

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

De rol van kinderen in de transmissie van SARS-CoV-2

Wim van der Hoek, Jantien A. Backer, Rogier Bodewes, Ingrid Friesema, Adam Meijer, Roan Pijnacker, Daphne F.M. Reukers, Chantal Reusken, Inge Roof, Nynke Rots, Margreet J.M. te Wierik, A.B. (Rianne) van Gageldonk-Lafeber, C.H.F.M. (Toos) Waegemaekers en Susan van den Hof

Samenvatting

Doel

Nagaan of kinderen een rol spelen in de overdracht van SARS-CoV-2 naar andere kinderen en volwassenen, en inzicht krijgen in symptomatische en asymptomatische infecties bij kinderen.

Opzet

Analyse van nationale COVID-19-meldingsgegevens en prospectief observationeel onderzoek in gezinnen met kinderen.

Methode

Informatie over COVID-19-patiënten en hun contacten werd verkregen uit de registratiesystemen die de GGD gebruikt. In een nog lopend onderzoek werd patiënten met COVID-19 gevraagd deel te nemen als zij een gezin met kinderen hadden. Bij de gezinsleden werden op twee momenten neus- en keelwatten en bloed afgenomen voor PCR-onderzoek en het bepalen van antistoffen tegen SARS-CoV-2.

Resultaten

De meldingsgegevens suggereren dat transmissie voornamelijk plaats vindt tussen volwassenen en in mindere mate tussen ouders en kinderen. Van de gezinsstudie zijn tot nu toe gegevens beschikbaar van 54 gezinnen met in totaal 227 deelnemers. In gezinnen van een bevestigde COVID-19-patiënt hadden kinderen van 1 tot en met 11 jaar minder vaak een positieve uitslag van PCR en de serologische test dan oudere kinderen en volwassenen.

Conclusie

De studie geeft geen aanwijzingen dat kinderen een belangrijke rol spelen in de transmissie van SARS-CoV-2. Kinderen kunnen weldegelijk geïnfecteerd raken, maar transmissie vindt vooral plaats tussen volwassen leeftijdsgenoten en van volwassen gezinsleden naar kinderen. Transmissie onder kinderen onderling of van kinderen naar volwassenen, zoals bij influenza bekend is, lijkt minder vaak voor te komen. Het lopende onderzoek in Nederland en het buitenland zal een nog beter inzicht geven in de rol van kinderen, kinderopvang en scholen in de transmissie van SARS-CoV-2.

Een opvallend kenmerk van de COVID-19 pandemie is dat kinderen minder vaak en minder ernstig ziek worden dan volwassenen. In China, Zuid Korea, Italië, de regio Madrid in Spanje en in de Verenigde Staten betrof 1-5% van laboratorium-bevestigde SARS-CoV-2-infecties personen in de leeftijd tot 19 jaar.¹⁻⁵ In IJsland zijn in verhouding tot de bevolkingsomvang zeer veel testen uitgevoerd. IJslandse kinderen jonger dan 10 jaar die waren getest vanwege verdenking op COVID-19 hadden minder vaak een positieve PCR-uitslag voor SARS-CoV-2 dan kinderen ≥ 10 jaar (6,7% vs. 13,7%). In een willekeurige steekproef van 10.797 personen (3% van de bevolking) had geen van de kinderen < 10 jaar een positieve PCR-uitslag; de prevalentie bij personen van 10-19 jaar was 0,3% en bij 40-49 jarigen 1,5%.⁶

Er zijn ook geen aanwijzingen dat kinderen een belangrijke bron van infectie zijn. In publicaties over clusters van patiënten is de index-patiënt vrijwel altijd een volwassene. In de internationale literatuur zijn slechts een beperkt aantal clusters beschreven waarbij een kind mogelijk – maar niet bewezen – de index was.^{7,8}

Als we afgaan op de beschikbare internationale surveillance- en onderzoeksgegevens lijkt de rol van kinderen in de transmissie van SARS-COV-2 beperkt te zijn. Toch hebben veel landen, waaronder Nederland, besloten tot sluiting van scholen als een van de middelen om de COVID-19-pandemie te bestrijden. Om de overheid te kunnen adviseren over het verdere beleid ten aanzien van de schoolsluiting kreeg het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) op 16 maart 2020 de opdracht van het nationale 'Outbreak Management Team' (OMT) om op korte termijn nader onderzoek uit te voeren naar de rol van kinderen in de epidemie in Nederland.

Het doel van het onderzoek dat wij hier beschrijven is om:

(a) vanuit de nationale surveillancegegevens na te gaan of kinderen een rol spelen in de overdracht van het virus naar andere

kinderen en volwassenen; en

(b) in gezinnen met een COVID-19-patiënt inzicht te krijgen in symptomatische en asymptomatische infecties bij de kinderen en hun mogelijke rol in transmissie.

Methodes

Nationale surveillancegegevens

Laboratorium-bevestigde gevallen van COVID-19 worden door de GGD'en gemeld aan het RIVM in het landelijk registratiesysteem Osiris. In Osiris gingen wij na of bij gemelde COVID-19 patiënten een waarschijnlijke bron was aangegeven die ook in Osiris is gemeld. Van deze transmissieparen werd bepaald of ze dezelfde 6-cijferige postcode hadden, wat hoogstwaarschijnlijk op een transmissie binnen het gezin duidt, hoewel transmissie tussen naaste burenni niet uitgesloten kan worden.

De resultaten van bron- en contactonderzoek worden door 23 van de 25 GGD'en vastgelegd in een ander softwaresysteem, HPZone. Uitgebreid bron- en contactonderzoek werd door de meeste GGD'en alleen in de beginfase van de COVID-19-epidemie uitgevoerd en geregistreerd in HPZone. Voor de huidige analyse gebruikten wij de data die tot en met 2 april 2020 waren ingevoerd. Van contacten van COVID-19-patiënten gingen wij na of ze geïnfecteerd werden en of ze vervolgens in Osiris zijn gemeld.

Onderzoek in gezinnen

Het onderzoek in gezinnen is gebaseerd op een bestaand – 'slapend' – RIVM/METC-protocol 'Study on avian or new influenza virus in humans' en op 2 protocollen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).^{9,10} Het doel van deze onderzoeksprotocollen is om snel klinische, epidemiologische en virologische kenmerken te verzamelen van een relatief klein aantal patiënten en hun contacten in het begin stadium van een epidemie. Het protocol voor de huidige studie is positief beoordeeld door de METC Utrecht (onderzoekdossier NL13529.041.06 met METC-protocolnummer 06-282/E).

Patiënten die bij GGD-regio Utrecht werden gemeld wegens laboratorium-bevestigde SARS-CoV-2 infectie werd gevraagd deel te nemen als zij een gezin met kinderen hadden. Op 23 maart werd het eerste gezin bezocht en per 16 april waren in totaal 54 gezinnen geïnccludeerd. Vaak betrof het gezinnen van positief geteste gezondheidswerkers. Naast deze groep werden namelijk in de betreffende periode alleen mensen uit de hoog-risicogroepen getest, vaak ouderen zonder schoolgaande kinderen.

Tabel 1 toont schematisch het protocol voor het invullen van vragenlijsten en klachtendagboekjes, de afname van neus- en keelwatten (swabs), mondvloeistof en fecesmonsters voor virusdetectie middels PCR, en de afname van bloed en mondvloeistof voor serologische diagnostiek en bepaling van cellulaire immunologische parameters.

	onderzoeksdag														week		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21	4-6	
basisvragenlijst	x																
klachtendagboekje*		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
afronde vragelijst																	x
bloedafname	x														x		x
neus-keelwatt	x														x		
mondvloeistof	x														x		x
fecesmonster	x														x		x
neus-keelwatt (optioneel) ◊			x			x			x				x				

* De patiënt bij wie COVID-19 is bevestigd vult iedere dag een klachtendagboek in. De gezinsleden wordt gevraagd dit iedere 3 dagen in te vullen.

† Afname van neus-keelwatt op dag 1 geldt niet voor de bevestigde COVID-19-patiënt.

◊ Optionele neus-keelwatt iedere 3 dagen is alleen voor deelnemers van 16 jaar en ouder.

Tabel 1
Schematische weergave van het afnameprotocol bij bevestigde COVID-19-patiënten en hun gezinsleden

Dit onderzoek loopt nog en de resultaten die wij in dit artikel presenteren betreffen alleen PCR- en serologische uitslagen van het eerste huisbezoek en het vervolgbezoek dat 2 tot 3 weken later werd afgelegd. De huisbezoeken en bemonstering werden uitgevoerd door verpleegkundigen. Laboratoriumanalyses werden uitgevoerd op het RIVM. Virusdetectie werd gedaan met PCR.¹¹

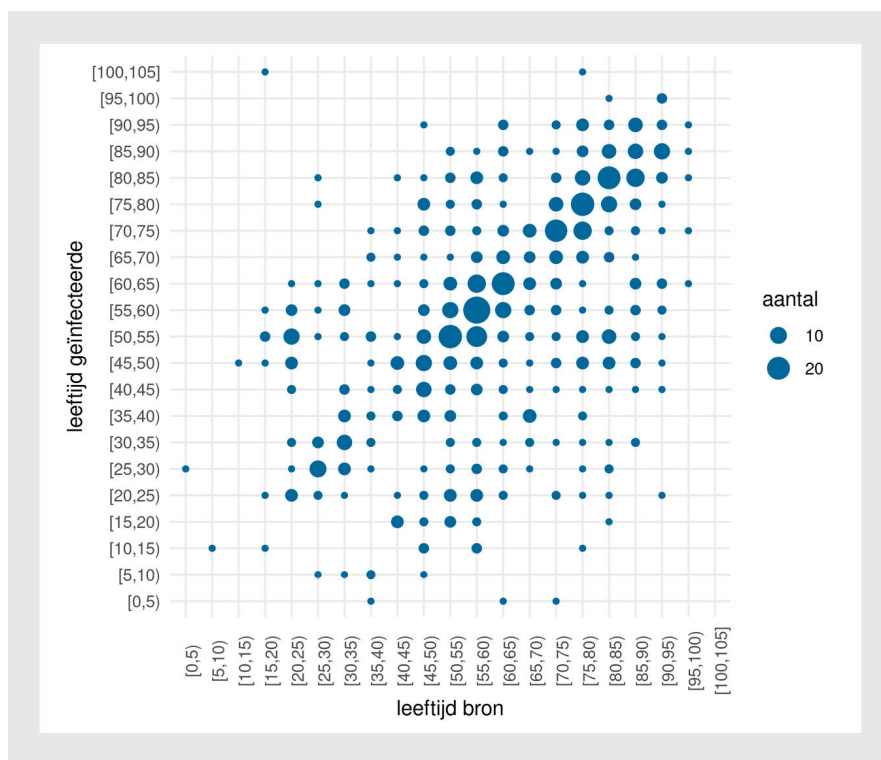
Als maat voor de hoeveelheid virus werd de 'cycle threshold'(Ct)-waarde bepaald. Dat is het aantal PCR-cycli (verdubbelingen) dat nodig is om het virale RNA te detecteren in het PCR-apparaat, waarbij een lage Ct-waarde aangeeft dat veel virus aanwezig is in het monster. Serologisch onderzoek werd uitgevoerd op basis van ELISA-techniek in micro-arrayformat met bevestiging van positieve uitslagen op basis van virusneutralisatie.^{12,13}

Resultaten

Nationale surveillancegegevens

In Nederland zijn tot en met 11 mei van dit jaar 369 personen van 0-18 jaar met laboratorium-bevestigde COVID-19 gemeld in Osiris. Dit is 0,9% van de in totaal 42.788 bevestigde COVID-19-gevallen. Van de 369 kinderen waren er 74 (20%) 0-3 jaar, 38 (10%) 4-11 jaar en 257 (70%) 12-18 jaar.

In de Osirisdata tot en met 13 mei 2020 werden 693 transmissieparen geïdentificeerd. In HPZone werden 55 transmissieparen gevonden, waarvan er 16 overlapt met die uit Osiris. In totaal zijn dus 732 transmissieparen gebruikt voor de analyse. Transmissies blijken voornamelijk plaats te vinden tussen personen van ongeveer dezelfde leeftijd, en in iets mindere mate tussen ouders en kinderen (van alle leeftijden); de figuur geeft een overzicht van de leeftijden in de transmissieparen. De transmissie tussen personen van ongeveer dezelfde leeftijd is vooral duidelijk in oudere leeftijdsgroepen, omdat daar de meeste gevallen gevonden worden.



Figuur
Transmissie van SARS-CoV-2 vindt vooral plaats tussen personen van dezelfde leeftijd

Leeftijd van de bron van infectie met SARS-CoV-2 en van de geïnfecteerde in transmissieparen die geïdentificeerd zijn in de databestanden Osiris (gegevens tot en met 13 mei 2020) en HPZone (gegevens tot en met 2 april 2020). De grootte van de cirkel geeft het aantal transmissieparen in de combinatie 'leeftijd bron-leeftijd geïnfecteerde' aan.

In de leeftijdsgroep onder de 20 jaar vonden wij 31 geïnfecteerden, van wie 9 in de basisschoolleeftijd (tussen 4 en 12), en 23 die 'thuis' (dat wil zeggen: door iemand met dezelfde postcode) geïnfecteerd waren. Van deze 23 thuisinfecties was in 21 gevallen de bron tussen de 21 en 46 jaar ouder dan de geïnfecteerde, wat zou kunnen wijzen op een infectie tussen ouder en kind. De andere 2 thuisinfecties vonden plaats tussen leeftijdsgenoten. Er waren 2 geïnfecteerden van 0 jaar oud; de bron had niet dezelfde postcode en was ouder dan 60 jaar. Dit zouden mogelijk grootouders kunnen zijn, maar dat is niet gerapporteerd.

In de leeftijdsgroep onder de 20 jaar vonden wij 11 bronnen, waarvan 5 gezondheidswerkers; deze personen waren tussen de 17 en 19 jaar oud. Er is 1 bron gerapporteerd van 0 jaar oud die 2 weken na de geboorte symptomen kreeg, op dezelfde dag als de moeder. In de rapportage staat dat het ook mogelijk is dat de moeder de bron is geweest, in plaats van andersom.

In totaal werden in HPZone 43 nauwe contacten geregistreerd van 10 COVID-19-patiënten die jonger waren dan 18 jaar; bij geen van hen (0%) werd COVID-19 gediagnosticeerd. De 221 COVID-19-patiënten die 18 jaar of ouder waren, hadden 666 contacten, van wie er 55 (8,3%) COVID-19 kregen.

Onderzoek in gezinnen

De 54 gezinnen tellen 239 deelnemers, van wie 185 gezinsleden. Omdat enkele PCR-uitslagen en vragenlijsten op dag 1 ontbraken, zijn de analyses uitgevoerd voor 227 deelnemers, van wie 174 gezinsleden. Hierbij gaat het om 67 volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar en 107 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 10 jaar (uitersten: 1-16).

PCR van neus- en keelwat gezinsleden

Op onderzoeksdag 1 hadden de kinderen jonger dan 12 jaar minder vaak een positieve neus- of keelwat dan de oudere kinderen en de volwassenen (tabel 2). Er waren geen duidelijke verschillen in Ct-waardes van de positieve monsters tussen de leeftijdsgroepen.

leeftijdscategorie	N	positieve uitslag PCR	Ct-waarde*
		n (%)	mediaan (uitersten)
uitslagen op onderzoeksdag 1			
1-5 jaar	19	2 (10)	31,2 (26,7-35,7)
6-11 jaar	44	7 (16)	25,1 (20,2-34,5)
12-17 jaar	44	15 (34)	28,2 (18,2-35,6)
18-45 jaar	36	10 (28)	32,4 (20,7-36,0)
> 45 jaar	31	13 (42)	28,9 (20,6-36,3)
uitslagen na 2-3 weken			
1-5 jaar	19	1 (5)	32,7
6-11 jaar	39	1 (3)	30,0
12-17 jaar	43	7 (16)	33,9 (30,9-35,3)
18-45 jaar	36	4 (11)	35,1 (28,8-36,2)
> 45 jaar	31	7 (23)	33,6 (28,5-35,7)

* Ct-waarde: 'cycle threshold'-waarde; dat is het aantal PCR-cycli (verdubbelingen) dat nodig is om het virale RNA te detecteren in het PCR-apparaat. Een lage Ct-waarde geeft aan dat er veel virus aanwezig is in het monster.

Tabel 2
PCR-resultaten van neus- en keelwatten van gezinsleden van bevestigde COVID-19-patiënten

De PCR-resultaten na 2 tot 3 weken (mediaan: 16 dagen; uitersten: 14-22 dagen) geven een vergelijkbaar leeftijdspatroon, maar een veel lager aantal positieve uitslagen. De 2 kinderen die jonger dan 12 jaar waren en die na 2 weken een positieve PCR-uitslag hadden, waren nog niet PCR-positief op dag 1. In de andere leeftijdscategorieën was iedereen die na 2 weken positief testte met PCR, ook al PCR-positief op dag 1.

Van de gezinsleden met een positieve PCR-uitslag op dag 1 hadden kinderen onder de 18 jaar minder vaak symptomen op dag 1 (11 van de 24, 46%) dan volwassenen (20 van de 23, 87%). Van de 24 kinderen hadden er wel 16 (67%) klachten gehad in de 14 dagen daarvoor; bij de volwassenen was dit zelfs 91% (21 van de 23). Volwassenen met een positieve PCR-uitslag hadden op dag 1 vaker specifieke luchtwegklachten (keelpijn, hoesten, pijn bij ademhaling, kortademig, ophoesten van slijm of neusverkoudheid dan wel loopneus) dan kinderen (52% vs. 13%) en ook in de 14 dagen ervoor hadden de volwassenen deze klachten vaker dan kinderen ((78% vs. 25%).

Uitslagen serologisch onderzoek

Alle serologische testen op onderzoeksdag 1 bij kinderen < 12 jaar waren negatief en onder de kinderen van 12-17 jaar had 9% een positieve uitslag (tabel 3). Na 2 weken was de seroprevalentie een stuk hoger; nu waren er ook kinderen < 12 jaar met een positieve uitslag. Bij 29 gezinsleden (20%) die op dag 1 serologisch negatief testten was sprake van seroconversie. Alle deelnemers die op beide onderzoeksdagen een positieve serologische testuitslag hadden, lieten een stijging in de titer zien, met uitzondering van 1 volwassene bij wie de titer ongeveer gelijk bleef.

leeftijdscategorie	positieve uitslag op dag 1	positieve uitslag na 2-3 weken
	n/N (%)*	n/N (%)
1-5 jaar	0/19 (0)	3/14 (21)
6-11 jaar	0/39 (0)	4/31 (13)
12-17 jaar	4/43 (9)	12/38 (32)
18-45 jaar	4/35 (11)	11/35 (31)
> 45 jaar	6/31 (19)	13/30 (43)

* Van onderzoeksdag 1 waren er in totaal 167 uitslagen beschikbaar en van serum dat 2 tot 3 weken later was afgenomen in totaal 148 uitslagen.

Tabel 3
Uitslagen van serologisch onderzoek bij gezinsleden van bevestigde COVID-19-patiënten

Beschouwing

In de onderzochte gezinnen testten kinderen van 1 tot en met 11 jaar minder vaak positief met PCR en serologisch onderzoek dan oudere kinderen en volwassenen. Ook op basis van de nationale surveillancedata lijken kinderen geen belangrijke rol te spelen in de transmissie van SARS-CoV-2. Kinderen kunnen weldegelijk geïnfecteerd raken, maar transmissie vindt vooral plaats tussen volwassen leeftijdsgenoten en van volwassen gezinsleden naar kinderen. Transmissie onder kinderen onderling of van kinderen naar volwassenen, zoals bij influenza bekend is, lijkt minder vaak voor te komen.

Een kanttekening is dat de meeste resultaten uit een periode komen dat de scholen gesloten waren. Kinderdagverblijven en scholen gingen dicht vanaf 16 maart 2020. Het effect hiervan op het aantal COVID-19-meldingen onder kinderen is lastig in te schatten, omdat de piek van de COVID-19-epidemie pas een aantal weken later kwam. Daarnaast is de periode vóór en na de sluiting van de kinderdagverblijven en scholen moeilijk te vergelijken door een verandering in het testbeleid. Per 6 maart werden namelijk familieleden, onder wie kinderen, van positieve COVID-19-patiënten niet langer getest op COVID-19 wanneer zij koorts of luchtwegklachten ontwikkelden. Op basis van artikel 26 van de Wet Publieke Gezondheid zijn instellingen wettelijk verplicht om de GGD op de hoogte te stellen van een ongevoelbaar hoog aantal zieken ten gevolge van een infectieziekte. Bij navraag bij alle 25 GGD'en bleek er geen enkele melding te zijn geweest van mogelijke COVID-19-clusters gerelateerd aan school, noodopvang voor school of kinderopvang.

Onze bevindingen passen bij de resultaten van buitenlandse studies. In een onderzoek in de Chinese stad Wuhan werden 105 indexpatiënten en 392 gezinscontacten onderzocht met PCR.¹⁴ In dat onderzoek raakten 64 gezinscontacten besmet, waaronder 4 kinderen < 18 jaar. De secundaire 'attack rate' voor kinderen was 4% ten opzichte van 17% voor volwassenen. In de Chinese provincie Hunan, waar ook alle nauwe contacten 14 dagen onder observatie werden geplaatst en getest met PCR, zag men dat kinderen < 15 jaar minder vatbaar waren voor SARS-CoV-2-infectie dan de oudere leeftijdsgroepen.¹⁵ In een prepublicatie wordt een overzicht gegeven van 31 transmissieclusters met een duidelijk geïdentificeerde index in diverse landen in Azië.¹⁶ Binnen deze clusters waren kinderen (leeftijd: 3 maanden, 9 jaar en < 10 jaar) de index in 3 clusters, de overige 28 clusters hadden een volwassene als index.

Er is 1 melding uit Frankrijk van een kind met COVID-19 dat daarnaast ook een actieve rhinovirus- en influenza A-virusinfectie had, en dat 3 scholen bezocht terwijl hij symptomen had. Geen van de contacten ontwikkelde COVID-19.¹⁷ In Australië werd tussen maart en midden april 2020 bij onderzoek op 10 middelbare en 5 basisscholen bij 9 leerlingen en 9 stafleden een SARS-CoV-2-infectie vastgesteld. Deze 18 personen waren in direct contact geweest met in totaal 735 leerlingen en 128 stafleden. Twee secundaire besmettingen werden vastgesteld, 1 kind (positieve neus- en keelwat en positieve serologische test passend bij recente infectie) en 1 tiener (1 maand later positief bij serologisch onderzoek).¹⁸

Daar staat tegenover dat in een inmiddels veel geciteerde prepublicatie uit Duitsland werd gewaarschuwd tegen te snel openen van scholen omdat onder 3.712 COVID-19-patiënten geen verschil in gemiddelde Ct-waardes werd gevonden tussen kinderen en volwassenen.¹⁹ Ook in onze studie waren er geen duidelijke verschillen in Ct-waardes tussen kinderen en volwassenen, maar de beschikbare data zijn nog te beperkt om statistische vergelijkingen tussen leeftijdsgroepen te kunnen maken. Hierbij moet worden aangetekend dat ook in de Duitse studie het percentage en daarmee het aantal positief geteste kinderen klein was.²⁰ Ook wil de aanwezigheid van RNA van het virus bij deze bevestigde kinderen niet automatisch zeggen dat zij ook epidemiologisch een belangrijke rol spelen in de transmissie.

Om de rol van kinderen in de transmissie van SARS-CoV-2 verder op te helderen nu de scholen weer geopend zijn, willen wij 50 nieuwe gezinnen in de studie includeren via zieke kinderen in plaats van volwassenen. Verder is een groot seroprevalentie-onderzoek naar antistoffen tegen SARS-CoV-2 begonnen, de PIENTER-coronastudie, die de komende maanden inzicht zal geven in ontwikkeling van de leeftijd-specifieke aanwezigheid van antistoffen in de algemene Nederlandse bevolking (www.rivm.nl/pienter-corona-studie).

Conclusie

Er zijn momenteel geen aanwijzingen dat kinderen een belangrijke rol spelen in de COVID-19-epidemie. Door de lopende studies in Nederland en het buitenland zal nog beter inzicht worden verkregen in de rol van kinderen, kinderopvang en scholen in de transmissie van SARS-CoV-2. Verder zal uit deze studies meer informatie beschikbaar komen over de klinische presentatie en het verloop van COVID-19 bij kinderen, de dynamiek van symptomatische en asymptomatische infectie met SARS-CoV-2, en ten slotte de serologische en cellulaire immunrespons bij symptomatische en asymptomatische SARS-CoV-2-geïnfecteerden en niet-zieke controlepersonen met vergelijkbare blootstelling in verschillende leeftijdsgroepen.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D5140
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven. Afd. Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten (EPI): dr. W. van der Hoek, arts-epidemioloog; dr. J.A. Backer, dr. I. Friesema, dr. R. Pijnacker, drs. D.F.M. Reukers, drs. I. Roof, dr. A.B. van Gageldonk-Lafeber en dr. S. van den Hof, epidemiologen. Afd. Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance (IDS): dr. R. Bodewes, dr. A. Meijer en dr. C. Reusken, virologen. Afd. Immunologie van Infectieziekten en Vaccins (IIV): dr. N. Rots, immunoloog. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI): dr. M.J.M. te Wierik en drs. C.H.F.M. Waegemaekers, artsen maatschappij en gezondheid.
- Contact: W. van der Hoek (wim.van.der.hoek@rivm.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 27 mei 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5140

Literatuur

1. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases \(COVID-19\) in China. China CDC Weekly. 2020;2:113-122.](#)
2. Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, Korean Society of Epidemiology, Korean Society for Antimicrobial Therapy, Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. J Korean Med Sci. 2020;35:e112. [doi:10.3346/jkms.2020.35.e112. Medline](#)
3. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA. 2020;323:1335. [doi:10.1001/jama.2020.4344. Medline](#)
4. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. 8 april 2020 (epub). [doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346. Medline](#)
5. CDC. COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children, United States, February 12–April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. [Medline doi:10.15585/mmwr.mm6914e4.](#)
6. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med. 14 april 2020 (epub);NEJMoa2006100. [doi:10.1056/NEJMoa2006100. Medline](#)
7. Fretheim A. The role of children in the transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19). A rapid review. Oslo, Norwegian Institute of Public Health. 2020. www.fhi.no/en/publ/2020/The-role-of-children-in-the-transmission-of-covid-19, geraadpleegd op 29 mei 2020.
8. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis. 28 februari 2020 (epub). [doi:10.1093/cid/ciaa198. Medline](#)
9. World Health Organization. The first few X cases and contacts (FFX) investigation protocol for coronavirus disease 2019 (COVID-19). World Health Organization. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331235>, geraadpleegd op 29 mei 2020.
10. World Health Organization. Household transmission investigation protocol for coronavirus disease 2019 (COVID-19). World Health Organization. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331464>, geraadpleegd op 29 mei 2020.
11. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3):2000045. [doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045. Medline](#)
12. Reusken C, Mou H, Godeke GJ, et al. Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray. Euro Surveill. 2013;18(14):20441. [doi:10.2807/1560-7917.ES2013.18.14.20441. Medline](#)

13. Reusken CB, Farag EA, Haagmans BL, et al. Occupational exposure to dromedaries and risk for MERS-CoV infection, Qatar, 2013-2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1422-5. [doi:10.3201/eid2108.150481](https://doi.org/10.3201/eid2108.150481). [Medline](#)
14. Li W, Zhang B, Lu J, et al. The characteristics of household transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 17 april 2020 (epub). [doi:10.1093/cid/ciaa450](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa450). [Medline](#)
15. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science.* 29 april 2020 (epub). [doi:10.1126/science.abb8001](https://doi.org/10.1126/science.abb8001). [Medline](#)
16. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, Sinclair JE, Tong ZWM, Steele LE, et al. Children are unlikely to have been the primary source of household SARS-CoV-2 infections. medRxiv 2020. [doi:10.1101/2020.03.26.20044826](https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044826)
17. Danis K, Epaulard O, Bénet T, et al; Investigation Team. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis.* 11 april 2020 (epub). [doi:10.1093/cid/ciaa424](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424). [Medline](#)
18. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. COVID-19 in schools – the experience in NSW, Australia. 26 april 2020. http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID_Summary_FINAL%20public_26%20April%202020.pdf, geraadpleegd op 29 mei 2020.
19. Jones TC, Mühlemann B, Veith T, et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. https://zoonosen.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-ccm/dateien_upload/Weitere_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-load-by-patient-age.pdf, geraadpleegd op 29 mei 2020.
20. Bonten M. [Kunnen de scholen veilig open?](#) *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164:C4555.