahr findet das Leben wieder vermehrt draußen statt. Das macht es dem Virus schwerer, sich zu verbreiten. Um Ansteckungen in Innenräumen zu verhindern, empfiehlt das RKI die Hygienemaßnahmen (AHA+A+L) weiterhin einzuhalten. Das gilt auch für Geimpfte und Genesene.



Abstand



Hygiene



Alltag mit Maske



Corona-Warn-App



Lüften

1

Symptome? Daheim bleiben!

Bei **Symptomen*** solltest du zuhause bleiben und Kontakte meiden – auch wenn dein Schnelltest negativ ist. Melde dich bei deiner Hausärztin/ deinem Hausarzt und lass dich in der Praxis testen, auch wenn du geimpft oder genesen bist. ^[1] Schwere Symptome außerhalb der Praxisöffnungszeiten? Ärztlichen Bereitschaftsdienst anrufen (116 117)!



* Unter anderem: Schnupfen, Halsschmerzen, Kopf- und Gliederschmerzen, Husten, erhöhte Temperatur oder Fieber, Kurzatmigkeit, Verlust des Geruchs-/Geschmackssinns, allgemeine Schwäche.

Achtung. Geimpfte haben oft nur sehr leichte Symptome und können dennoch infiziert sein und andere anstecken!

2

Test positiv? Weitersagen!

Wenn du dich testest und dein Testergebnis positiv ausfällt, gib deinem privaten und beruflichen Umfeld sofort Bescheid. Benachrichtige jede Person, die du bis zu 2 Tage vor Symptombeginn oder positivem Test getroffen hast (z. B. über Teilen des Testergebnisses in der Corona-Warn-App) und meide alle Kontakte.



Achtung: Gehörst du zu einer Risikogruppe für einen schweren Verlauf, bespreche mit deiner Ärztin/deinem Arzt die Möglichkeit einer frühzeitigen Therapie. ^[2]

Hebel außerhalb der Symptomdiagnostik I

- wichtige Test-Anlässe (er-)kennen/erhalten* und den Test wahrnehmen:
 - nach Verständigung über einen Kontakt mit einer infizierten Person,
 - vor Treffen mit Personen mit erhöhtem Risiko,
 - nach Aufenthalt an Orten mit hoher Inzidenz

* z.B. durch informelle Netze wie Schulkind-Eltern-Netzwerke; „Weitersagen“ vereinbaren



3

Kontakt zu Risikogruppen? Nur geimpft oder genesen und mit negativem Testergebnis und ohne Symptome!

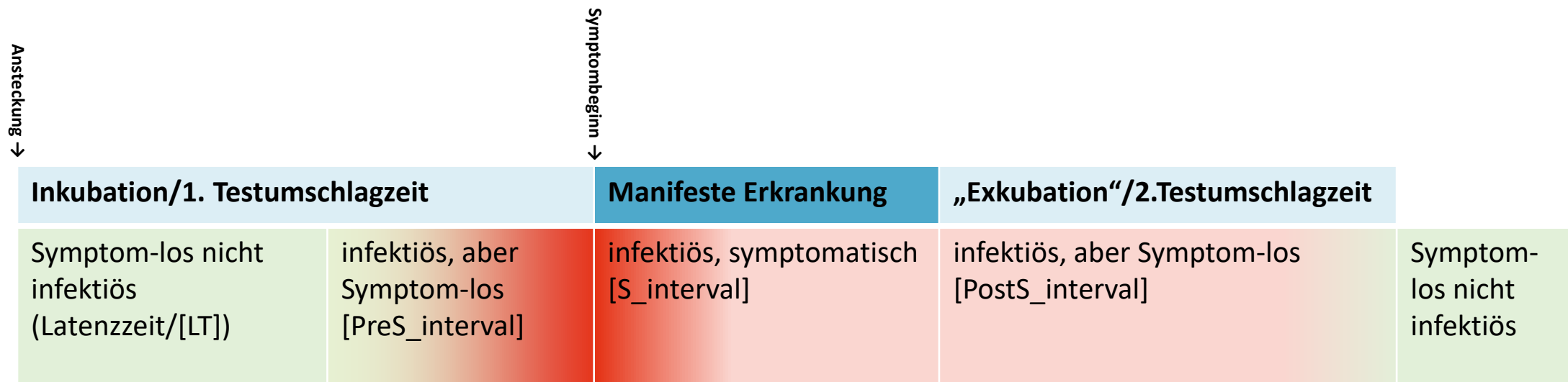
Wenn du Symptome hast, solltest du besonders auf den Kontakt mit Personen mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf (z. B. ältere Menschen oder Menschen mit Vorerkrankungen) verzichten. **Personen mit hohem Risiko sollten unbedingt selbst vollständig geimpft sein** und nur Kontakt zu symptomfreien Geimpften oder Genesenen mit negativem, tagesaktuellem Testergebnis haben. In einigen Einrichtungen z. B. in Krankenhäusern oder Pflegeeinrichtungen bleibt die Testpflicht bestehen.



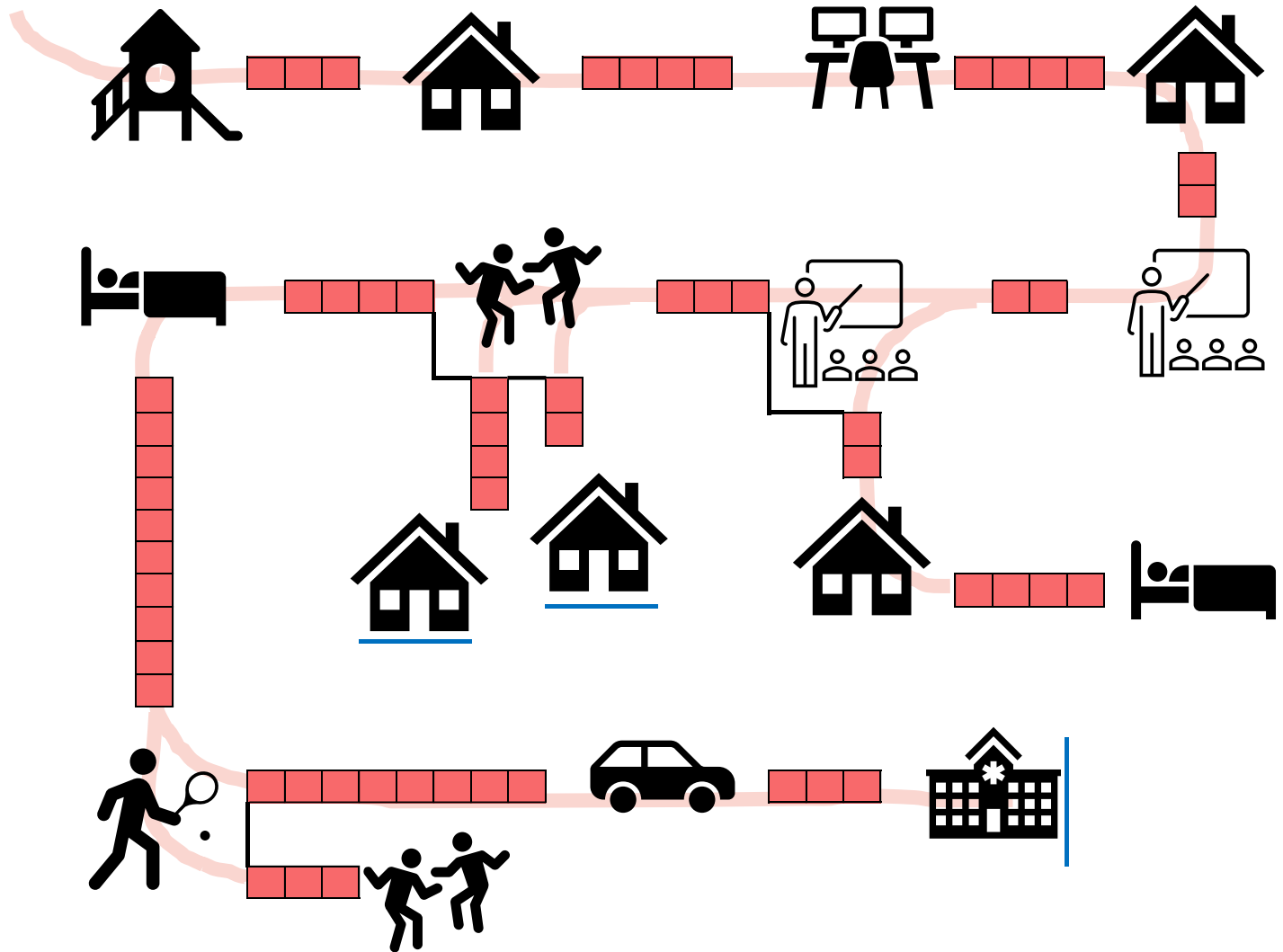
Stand: 30.03.2022

Hebel außerhalb der Symptomdiagnostik II

- beim Freitesten aus der Quarantäne
 - Berücksichtigung der Testumschlagzeiten, um das Ergebnis richtig zu interpretieren
- beim Freitesten aus der Isolation
 - Berücksichtigung der Symptomatik und der Testumschlagzeiten & richtige Durchführung (Gewährleistung der Sensitivität, um Infektiosität sorgfältig zu erkennen)



Settings, Generationszeiten und individuelle R_{eff}



Zielgruppenmodell: Beiträge einzelner Altersgruppen zum Ansteckungsgeschehen

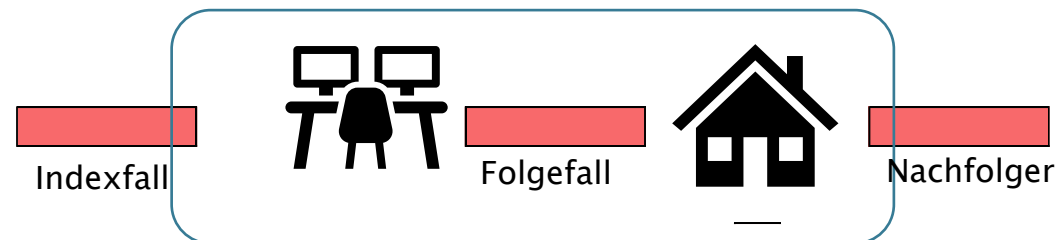
target group modell

positive cases

	proportion cases	proportion population	mean GT	basic R	effective R	r of age group	absolute growth from age group
1 Kleinkinder (0-3)	2,14%	2,1%	3	5	0,84	0,94	2,0%
2 Kindergartenkinder (4-5)	2,47%	2,5%	3	10	1,68	1,17	2,9%
3 Volksschule (6-10)	5,76%	5,8%	3	10	1,68	1,17	6,8%
4 Pflichtschüler (11-15)	5,17%	5,2%	3	10	1,68	1,17	6,1%
5 Ausbildung (16-19)	3,44%	3,4%	4	15	1,35	1,08	3,7%
6 Berufstätige 1 (20-35)	20,68%	20,7%	4	15	1,35	1,08	22,2%
7 Berufstätige 2 (36-50)	22,72%	22,7%	4	10	0,90	0,97	22,1%
8 Berufstätige 3 (51-75)	31,15%	31,2%	4	10	0,90	0,97	30,4%
9 Senioren (76+)	6,47%	6,5%	4	5	0,45	0,80	5,2%
	100,0%	100,0%			1,09		101%

Durch Tests vermeidbare Umstände des Weiterlaufens der Ansteckungskette

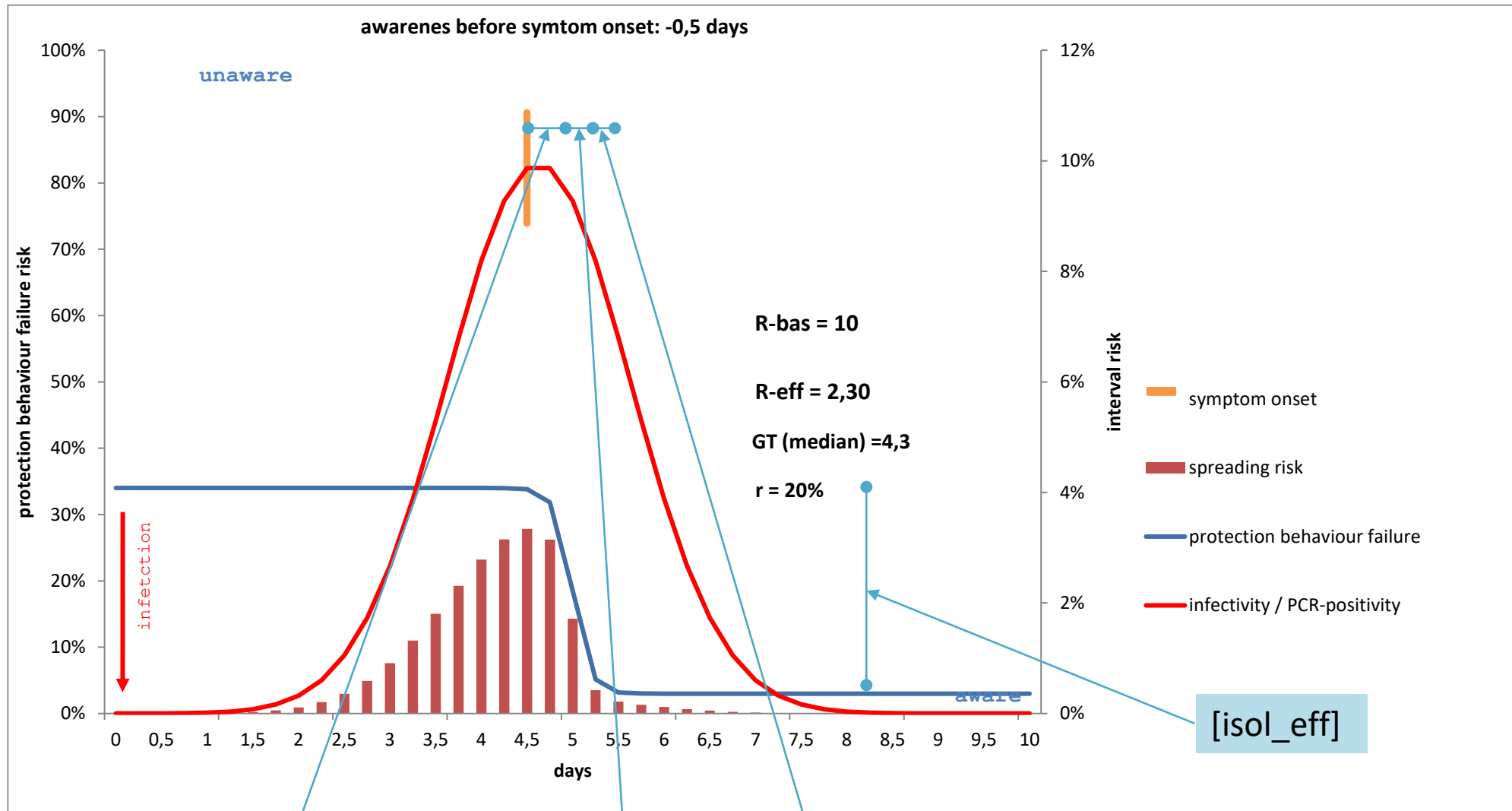
- Indexfall kommt zur Arbeit, ist aber infektiös (Maßnahme: vorher Test)
- Indexfall und Folgefall: inadäquates allgemeines Schutzverhalten
- Indexfall verständigt nicht, nach dem sein Test positiv ist (Maßnahme: Nachweis weitersagen)
- Folgefall: Erkennt Symptom nicht (Maßnahme: Testgrund erkennen)
- Folgefall und Nachfolger: inadäquates allgemeines Schutzverhalten



Parameter im Rahmen der Modellierung der Teststrategie: Optimierungshebel

- [sym_recogn_rate] Symptomerkennung (0% - 100%)
- [sym_recogn_delay] Delay Symptomerkennung (0 - 2 Tage)
- [sym_2_testintent_rate] Testabsicht wenn symptomatisch (0% - 100%)
- [testintent_2_result_delay] Delay Testabsicht bis Testergebnis (0 - 2 Tage)
- [testi_2_self-isol] Rate: Selbst-Isolation wenn Symptome
- [proof_2_isol] Rate: Isolation bei Testpositivität (0% - 100%)
- [isol_delay] Delay Isolationsantritt (0 - 2 Tage)
- [isol_eff] Erfolg der Isolation (0% - 100%)
- [notif_eff] Grad Verständigung/Erhalt Verständigung (0% - 100%)
- [sym_recogn_delay] Delay Symptomerkennung (0 - 2 Tage)
- [notif_delay] Delay Verständigung (0 - 2 Tage)
- [on_spec_2_self-q] Rate: Selbst-Quarantäne/Verkehrseinschr. wenn Verdachtsfall
- [qua_eff] Erfolg der Quarantäne/Verkehrseinschränkung (0% - 100%)
- [qua_delay] Delay Quarantäneantritt (0 - 2 Tage)

Infektionsdynamik-Modell und Parametrisierung

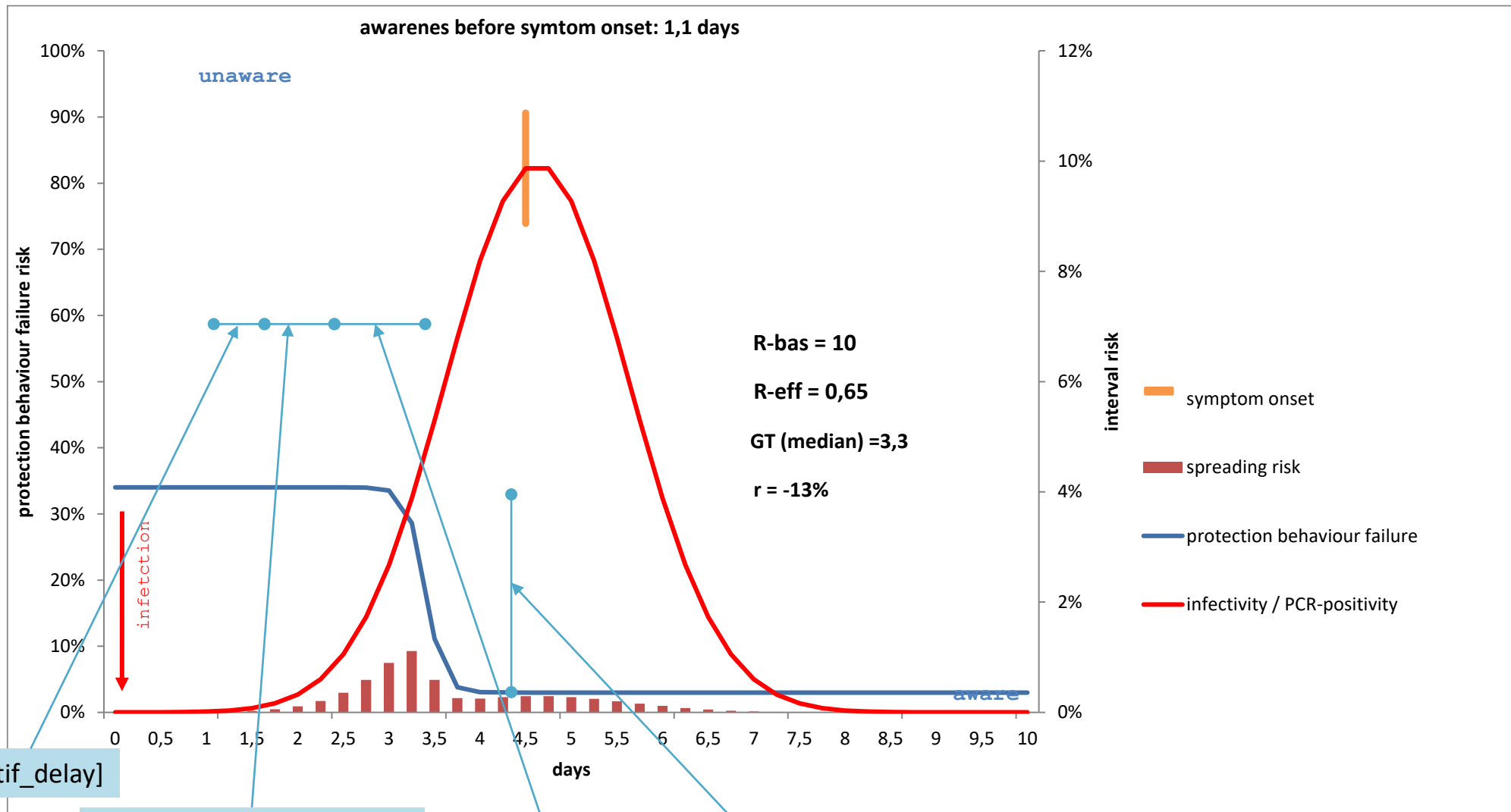


[sym_recogn_delay]

[testintent_2_result_delay]

[isol_delay]

Infektionsdynamik-Modell und Parametrisierung



Diskretisiertes Modell



infection model childs and youth

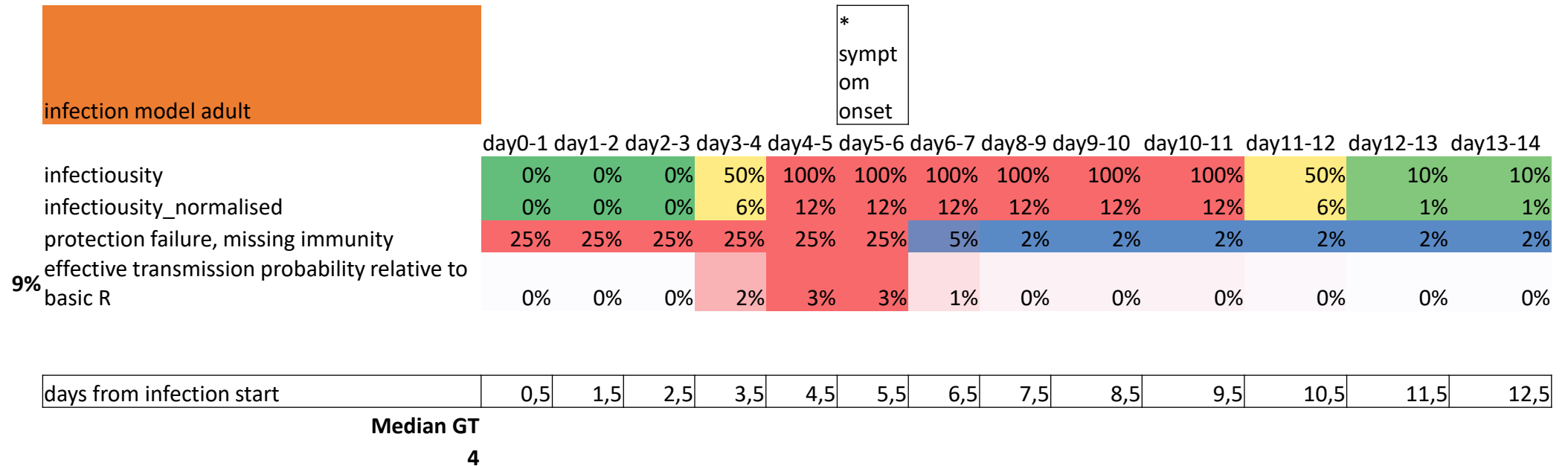
*
sympto
m onset

	day0-1	day1-2	day2-3	day3-4	day4-5	day5-6	day6-7	day8-9	day9-10	day10-11	day11-12	day12-13	day13-14
infectiousity	0%	50%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	50%	10%	10%	10%
infectiousity_normalised	0%	6%	12%	12%	12%	12%	12%	12%	12%	6%	1%	1%	1%
protection failure, missing immunity	40%	40%	40%	40%	30%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
17% effective transmission probability relative to basic R	0%	2%	5%	5%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
days from infection start	0,5	1,5	2,5	3,5	4,5	5,5	6,5	7,5	8,5	9,5	10,5	11,5	12,5

Median GT

3

Diskretisiertes Modell



Modellparameter, die nicht mit der Teststrategie zusammenhängen

- dominanter Covid-Erreger (Wildtyp, Alpha, Delta, Omikron), und daher
 - \emptyset Inkubationszeit (Ansteckung bis Symptombeginn)
 - \emptyset Generationszeitenintervall (Zeit zwischen Ansteckungen)
- Anteil an präsymptomatischen / asymptomatischen Ansteckungen in der Population
- R_0 in verschiedenen Test-Zielgruppen / Übertragbarkeit / attack rate
- Verhaltensfaktor Impfschutz, Immunisierungsgrad (geimpft & genesen)
- Verhaltensfaktor grundsätzliches (stark oder schwach ausgeprägtes) Schutzverhalten in Kontaktsituationen
- Fall-Inzidenz und davon abhängig
 - durchschnittliche Tage in Quarantäne (im Umfeld) je Fall
 - durchschnittliche Krankenstandstage je Fall
 - Hospitalisierungsrate je Fall
 - infection fatality rate (altersgruppenspezifisch) (Fall -> Mortalität)
- Saisonaler Faktor

Ergebnisstand

- Kalibrierung noch im Gang: Abgleich der beobachteten (von Fallzahlen abgeleiteten) Reproduktionszahlen mit den im Modell parametrisierten Reproduktionszahlen

Weitere Schritte

- Erweiterung des Zielgruppenmodells: von Alterszielgruppen zu detaillierteren Zielgruppen unter Berücksichtigung von Settings (Haushalt und Haushaltsgröße, Arbeit, Freizeit, ...) und weiter zu Bevölkerungsgruppen anhand deren Potenzial, die Ansteckungskette weiterzutreiben, dabei:
 - hohes Potenzial bei häufigen Wechseln von einem zum nächsten Setting (alternierende Kontakte)
- Input für Kommunikationsstrategie / Bildungsoffensive insbesondere im Bereich von Public Health/Gesundheitskompetenz

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

DI Dr.med.univ. Stefan Mathis-Edenhofer
Senior Researcher
Abteilung Planung und Systementwicklung

Gesundheit Österreich GmbH

Stubenring 6

1010 Wien

T: +43 1 515 61 - 255

stefan.mathis-edenhofer@goeg.at

www.goeg.at



Datenbasis / Literatur

1. COVID-19 Living Evidence [Internet]. Available from: https://zika.ispm.unibe.ch/assets/data/pub/search_beta/.
2. COVID-19 - Global literature on coronavirus disease [Internet]. Available from: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>.
3. Goldstein E, Lipsitch M, Cevik M. On the Effect of Age on the Transmission of SARS-CoV-2 in Households, Schools, and the Community. *J Infect Dis.* 2021;223:362–369. doi: 10.1093/infdis/jiaa691. Cited in: : PMID: 33119738.
4. Kim D, Ali ST, Kim S, Jo J, Lim J-S, Lee S, Ryu S. Estimation of Serial Interval and Reproduction Number to Quantify the Transmissibility of SARS-CoV-2 Omicron Variant in South Korea. *Viruses* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 8];14:533. doi: 10.3390/v14030533.
5. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 8];5:223–234. doi: 10.3138/jammi-2020-0030.
6. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, Ahern S, Carty PG, O'Brien KK, O'Murchu E, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 8];81:357–371. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.067.
7. Südafrika Report [Internet]. Available from: https://unsupervised.online/static/covid-19/estimating_r_za.html.
8. Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A New Framework and Software to Estimate Time-Varying Reproduction Numbers During Epidemics. *American Journal of Epidemiology* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 8];178:1505–1512. doi: 10.1093/aje/kwt133.
9. Lau LLH, Cowling BJ, Fang VJ, Chan K-H, Lau EHY, Lipsitch M, Cheng CKY, Houck PM, Uyeki TM, Peiris JSM, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis.* 2010;201:1509–1516. doi: 10.1086/652241. Cited in: : PMID: 20377412.
10. RKI Schulanalyse [Internet]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/17/Art_02.html.

11. RKI - Nowcasting [Internet]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/17_20.pdf?__blob=publicationFile.
12. RKI - R-Wert-Erläuterung [Internet]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/R-Wert-Erlaeuterung.pdf?__blob=publicationFile.
13. Cheng H-Y, Cohen T, Lin H-H. Test, trace, and isolate in the UK. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 6];n822. doi: 10.1136/bmj.n822.
14. Smith LE, Potts HWW, Amlôt R, Fear NT, Michie S, Rubin GJ. Adherence to the test, trace, and isolate system in the UK: results from 37 nationally representative surveys. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 6];n608. doi: 10.1136/bmj.n608.
15. Strasser Z, Hadavand A, Murphy S, Estiri H. SARS-CoV-2 Omicron Variant is as Deadly as Previous Waves After Adjusting for Vaccinations, Demographics, and Comorbidities [Internet]. In Review; 2022 [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1601788/v1>.
16. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Flyer: Verhaltenstipps für das Frühjahr 2022 [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Buerger/Flyer-Verhaltenstipps-Fruehjahr-2022.pdf.
17. Overton C, Ward T. Omicron and Delta serial interval distributions from UK contact tracing data* [Internet]. UKHSA; Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1046481/S1480_UKHSA_Omicron_serial_intervals.pdf.
18. SYNTHESIS - COVID-19 Omicron (B.1.1.529) Variant of Concern and Communicability...What We Know So Far [Internet]. Available from: https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wwksf/2022/01/wwksf-omicron-communicability.pdf?sc_lang=en.
19. Maccallini P. An estimation of the proportion of asymptomatic Omicron infection [Internet]. Available from: <https://paolomaccallini.com/2022/01/03/happy-new-variant/>.
20. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JF-W, Wang M, Liu L, Luo Y, Chu H, Huang Y, Nair MS, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 3];602:676–681. doi: 10.1038/s41586-021-04388-0.

21. Amanatidou E, Gkiouliava A, Pella E, Serafidi M, Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Dalamaga M. Breakthrough infections after COVID-19 vaccination: Insights, perspectives and challenges. *Metabolism Open* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 3];14:100180. doi: 10.1016/j.metop.2022.100180.
22. Tang J, Zeng C, Cox TM, Li C, Son YM, Cheon IS, Wu Y, Behl S, Taylor JJ, Chakaraborty R, et al. Mucosal immunity against SARS-CoV-2 variants of concern including Omicron following vaccination [Internet]. medRxiv; 2022 [cited 2022 May 3]. p. 2022.01.26.22269659. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.26.22269659v1>.
23. Johnson. Robust models of SARS-CoV-2 heterogeneity and control [Internet]. Available from: <https://arxiv.org/pdf/2109.11156>.
24. Hart WS, Abbott S, Endo A, Hellewell J, Miller E, Andrews N, Maini PK, Funk S, Thompson RN. Inference of the SARS-CoV-2 generation time using UK household data. *eLife* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 28];11:e70767. doi: 10.7554/eLife.70767.
25. Liu Y, Yu Y, Zhao Y, He D. Reduction in the infection fatality rate of Omicron variant compared to previous variants in South Africa. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 28];S1201971222002284. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.029.
26. Kremer C, Braeye T, Proesmans K, André E, Torneri A, Hens N. Observed serial intervals of SARS-CoV-2 for the Omicron and Delta variants in Belgium based on contact tracing data, 19 November to 31 December 2021 [Internet]. *Epidemiology*; 2022 [cited 2022 Apr 27]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.28.22269756>.
27. Hart WS, Miller E, Andrews NJ, Waight P, Maini PK, Funk S, Thompson RN. Generation time of the alpha and delta SARS-CoV-2 variants: an epidemiological analysis. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 27];22:603–610. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00001-9.
28. Daria S, Islam MdR. The SARS-CoV-2 omicron wave is indicating the end of the pandemic phase but the COVID-19 will continue. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 25];94:2343–2345. doi: 10.1002/jmv.27635.
29. Future variants & reinfections [Internet]. Available from: <https://post.parliament.uk/covid-19-omicron-recent-developments-and-the-likely-impact-of-future-variants-on-the-pandemic/>.
30. Health.nz. Omicron Update 2022Feb [Internet]. Health.nz; [cited 2022 Apr 24]. Available from: https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/22_february_2022_-_variants_update.pdf.

31. Adegboye O, Saffary T, Adegboye M, Elfaki F. Individual and network characteristic associated with hospital-acquired Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 24];12:343–349. doi: 10.1016/j.jiph.2018.12.002.
32. Liu Y, Gu Z, Liu J. Uncovering transmission patterns of COVID-19 outbreaks: A region-wide comprehensive retrospective study in Hong Kong. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 24];36:100929. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100929.
33. Wang Y, Wu W, Cheng Z, Tan X, Yang Z, Zeng X, Mei B, Ni Z, Wang X. Super-factors associated with transmission of occupational COVID-19 infection among healthcare staff in Wuhan, China. *Journal of Hospital Infection* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 24];106:25–34. doi: 10.1016/j.jhin.2020.06.023.
34. Béraud G, Kazmierczak S, Beutels P, Levy-Bruhl D, Lenne X, Mielcarek N, Yazdanpanah Y, Boëlle P-Y, Hens N, Dervaux B. The French Connection: The First Large Population-Based Contact Survey in France Relevant for the Spread of Infectious Diseases. *PLoS One*. 2015;10:e0133203. doi: 10.1371/journal.pone.0133203. Cited in: : PMID: 26176549.
35. Bosetti P, Huynh B-T, Abdou AY, Sanchez M, Eisenhauer C, Courtejoie N, Accardo J, Salje H, Guillemot D, Moslonka-Lefebvre M, et al. Lockdown impact on age-specific contact patterns and behaviours in France [Internet]. medRxiv; 2020 [cited 2022 Apr 20]. p. 2020.10.07.20205104. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.07.20205104v1>.
36. Tran Kiem C, Bosetti P, Paireau J, Crépey P, Salje H, Lefrancq N, Fontanet A, Benamouzig D, Boëlle P-Y, Desenclos J-C, et al. SARS-CoV-2 transmission across age groups in France and implications for control. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 20];12:6895. doi: 10.1038/s41467-021-27163-1.
37. Baker JM. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Transmission Within Households — Four U.S. Jurisdictions, November 2021–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 20];71. doi: 10.15585/mmwr.mm7109e1.
38. Ng T-C, Wen T-H. Spatially Adjusted Time-varying Reproductive Numbers: Understanding the Geographical Expansion of Urban Dengue Outbreaks. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 20];9:19172. doi: 10.1038/s41598-019-55574-0.
39. Kim D, Ali ST, Kim S, Jo J, Lim J-S, Lee S, Ryu S. Estimation of Serial Interval and Reproduction Number to Quantify the Transmissibility of SARS-CoV-2 Omicron Variant in South Korea. *Viruses* [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 20];14:533. doi: 10.3390/v14030533.
40. Backer JA, Eggink D, Andeweg SP, Veldhuijzen IK, van Maarseveen N, Vermaas K, Vlaemynck B, Schepers R, van den Hof S, Reusken CB, et al. Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron BA.1 variant compared with Delta variant, the Netherlands, 13 to 26 December 2021. *Euro Surveill*. 2022;27. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.6.2200042. Cited in: : PMID: 35144721.

41. Helmsdal G, Hansen OK, Møller LF, Christiansen DH, Petersen MS, Kristiansen MF. Omicron outbreak at a private gathering in the Faroe Islands, infecting 21 of 33 triple-vaccinated healthcare workers [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 6]. p. 2021.12.22.21268021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.22.21268021v2>.
42. Lasser J, Sorger J, Richter L, Thurner S, Schmid D, Klimek P. Assessing the impact of SARS-CoV-2 prevention measures in Austrian schools using agent-based simulations and cluster tracing data. *Nat Commun* [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 3];13:554. doi: 10.1038/s41467-022-28170-6.
43. Abbott S, Sherratt K, Gerstung M, Funk S. Estimation of the test to test distribution as a proxy for generation interval distribution for the Omicron variant in England [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 2]. p. 2022.01.08.22268920. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.08.22268920v1>.
44. Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, Skov RL, Krause TG, Rasmussen M, Sieber RN, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 1]. p. 2022.01.28.22270044. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1>.
45. Imperial College London. Omicron vs Delta replication, 19 December 2021 [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/imperial-college-london-omicron-vs-delta-replication-19-december-2021/imperial-college-london-omicron-vs-delta-replication-19-december-2021>.
46. Hjorleifsson KE, Rognvaldsson S, Jonsson H, Agustsdottir AB, Andresdottir M, Birgisdottir K, Eiriksson O, Eythorsson ES, Fridriksdottir R, Georgsson G, et al. Reconstruction of a large-scale outbreak of SARS-CoV-2 infection in Iceland informs vaccination strategies [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 23]. p. 2021.06.11.21258741. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.11.21258741v1>.
47. Kozlov M. How does Omicron spread so fast? A high viral load isn't the answer. *Nature* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 22]; doi: 10.1038/d41586-022-00129-z.
48. Liu Q, Qin C, Liu M, Liu J. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 21];10:132. doi: 10.1186/s40249-021-00915-3.
49. Suryawanshi RK, Chen IP, Ma T, Syed AM, Simoneau CR, Ciling A, Khalid MM, Sreekumar B, Chen P-Y, George AF, et al. Limited cross-variant immunity after infection with the SARS-CoV-2 Omicron variant without vaccination [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 19]. p. 2022.01.13.22269243. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.13.22269243v1>.
50. Kim D, Jo J, Lim J-S, Ryu S. Serial interval and basic reproduction number of SARS-CoV-2 Omicron variant in South Korea [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 19]. p. 2021.12.25.21268301. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.25.21268301v1>.

51. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, Casey M, Griffin J, Lane E, McEvoy D, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 19];10:e039652. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039652. Cited: in: : PMID: 32801208.
52. Schive K. How long before symptom onset is a person contagious? [Internet]. MIT Medical. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://medical.mit.edu/covid-19-updates/2020/05/how-long-symptom-onset-person-contagious>.
53. Shelton JF, Shastri AJ, Fletez-Brant K, Stella Aslibekyan, Auton A. The UGT2A1/UGT2A2 locus is associated with COVID-19-related loss of smell or taste. *Nat Genet* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 18];1–4. doi: 10.1038/s41588-021-00986-w.
54. Puhach O, Adea K, Hulo N, Sattonnet P, Genecand C, Iten A, Bausch FJ, Kaiser L, Vetter P, Eckerle I, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated patients infected with SARS-CoV-2 WT, Delta and Omicron [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 18]. p. 2022.01.10.22269010. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.10.22269010v1>.
55. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, Wertheim O, Wiegler KB, Jabal KA, Dror A, Nazzal S, Glikman D, Edelstein M. Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021 [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 18]. p. 2022.01.05.22268800. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.05.22268800v2>.
56. Su H, Cheng Y, Witt C, Ma N, Pöschl U. Synergetic measures to contain highly transmissible variants of SARS-CoV-2 [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 17]. p. 2021.11.24.21266824. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.24.21266824v3>.
57. Koçak C. COVID-19 Isolation and Contact Tracing with Country Samples: A Systematic Review. *Iran J Public Health*. 2021;50:1547–1554. doi: 10.18502/ijph.v50i8.6800. Cited: in: : PMID: 34917525.
58. Yuan H-Y, Blakemore C. The impact of multiple non-pharmaceutical interventions on controlling COVID-19 outbreak without lockdown in Hong Kong: A modelling study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2021;100343. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100343. Cited: in: : PMID: 34957427.
59. Alo UR, Nkwo FO, Nweke HF, Achi II, Okemiri HA. Non-Pharmaceutical Interventions against COVID-19 Pandemic: Review of Contact Tracing and Social Distancing Technologies, Protocols, Apps, Security and Open Research Directions. *Sensors (Basel)*. 2021;22:280. doi: 10.3390/s22010280. Cited: in: : PMID: 35009822.

60. Keeling MJ, Hollingsworth TD, Read JM. Efficacy of contact tracing for the containment of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 16];74:861–866. doi: 10.1136/jech-2020-214051. Cited: in : PMID: 32576605.
61. Keating BJ, Mukhtar EH, Elftmann ED, Eweje FR, Gao H, Ibrahim LI, Kathawate RG, Lee AC, Li EH, Moore KA, et al. Early detection of SARS-CoV-2 and other infections in solid organ transplant recipients and household members using wearable devices. *Transpl Int*. 2021;34:1019–1031. doi: 10.1111/tri.13860. Cited: in : PMID: 33735480.
62. Sneppen K, Nielsen BF, Taylor RJ, Simonsen L. Overdispersion in COVID-19 increases the effectiveness of limiting nonrepetitive contacts for transmission control. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:e2016623118. doi: 10.1073/pnas.2016623118. Cited: in : PMID: 33741734.
63. Lyng GD, Sheils NE, Kennedy CJ, Griffin DO, Berke EM. Identifying optimal COVID-19 testing strategies for schools and businesses: Balancing testing frequency, individual test technology, and cost. *PLoS One*. 2021;16:e0248783. doi: 10.1371/journal.pone.0248783. Cited: in : PMID: 33764982.
64. Diebner HH, Timmesfeld N. Exploring COVID-19 Daily Records of Diagnosed Cases and Fatalities Based on Simple Nonparametric Methods. *Infect Dis Rep*. 2021;13:302–328. doi: 10.3390/idr13020031. Cited: in : PMID: 33915940.
65. Ryu S, Ali ST, Noh E, Kim D, Lau EHY, Cowling BJ. Transmission dynamics and control of two epidemic waves of SARS-CoV-2 in South Korea. *BMC Infect Dis*. 2021;21:485. doi: 10.1186/s12879-021-06204-6. Cited: in : PMID: 34039296.
66. Pellis L, Scarabel F, Stage HB, Overton CE, Chappell LHK, Fearon E, Bennett E, Lythgoe KA, House TA, Hall I, et al. Challenges in control of COVID-19: short doubling time and long delay to effect of interventions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2021;376:20200264. doi: 10.1098/rstb.2020.0264. Cited: in : PMID: 34053267.
67. Casey-Bryars M, Griffin J, McAloon C, Byrne A, Madden J, Mc Evoy D, Collins Á, Hunt K, Barber A, Butler F, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data. *BMJ Open*. 2021;11:e041240. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041240. Cited: in : PMID: 34183334.
68. Gog JR, Hill EM, Danon L, Thompson RN. Vaccine escape in a heterogeneous population: insights for SARS-CoV-2 from a simple model. *R Soc Open Sci*. 2021;8:210530. doi: 10.1098/rsos.210530. Cited: in : PMID: 34277027.
69. Tang X, Musa SS, Zhao S, Mei S, He D. Using Proper Mean Generation Intervals in Modeling of COVID-19. *Front Public Health*. 2021;9:691262. doi: 10.3389/fpubh.2021.691262. Cited: in : PMID: 34291032.

70. Lumley SF, Constantinides B, Sanderson N, Rodger G, Street TL, Swann J, Chau KK, O'Donnell D, Warren F, Hoosdally S, et al. Epidemiological data and genome sequencing reveals that nosocomial transmission of SARS-CoV-2 is underestimated and mostly mediated by a small number of highly infectious individuals. *J Infect*. 2021;83:473–482. doi: 10.1016/j.jinf.2021.07.034. Cited in: : PMID: 34332019.
71. Lau YC, Tsang TK, Kennedy-Shaffer L, Kahn R, Lau EHY, Chen D, Wong JY, Ali ST, Wu P, Cowling BJ. Joint Estimation Of Generation Time And Incubation Period For Coronavirus Disease (Covid-19). *J Infect Dis*. 2021;jiab424. doi: 10.1093/infdis/jiab424. Cited in: : PMID: 34423821.
72. Gleeson JP, Brendan Murphy T, O'Brien JD, Friel N, Bargary N, O'Sullivan DJP. Calibrating COVID-19 susceptible-exposed-infected-removed models with time-varying effectivecontact rates. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2022;380:20210120. doi: 10.1098/rsta.2021.0120. Cited in: : PMID: 34802273.
73. McAloon CG, Wall P, Griffin J, Casey M, Barber A, Codd M, Gormley E, Butler F, McV Messam LL, Walsh C, et al. Estimation of the serial interval and proportion of pre-symptomatic transmission events of COVID-19 in Ireland using contact tracing data. *BMC Public Health*. 2021;21:805. doi: 10.1186/s12889-021-10868-9. Cited in: : PMID: 33906635.
74. Zhang J, Cai Y, Lavine C, Peng H, Zhu H, Anand K, Tong P, Gautam A, Mayer M, Rits-Volloch S, et al. Structural and functional impact by SARS-CoV-2 Omicron spike mutations [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 16]. p. 2022.01.11.475922. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.11.475922v1>.
75. Chan MCW, Hui KP, Ho J, Cheung M, Ng K, Ching R, Lai K, Kam T, Gu H, Sit K-Y, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human respiratory tract ex vivo [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1189219/v1>.
76. FACT SHEET COVID-19 disease (SARS-CoV-2 virus) [Internet]. sciensano; 2020 [cited 2022 Jan 16]. Available from: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf.
77. Ontario Ministry of Health. COVID-19 Interim Guidance: Omicron Surge Management of Critical Staffing - Shortages in Highest Risk Settings [Internet]. Ontario Ministry of Health; 2022 [cited 2022 Jan 16]. Available from: https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/early_return%20_to_work.pdf.
78. Ontario Ministry of Health. COVID-19 Integrated Testing & Case, Contact and Outbreak Management - Interim Guidance: Omicron Surge [Internet]. Ontario Ministry of Health; 2022 [cited 2022 Jan 16]. Available from: https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/contact_mngmt/management_cases_contacts_omicron.pdf.
79. Ontario Ministry of Health. COVID-19: Interim Guidance for Schools and Child Care: Omicron Surge [Internet]. Ontario Ministry of Health; 2022 [cited 2022 Jan 16]. Available from: https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/school_childcare_guidance_omicron.pdf

80. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, Feruglio S, Bragstad K, Hungnes O, Ødeskaug LE, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 16];26:2101147. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147.
81. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, Spiess K, Fomsgaard A, Lassaunière MM, Rasmussen M, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 16]. p. 2021.12.27.21268278. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1>.
82. CDC Newsroom [Internet]. CDC. 2016 [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1227-isolation-quarantine-guidance.html>.
83. Janiaud P, Hemkens LG, Ioannidis JPA. Challenges and Lessons Learned From COVID-19 Trials: Should We Be Doing Clinical Trials Differently? *Can J Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 9];37:1353–1364. doi: 10.1016/j.cjca.2021.05.009. Cited in: : PMID: 34077789.
84. COVID-19 research database | Ministry of Business, Innovation & Employment [Internet]. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://www.mbie.govt.nz/science-and-technology/science-and-innovation/research-and-data/nzris/covid-19-research-database/>.
85. Innovation A for C. Evidence Check [Internet]. Agency for Clinical Innovation. 2020 [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://aci.health.nsw.gov.au/covid-19/critical-intelligence-unit/evidence-check>.
86. False negative: How long does it take for coronavirus to become detectable by PCR? [Internet]. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://www.gavi.org/vaccineswork/false-negative-how-long-does-it-take-coronavirus-become-detectable-pcr>.
87. Zhang Z, Bi Q, Fang S, Wei L, Wang X, He J, Wu Y, Liu X, Gao W, Zhang R, et al. Insight into the practical performance of RT-PCR testing for SARS-CoV-2 using serological data: a cohort study. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 9];2:e79–e87. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30200-7. Cited in: : PMID: 33495759.
88. Reassuring news about the protection that SARS-CoV-2 vaccines offer [Internet]. News-Medical.net. 2021 [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://www.news-medical.net/news/20210825/Reassuring-news-about-the-protection-that-SARS-CoV-2-vaccines-offer.aspx>.
89. Estimation of the SARS-CoV-2 infectious period [Internet]. News-Medical.net. 2021 [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://www.news-medical.net/news/20211124/Estimation-of-the-SARS-CoV-2-infectious-period.aspx>.

90. When should I be tested? How soon will I be contagious? Are things different with Delta? [Internet]. MIT Medical. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://medical.mit.edu/covid-19-updates/2021/07/are-things-different-delta>.
91. Hart WS, Maini PK, Thompson RN. High infectiousness immediately before COVID-19 symptom onset highlights the importance of continued contact tracing. *eLife* [Internet]. [cited 2022 Jan 9];10:e65534. doi: 10.7554/eLife.65534. Cited in: : PMID: 33899740.
92. Tang X, Musa SS, Zhao S, Mei S, He D. Using Proper Mean Generation Intervals in Modeling of COVID-19. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 9];9:759. doi: 10.3389/fpubh.2021.691262.
93. Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc Biol Sci* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jan 9];274:599–604. doi: 10.1098/rspb.2006.3754. Cited in: : PMID: 17476782.
94. Lehtinen S, Ashcroft P, Bonhoeffer S. On the relationship between serial interval, infectiousness profile and generation time. *J R Soc Interface* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 9];18:20200756. doi: 10.1098/rsif.2020.0756. Cited in: : PMID: 33402022.
95. Lehtinen S, Ashcroft P, Bonhoeffer S. On the relationship between serial interval, infectiousness profile and generation time. *J R Soc Interface*. 2021;18:20200756. doi: 10.1098/rsif.2020.0756. Cited in: : PMID: 33402022.
96. Hart WS, Maini PK, Thompson RN. High infectiousness immediately before COVID-19 symptom onset highlights the importance of continued contact tracing. *Elife*. 2021;10:e65534. doi: 10.7554/eLife.65534. Cited in: : PMID: 33899740.
97. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Gietaneh W, Birhan TY. Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 9];21:257. doi: 10.1186/s12879-021-05950-x.
98. Rai B, Shukla A, Dwivedi LK. Estimates of serial interval for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 9];9:157–161. doi: 10.1016/j.cegh.2020.08.007. Cited in: : PMID: 32869006.
99. Lewis D. Why many countries failed at COVID contact-tracing — but some got it right. *Nature* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 9];588:384–387. doi: 10.1038/d41586-020-03518-4.
100. Griffin J, Casey M, Collins Á, Hunt K, McEvoy D, Byrne A, McAloon C, Barber A, Lane EA, More S. Rapid review of available evidence on the serial interval and generation time of COVID-19. *BMJ Open* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 13];10:e040263. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040263. Cited in: : PMID: 33234640.