

Kinderen en COVID-19

Dit document is een levende samenvatting bedoeld om een snel overzicht te geven van de beschikbare informatie over kinderen in relatie tot SARS-CoV-2/COVID-19. De samenvatting richt zich op een aantal onderwerpen dat in de loop van de tijd kan veranderen door nieuwe inzichten of specifieke vragen vanuit de onderzoeksgroep. Het document wordt vrijwel volledig door 1 onderzoeker aangevuld en aangepast op basis van nieuw uitgekomen artikelen en is bedoeld voor intern gebruik. De gekozen aanpak leidt er toe dat niet alle resultaten uit elk artikel in de samenvatting worden opgenomen en artikelen of resultaten over het hoofd gezien kunnen worden.

Samenvattingen beginnend met '*' zijn nieuw in de huidige versie

Inhoudsopgave

Ziekte en symptomen en de verschillen met volwassenen (laatste wijziging: 26 juli 2021).....	2
Algemeen (laatste wijziging: 21 april 2021).....	2
Seroprevalentie (laatste wijziging: 25 mei 2021).....	5
Symptomen (laatste wijziging: 26 juli 2021).....	6
Inflammatoir syndroom/PIMS/MIS-C (laatste wijziging: 26 juli 2021).....	9
Ernst van de ziekte (laatste wijziging: 21 april 2021).....	13
Persistente klachten/symptomen – long COVID (laatste wijziging: 26 juli 2021).....	16
Symptomen en ernst, vergelijkingen (laatste wijziging: 21 april 2021).....	17
Mortaliteit (laatste wijziging: 3 februari 2021).....	19
Ethniciteit (laatste wijziging: 21 april 2021).....	20
Comorbiditeit (laatste wijziging: 3 februari 2021).....	20
Co-infecties (laatste wijziging: 30 juli 2020).....	23
Incubatieperiode & ziekteduur (laatste wijziging: 22 juni 2021).....	23
Kunnen kinderen de infectie doorgeven aan anderen? (laatste wijziging: 22 juni 2021).....	25
Clusters algemeen (laatste wijziging: 21 april 2021).....	25
Clusters met mogelijk kind als index (laatste wijziging: 26 juli 2021).....	26
Secundaire attack rates, bevattelijkheid, infectiviteit (laatste wijziging: 26 juli 2021).....	28
Verspreiding via scholen (laatste wijziging: 26 juli 2021).....	31
Effect van maatregelen gericht op kinderen (laatste wijziging: 21 april 2021).....	37
Hoelang blijven kinderen SARS-CoV-2 positief? (laatste wijziging: 22 juni 2021).....	38
Respiratoire monsters (laatste wijziging: 13 oktober 2020).....	38
Feces monsters (laatste wijziging: 3 februari 2021).....	38
Monsters algemeen/vergelijking (toegevoegd: 25 juni 2020).....	39
Virale load (laatste wijziging: 25 mei 2021).....	39
Serologie (laatste wijziging: 26 juli 2021).....	41
Overzichten/reviews & interessante websites (laatste wijziging: 22 juni 2021).....	43
Referenties.....	44

Ziekte en symptomen en de verschillen met volwassenen (laatste wijziging: 26 juli 2021)

- Kinderen lijken minder vaak een COVID-19 infectie op te lopen. Daarnaast verloopt de infectie bij kinderen in het algemeen milder dan bij volwassenen en zijn ze sneller hersteld.
- In de VS lag de gemiddelde weekincidentie van laboratorium-bevestigde infectie ongeveer 2x hoger in de leeftijdsgroep 12-17 jaar ten opzichte van 5-11 jaar.
- Voor de huidige situatie in Nederland, naar leeftijd, zie <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/actueel/wekelijkse-update-epidemiologische-situatie-covid-19-in-nederland>
- Ziekenhuisopnames zijn lastig te interpreteren, aangezien het opnamebeleid per land verschilt. In China wordt bijvoorbeeld in principe iedereen die positief test opgenomen.
- Sterfte onder kinderen wordt sporadisch gemeld, hoogste gemelde sterftepercentage is 0,2%.
- Seroprevalentie studies laten zien dat slechts een deel van de seropositieve kinderen symptomen heeft ervaren. Kinderen waren minder vaak seropositief dan ouders/volwassenen in dezelfde omgeving. Seropositiviteit is geassocieerd met het in contact zijn geweest met een laboratorium-bevestigde COVID-19 patiënt.
- Meest voorkomende symptomen zijn koorts, hoesten en keelpijn.
- In een groep van 141 10-19 jarigen met milde of matige COVID-19 ontwikkelden 40 (28%) een geuren/of smaakstoornis. De stoornis(sen) hield(en) gemiddeld 5,7 dagen aan (2-15 dagen).
- Naast de acute infectie kan SARS-CoV-2 in een later stadium een inflammatoir syndroom veroorzaken (PIMS: pediatrisch inflammatoir multisysteem syndroom) lijkend op Kawasaki syndroom bij kinderen. COVID-19 kan niet altijd bevestigd worden, waarbij serologie (IgG en/of IgM) vaker positief is dan PCR (meestal keel-/neusswabs).
- Karakteristieken van PIMS bij presentatie zijn aanhoudende koorts met een combinatie van gastrointestinale symptomen (buikpijn, diarree en braken), conjunctivitis, huiduitslag, gezwollen/gebarsten lippen en oedeem in handen en voeten. Kinderen met CoV-PIMS zijn gemiddeld ouder dan de kinderen met 'klassiek' Kawasaki syndroom/Kawasaki shock syndroom/toxisch shock syndroom (mediane leeftijd 8-9 jaar versus 2,8-3 jaar/3,8 jaar/7,4 jaar). Daarnaast werd myocarditis en macrofaag activatie syndroom vaker gezien bij PIMS, en werden zij vaker op de intensive care opgenomen.
- De enkele studies over persistente symptomen/long COVID laten verschillende resultaten zien.
- Onderliggend lijden werd in 15 studies beschreven met in totaal 1639 kinderen waarvan 358 (22%, range 0-67%) onderliggend lijden hadden.
- De incubatieperiode is mediaan 5-10 dagen (range 1-16 dagen). Kinderen zijn gemiddeld 17,5 (0-9 jaar) en 19,1 (10-19 jaar) dagen ziek, maar andere studies vermelden ziekteduren tussen mediaan 1-37 dagen.

Algemeen (laatste wijziging: 21 april 2021)

Twee reviews vermelden het percentage kinderen onder bevestigde COVID-19 patiënten. De door (Ludvigsson 2020) gegeven range van 1-5% is gebaseerd op 3 studies (China, Italië en Verenigde Staten). (Choi et al. 2020) vat 8 studies samen (China (4), Singapore, Korea, Italië, Australië) en komt tot een range van 0,6-6,2%. Bij 3 van deze studies (China, Korea, Australië) wordt onderscheid gemaakt naar 0-9 jaar (range 0,9-2,8%) en 10-19 jaar (1,2-5,2%). Echter, de percentage laboratorium-bevestigde infecties in kinderen is afhankelijk van het testbeleid.

In **Nederland** was 0,9% van de 42.788 laboratorium-bevestigde infecties in kinderen (0-18 jaar, teldatum 11 mei 2020 (Van der Hoek et al. 2020)). De meerderheid van de infecties was onder 12-18 jarigen (n=257; 70%), 10% (n=38) was onder 4-11 jarigen en 20% (n=74) was onder 0-3 jarigen. Tot week 39, 2020, laag het percentage test-positief binnen de groep kinderen jonger dan 12 jaar consistent lager dan het percentage test-positief voor volwassenen (de Gier et al. 2020). Na week 39 werden kinderen, door een wijziging in het testbeleid (met name kinderen met milde symptomen en

geen duidelijk contact met een case hoefden niet meer getest te worden), minder vaak getest waardoor het aantal testen verminderde maar het percentage test-positief steeg.

In **China** was 0,9% en 1,2% van de 44.672 laboratorium-bevestigde infecties respectievelijk in kinderen in de leeftijd van 0-9 en 10-19 jaar (teldatum 11 februari 2020 (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team 2020)).

In **Zuid Korea** was 0,8% en 4,0% van de 4.212 laboratorium-bevestigde COVID-19 infecties respectievelijk in kinderen in de leeftijd van 0-9 en 10-19 jaar (teldatum 2 maart 2020 (Korean Society of Infectious et al. 2020)).

In **Japan** was 3,4% van de 313 laboratorium-bevestigde COVID-19 infecties in kinderen tot en met 19 jaar (teldatum 7 maart 2020 (Mizumoto et al. 2020)).

In **Italië** waren er op 15 maart 2020 in totaal 22.512 gevallen van COVID-19, waarvan 1,2% kinderen in de leeftijd 0-18 jaar (Livingston et al. 2020). Tot en met 8 mei 2020 vermelden (Bellino et al. 2020) 3.836 kinderen (1,8%) onder de 216.305 ziektegevallen.

In de **regio Madrid, Spanje**, waren er op 16 maart 2020 in totaal 4.695 gevallen van COVID-19, waarvan 0,8% kinderen in de leeftijd 0-15 jaar (Tagarro et al. 2020).

In de **regio Marseille, Frankrijk**, zijn er tussen 27 februari en 14 maart 4.050 mensen getest, waarvan er 228 (5,6%) positief waren (Colson et al. 2020). Binnen de leeftijdsgroepen was dit 0-jarigen: 0/110 (0%), 1-4 jarigen: 3/284 (1,1%), 5-9 jarigen: 7/194 (3,6%); 10-14 jarigen: 7/164 (4,3%); 15-17 jarigen: 3/93 (3,2%) versus 4,7-8,1% in de verschillende leeftijdsgroepen onder volwassenen.

In de **Verenigde Staten** is 1,5% (20.458/1.320.488) van de gerapporteerde gevallen 0-9 jaar en 3,7% (49.245/1.320.488) 10-19 jaar (teldatum 30 mei 2020 (Stokes et al. 2020)).

In **Washington State, VS**, was het aandeel 0-19 jarigen binnen de gerapporteerde gevallen in maart 2020 maximaal 4%. Daarna werd het testen van alleen symptomatische, in het ziekenhuis opgenomen patiënten uitgebreid naar iedereen met symptomen. Het percentage 0-19 jarigen steeg vervolgens naar ongeveer 20% (einddatum eind augustus 2020 (Malmgren et al. 2021)).

In **Engeland** zijn tot 3 mei 540.305 mensen getest op SARS-CoV-2, waarvan er 129.704 (24,0%) positief waren (Ladhani et al. 2020). Van de kinderen (0-15 jaar) was 1,1% (1.408/35.200) positief, met vooral positieven onder baby's jonger dan 3 maanden, 3 maanden tot 1 jaar en 1-jarigen. Binnen de ARI-surveillance in huisartspraktijken werden in deze periode 2.968 mensen getest. Van de 0-15 jarigen was 2,8% (10/351) positief, waaronder maar 1 in de leeftijd 3-9 jaar (0,6%, n=168), ten opzichte van 9,3% (88/946), 18,6% (178/959), 20,6% (74/359) en 45,5% (150/330) respectievelijk in de leeftijdsgroepen 15-44, 45-64, 65-79 en 80+ jaar.

In **IJsland** zijn twee groepen mensen getest op SARS-CoV-2 (Gudbjartsson et al. 2020). Allereerst mensen met symptomen en een reisgeschiedenis en/of contact met een bevestigde patiënt. Van de 9.199 geteste mensen waren 1.221 SARS-CoV-2 positief (13,3%), hieronder waren 564 kinderen (<10 jaar) waarvan 38 positief waren (6,7%). De tweede groep bestond uit personen uit de algemene populatie, waarbij 13.080 mensen getest zijn en 100 positief bleken (0,8%). Binnen deze tweede groep werden 848 kinderen onder de 10 jaar getest die allen negatief waren.

In de gemeente **Vo', Italië**, zijn de bewoners getest bij de start (n=2.812, respons 85,9%) en het einde van de lokale lockdown (n=2.343, respons 71,5%) (Lavezzo et al. 2020). De prevalentie ten tijde van de eerste survey was 2,6% (n=73) en 1,2% (n=29) bij de tweede survey, waaronder 8 nieuwe gevallen (0,3%) en 21 ook positief ten tijde van de eerste survey. Een groot deel (42,5%) van de positieve bewoners was asymptomatisch. In de eerste en tweede survey werden respectievelijk 217 en 157 0-10 jarigen getest die allen negatief waren (totaal aantal geteste 0-10 jarigen=234). Onder de 11-20 jarigen waren enkele positieven, respectievelijk 3/250 (1,2%) en 2/210 (1,0%), waarvan 1 nieuwe infectie en 1 ook positief ten tijde van de eerste survey.

Twee grote laboratoria in **Berlijn, Duitsland**, hebben 59.831 patiënten getest op COVID-19 infectie waarbij 3.712 (6,2%) een positieve RT-PCR hadden (Jones et al.) ([artikel nog niet ge-peer-reviewed of gepubliceerd](#)). Van de geteste kinderen was in de leeftijdsgroep 1-10 jaar 2,3% (49/2.181) positief, in de leeftijdsgroepen 0-6 jaar, 7-11 jaar en 12-19 jaar was dit respectievelijk 2,1% (37/1.759), 2,6% (16/623) en 4,1% (74/1.790). Binnen de RT-PCR positieve groep (n=3.712) was het percentage kinderen 1-10 jaar 1,3%; 0-6 jaar 1,0%; 7-11 jaar 0,4%; 12-19 jaar 2,0%.

In **Stockholm, Zweden**, zijn over een periode van 2 maanden (13 maart-14 mei) alle ziekenhuisopnamen van kinderen (< 18 jaar) bijgehouden (Hildenwall et al. 2020). Vrijwel alle kinderen zijn bij opname getest op coronavirus. In de betreffende periode zijn 63 kinderen opgenomen die positief testten: in 30 gevallen was COVID-19 de primaire diagnose, 14 kinderen werden met meerdere infecties opgenomen en was SARS-CoV-2 de secundaire diagnose, bij 19 kinderen was de positieve test een toevallsbevinding (opname voor een niet-infectieuze oorzaak). De 30 kinderen met primaire diagnose COVID-19 vormen 0,7% van alle ziekenhuisopnamen met deze diagnose. Eén kind (primaire diagnose) werd op de IC opgenomen en 1 kind (secundaire diagnose) is overleden, waarbij nog 3 andere, invasieve, pathogenen werden vastgesteld. Vergelijking van de 3 groepen staat in tabel 1. Opvallend is dat de helft van de kinderen met een primaire diagnose jonger dan 1 jaar zijn, terwijl de kinderen in de andere 2 groepen voornamelijk ouder zijn. De comorbiditeit ligt het hoogst in de groep waarbij de positieve test een toevallsbevinding was.

Tabel 1. Vergelijking van opgenomen kinderen positief voor SARS-CoV-2 (Hildenwall et al. 2020)

	Primaire diagnose	Secundaire diagnose	Toevallsbevinding	Totaal
N	30	14	19	63
Mediane leeftijd	0,5	7,6	9,4	4,7
Vrouw	30%	57%	47%	41%
Comorbiditeit	30%	36%	58%	40%
Asymptotisch	0	7%	53%	17%
Koorts	90%	50%	26%	62%
Respiratoire symptomen	73%	29%	32%	51%
Gastrointestinale symptomen	30%	43%	5%	25%
PIMS	3%	0	0	2%
Toevallen	10%	14%	0	8%

PIMS: Pediatrisch Inflammatoir Multisysteem Syndroom

In 28 (kinder)ziekenhuizen in de **Verenigde Staten** zijn 33.041 kinderen (0-18 jaar) die op de KNO-afdeling kwamen voor een afspraak, operatie, of ziekenhuisopname getest op SARS-CoV-2 (Sola et al. 2020). De kinderen konden symptomen hebben die overlappen met COVID-19, maar er werd alleen getest (binnen het kader van dit onderzoek) als er geen verdenking op COVID-19 was. In totaal 250 kinderen waren positief, gepoolde prevalentie van asymptomatische infectie was 0,65% (95%BI: 0,47-0,83%). Deze prevalentie was alleen significant geassocieerd met de wekelijkse incidentie van COVID-19 in de algemene populatie gedurende de 6 weken waarin de meeste kinderen (binnen het onderzoek) getest werden.

In de periode maart tot en met augustus 2020 werden 277,285 laboratorium-bevestigde gevallen van SARS-CoV-2 gemeld onder kinderen 5-17 jaar in de **VS** (Leeb et al. 2020). De gemiddelde weekincidentie was ongeveer 2x hoger in de leeftijdsgroep 12-17 jaar (37,4 per 100.000) ten opzichte van de 5-11 jarigen (19,0 per 100.000).

Binnen een groep van 135.794 kinderen (0-24 jaar) die zich presenteerden (voor 8 september 2020) bij een van de deelnemende ziekenhuizen in de **VS** waren 5.374 (4%) positief (Bailey et al. 2020). Binnen de groep positieven had 7% (n=359) een ernstige infectie en overleed 0,2% (n=8).

In **Milaan, Italië**, werden kinderen en volwassenen die om andere redenen dan COVID-19 in het ziekenhuis moesten worden opgenomen twee keer getest met 12-48 uur tussen de testen (Milani et al. 2020). Ze mochten geen symptomen hebben passend bij COVID-19 en/of direct contact met iemand met COVID-19. Van de 83 kinderen testte 1 kind positief (1%) en 12 (9%) van de 131 geïnccludeerde volwassenen.

Seroprevalentie (laatste wijziging: 25 mei 2021)

In Frankrijk (**Parijs** (n=20), **Annecy, Rouen**) is een seroprevalentie-studie uitgevoerd op 22 kinderdagverblijven die gedurende de lockdown (15 maart-9 mei 2020) open waren voor kinderen van mensen met een cruciaal beroep (Lachassinne et al. 2021). De seroprevalentie van 327 kinderen (1,9 jaar, 5 maanden-4,4 jaar) en 197 medewerkers van de kinderdagverblijven is bepaald. Daarnaast zijn 164 medewerkers van ziekenhuizen in dezelfde gebieden -niet werkend met COVID-19 patiënten of kinderen- geïnccludeerd als controlegroep. De seroprevalentie onder de kinderen was 3,7% (95% BI 1,3-6,8%; 14/327), onder de medewerkers 6,8% (95% BI 3,2-11,5%; 14/197), en in de controlegroep 5,0% (95% BI 1,6-9,8%; 9/164). Seropositieve kinderen hadden binnen het eigen huishouden vaker contact gehad met een volwassene met laboratorium-bevestigde COVID-19 dan de seronegatieve kinderen: 43% versus 6%, relatief risico 7,1 (95% BI 2,2-22,4). Bij de kinderen waren symptomen niet gerelateerd aan seropositiviteit, bij de medewerkers en de controlegroep waren er wel enkele symptomen die met seropositiviteit geassocieerd konden worden.

In Zuid-Duitsland (**Baden-Württemberg**) hebben (Tonshoff et al. 2021) in totaal 2.482 kind-ouder paren onderzocht in de periode 22 april-15 mei 2020. Men kon alleen deelnemen als ze niet eerder al positief waren geweest. Twee deelnemers (1 kind-ouder paar) testten positief met de PCR, en bleken eerder milde klachten te hebben gehad. In totaal 70 deelnemers waren seropositief (14 kind-ouder paren, 34 alleen de ouder en 8 alleen kind positief). De combinatie ouder-positief/kind-negatief kwam 4,3 keer (95%BI: 1,2-15,5) vaker voor dan de combinatie ouder-negatief/kind-positief. De seroprevalentie onder de kinderen (1-10 jaar) was 0,6% (95%BI: 0,3-1,0%) en onder de ouders 1,8% (95%BI: 1,2-2,4%).

(Stringhini et al. 2020) rapporteren de resultaten van een seroprevalentie-studie (leeftijd 5 jaar en ouder; n=2.766) uitgevoerd in een tijdsperiode van 5 weken (6 april-9 mei), in **Geneve, Zwitserland**, met deelnemers en hun gezinsleden uit een eerdere, representatieve, survey. In de eerste week werden 341 personen getest en was de seroprevalentie 4,8% (95% BI: 2,4-8,0%), week 2: 8,5% (5,9-11,4%; n=469), week 3: 10,9% (7,9-14,4%; n=577), week 4: 6,6% (4,3-9,4%; n=604) en week 5: 10,8% (8,2-13,9%; n=775). Van de 5-9 jarigen was 1/123 (0,8%) positief en van 8 (6,5%) kon het niet bepaald worden, bij de 10-19 jarigen was 9,6% (32/332) positief en 5 (1,5%) onbepaald. Kinderen in de leeftijd 5-9 jaar (relatieve risico 0,32 (0,11-0,63)) en 65+ (RR 0,50 (0,28-0,78)) hadden een significant lager risico om seropositief te testen dan de 20-49 jarigen (9,9% positief; 108/1096).

(Ulyte et al. 2021) hebben op 2 momenten -juni/juli en oktober/november 2020- in **Zurich, Zwitserland**, 2.603 en 2.552 schoolkinderen (6-16 jaar, 275 klassen in 55 scholen) serologisch getest. In totaal 2.223 kinderen hadden testresultaten op beide testmomenten: 28 van de 70 (40%) seropositieven op het eerste moment waren op het tweede moment seronegatief, en 109 kinderen waren op het tweede moment voor het eerst positief. Op het eerste testmoment was 2,4% (95% BI 1,4-3,6%) van de kinderen positief, op het tweede testmoment (voor het eerst positief) 4,5% (3,2% to 6,0%). De seroprevalentie voor beide momenten samen was 7,8% (6,2% to 9,5%). 21,8% (420/1923) van de seronegatieve deelnemers en 28,7% (29/101) van de deelnemers die op het tweede moment voor het eerst positief testten hadden symptomen tussen de twee testmomenten. De seroprevalentie op het tweede moment & beide momenten samen voor de verschillende schoolleeftijden was: 6-9 jarigen: 4,4% (2,7%-6,7%) & 8,5% (6,1%-11,4%); 9-13 jarigen: 5,0% (3,0%-7,4%) & 8,0% (5,7%-10,7%); 12-16 jarigen: and 3,9% (2,1%-6,2%) & 6,4% (4,3%-8,9%). Op 47 van de 55 scholen en in 90 van de 275

klassen was tenminste 1 kind voor het eerst seropositief op het tweede testmoment. In de 130 klassen met hoge deelname waren er geen seropositieve kinderen 73 (56%) klassen, 1-2 kinderen seropositief in 50 (38%) klassen en 3 of meer kinderen seropositief in 7 (5%) klassen. In de multilevel regressie modellen kon de variantie in seropositiviteit voor 8% verklaard worden op school-niveau en 24% op klassenniveau.

(Pollan et al. 2020) hebben een seroprevalentie-studie in **Spanje** uitgevoerd waarbij 61.075 mensen een vingerprikbloedtest hebben gedaan en 51.958 mensen (ook nog) een bloedtest/immunoassay. De overall seroprevalentie tussen beide testen verschillen iets: 5,0% (95% BI: 4,7-5,4%) in de vingerprikbloedtest en 4,6% (95% BI: 4,3-5,0%) in de immunoassay. In totaal 11.422 kinderen (0-19 jarigen) hebben meegedaan aan de vingerprikbloedtest met seroprevalenties per leeftijdsgroep: 1,1% (95% BI: 0,3-3,5%; <1 jarigen), 2,1% (95% BI: 1,3-3,4; 1-4 jaar), 3,1% (95% BI: 2,2-4,2; 5-9 jaar), 4,0% (95% BI: 3,1-5,0; 10-14 jaar), 3,7% (95% BI: 2,9-4,8; 15-19 jaar). Bij de volwassenen liepen de puntschattingen per 5-jaars leeftijdsgroepen van 4,0% (30-34 jarigen) tot 6,6% (70-74 jarigen). De immunoassay was gedaan bij maar 29 baby's, waardoor hier geen betrouwbaar getal uit kwam. Over het algemeen was de seroprevalentie onder kinderen iets hoger binnen de immunoassay, variërend van 3,5% (95% BI: 1,7-6,8) bij de 1-4 jarigen tot 4,1% (95% BI: 3,1-5,5) bij de 10-14 jarigen. Bij de volwassenen liepen de puntschattingen per 5-jaars leeftijdsgroepen van 2,4% (90+-jarigen) tot 5,5% (20-24 jarigen).

In de periode 16 april – 3 juli 2020 zijn er op 5 lokaties in het **Verenigd Koninkrijk** in totaal 992 kinderen (2-15 jaar) van gezondheidswerkers (NHS-medewerkers) getest (Waterfield et al. 2020). De seroprevalentie in deze groep kinderen was 6,9% (95% BI 5,4-8,6%). Van de 5 lokaties was de seroprevalentie in Londen het hoogst (11,6%, 7,8-16,8%; n=199) en het laagst in Belfast (0,9%, 0,2-3,3%; n=215). Van de 68 positieve kinderen hadden 34 (50%) symptomen gehad die kunnen passen bij COVID-19, geen van de kinderen was ernstig ziek geweest en/of in het ziekenhuis opgenomen geweest. In een multivariabele analyse werd een associatie met seropositiviteit gevonden voor een bevestigde besmette huishoudcontact (OR=10,9; 95% CI 6,1-19,6), vermoeidheid (16,8; 5,5-51,9), gastrointestinale symptomen (6,6; 3,0-13,8) en veranderingen in geur of smaak (10,0; 2,4-11,4).

In **Israël** is een seroprevalentie-studie uitgevoerd in de periode 28 mei – 14 september 2020 met inclusie van 54.357 personen (Reicher et al. 2021). De seroprevalentie was 3,8% (95%CI 3,7–4,0), maar nam toe van 2,7% in de eerste 2 weken naar 16% in de laatste 2 weken. Per leeftijdsgroep was de seroprevalentie: 0–9 jarigen: 5,6% (4,5–6,8); 10–19 jarigen: 7,8% (7,0–8,6); 20–29 jarigen: 4,8% (4,3–5,3); 30–39 jarigen: 3,7% (3,3–4,1); 40–49 jarigen: 4,1% (3,7–4,6); 50–59 jarigen: 3,7% (3,3–4,1); 60–69 jarigen: 2,6% (2,3–2,9); 70+ jarigen: 1,7% (1,4–2,0). Deelnemers die eerder al een PCR-test hadden gedaan (> 4 weken) hadden een 10 keer hogere kans om seropositief te zijn, onafhankelijk van de uitkomst van die test. Verder waren mannen vaker seropositief dan vrouwen en waren 10-19 jarigen het vaakst seropositief.

Symptomen (laatste wijziging: 26 juli 2021)

Tabel 2. Symptomen

Symptomen	n/N (%)	Referenties
Hoesten	214/508 (42)	China: (Bai et al. 2020, Cai et al. 2020, Du et al. 2020, Han et al. 2020c, Hu et al. 2020, Hua et al. 2020, Li et al. 2020a, Liu et al. 2020, Lu et al. 2020, Tan et al. 2020, Wei et al. 2020, Wu et al. 2020, Xu et al. 2020, Zhang et al. 2020a, Zhang et al. 2020b, Zhang et al. 2020d, Zheng et al. 2020, Zhu et al. 2020a)
	82/168 (49)	Italië: (Garazzino et al. 2020)
	206/549 (37)	Spanje: (Soriano-Arandes et al. 2021)
0-9 jaar:	1912/5188 (37)	VS: (Stokes et al. 2020)

10-19 jaar: <5 jaar: 5-9 jaar: 10-18 jaar:	5257/12689 (41) 442/1334 (33) 349/1138 (31) 664/1715 (39)	* Qatar (Musa et al. 2021)
Keelpijn 0-9 jaar: 10-19 jaar: <5 jaar: 5-9 jaar: 10-18 jaar:	99/267 (37) 9/168 (5) 664/5188 (13) 3628/12689 (29) 182/1334 (14) 256/1138 (23) 532/1715 (31)	China: (Bai et al. 2020, Cai et al. 2020, Du et al. 2020, Han et al. 2020c, Hu et al. 2020, Li et al. 2020a, Liu et al. 2020, Lu et al. 2020, Xu et al. 2020, Zhang et al. 2020d, Zhu et al. 2020a) Italië: (Garazzino et al. 2020) VS: (Stokes et al. 2020) * Qatar (Musa et al. 2021)
Loopneus 0-9 jaar: 10-19 jaar:	32/288 (11) 354/5188 (7) 1025/12689 (8)	China: (Bai et al. 2020, Cai et al. 2020, Hu et al. 2020, Hua et al. 2020, Li et al. 2020a, Liu et al. 2020, Lu et al. 2020, Wei et al. 2020, Xu et al. 2020, Zhang et al. 2020d) VS: (Stokes et al. 2020)
Verstopte neus	27/296 (9)	China: (Bai et al. 2020, Cai et al. 2020, Hu et al. 2020, Lu et al. 2020, Xu et al. 2020, Zhang et al. 2020a, Zhang et al. 2020d, Zheng et al. 2020)
Koorts 0-9 jaar: 10-19 jaar: <5 jaar: 5-9 jaar: 10-18 jaar:	214/508 (42) 138/168 (82) 395/549 (72) 379/582 (65) 2404/5188 (46) 4443/12689 (35) 1104/1334 (83) 842/1138 (74) 1132/1715 (66)	China: (Bai et al. 2020, Cai et al. 2020, Du et al. 2020, Han et al. 2020c, Hu et al. 2020, Hua et al. 2020, Li et al. 2020a, Liu et al. 2020, Lu et al. 2020, Tan et al. 2020, Wei et al. 2020, Wu et al. 2020, Xu et al. 2020, Zhang et al. 2020a, Zhang et al. 2020b, Zhang et al. 2020d, Zheng et al. 2020, Zhu et al. 2020a) Italië: (Garazzino et al. 2020) Spanje: (Soriano-Arandes et al. 2021) Europa: (Gotzinger et al. 2020) VS: (Stokes et al. 2020) * Qatar (Musa et al. 2021)
37,5-38,0°C 38,1-39,0°C > 39,0°C	26/111 (23) 57/111 (51) 28/111 (25)	China: (Cai et al. 2020, Hu et al. 2020, Lu et al. 2020, Tan et al. 2020, Wei et al. 2020, Wu et al. 2020, Xu et al. 2020)
Diarree 0-9 jaar: 10-19 jaar: <5 jaar: 5-9 jaar: 10-18 jaar:	32/471 (7) 22/168 (13) 91/549 (17) 704/5188 (14) 1712/12689 (13) 165/1334 (12) 77/1138 (7) 118/1715 (7)	China: (Bai et al. 2020, Cai et al. 2020, Du et al. 2020, Hu et al. 2020, Hua et al. 2020, Lu et al. 2020, Wu et al. 2020, Xu et al. 2020, Zhang et al. 2020a, Zhang et al. 2020b, Zhang et al. 2020d, Zheng et al. 2020, Zhu et al. 2020a) Italië: (Garazzino et al. 2020) Spanje: (Soriano-Arandes et al. 2021) VS: (Stokes et al. 2020) * Qatar (Musa et al. 2021)
Misselijk/braken	25/368 (7)	China: (Du et al. 2020, Hu et al. 2020, Hua et al. 2020, Liu et al. 2020, Lu et al. 2020, Tan et al. 2020, Zhang et al. 2020a, Zhang et al. 2020b, Zhang et al. 2020d, Zheng et al. 2020, Zhu et al.

0-9 jaar: 10-19 jaar:	9/168 (5) 53/549 (10) 506/5188 (10) 1314/12689 (10)	2020a) Italië: (Garazzino et al. 2020) Spanje: (Soriano-Arandes et al. 2021) VS: (Stokes et al. 2020)
Moeheid	26/382 (7) 3/168 (2) 128/549 (23)	China: (Bai et al. 2020, Du et al. 2020, Hu et al. 2020, Hua et al. 2020, Lu et al. 2020, Wu et al. 2020, Zhang et al. 2020a, Zhang et al. 2020d) Italië: (Garazzino et al. 2020) Spanje: (Soriano-Arandes et al. 2021)
Buikpijn 0-9 jaar: 10-19 jaar: <5 jaar: 5-9 jaar: 10-18 jaar:	5/98 (5) 72/549 (13) 349/5188 (7) 978/12689 (8) 79/1334 (6) 129/1138 (11) 178/1715 (10)	China: (Du et al. 2020, Hu et al. 2020, Hua et al. 2020, Tan et al. 2020, Zheng et al. 2020) Spanje: (Soriano-Arandes et al. 2021) VS: (Stokes et al. 2020) * Qatar (Musa et al. 2021)
Hoofdpijn 0-9 jaar: 10-19 jaar: <5 jaar: 5-9 jaar: 10-18 jaar:	7/150 (5) 70/255 (28) 130/549 (24) 785/5188 (15) 5315/12689 (42) 63/1334 (5) 259/1138 (23) 651/1715 (38)	China: (Du et al. 2020, Hu et al. 2020, Hua et al. 2020, Wu et al. 2020, Zhang et al. 2020d, Zhu et al. 2020a) Europa: (Gotzinger et al. 2020) Spanje: (Soriano-Arandes et al. 2021) VS: (Stokes et al. 2020) * Qatar (Musa et al. 2021)
Spierpijn 0-9 jaar: 10-19 jaar: <5 jaar: 5-9 jaar: 10-18 jaar:	2/147 (1) 537/5188 (10) 3737/12689 (29) 82/1334 (6) 163/1138 (14) 428/1715 (25)	China: (Du et al. 2020, Han et al. 2020c, Hu et al. 2020, Wu et al. 2020) VS: (Stokes et al. 2020) * Qatar (Musa et al. 2021)
Verlies van geur/smaak 0-9 jaar: 10-19 jaar:	45/549 (8) 67/5188 (1) 1257/12689 (10)	Spanje: (Soriano-Arandes et al. 2021) VS: (Stokes et al. 2020)
Asymptotisch	94/731 (13) 102/396 (26) 491/1040 (47) 92/582 (16) 7258/11445 (63%)	China 1 studie: (Dong et al. 2020) China: (Bai et al. 2020, Cai et al. 2020, Du et al. 2020, Hu et al. 2020, Hua et al. 2020, Li et al. 2020a, Liu et al. 2020, Lu et al. 2020, Tan et al. 2020, Wei et al. 2020, Wu et al. 2020, Xu et al. 2020, Zhang et al. 2020d, Zhu et al. 2020a) Spanje: (Soriano-Arandes et al. 2021) Europa: (Gotzinger et al. 2020) * Qatar (Musa et al. 2021)

Selectie van symptomen voor testbeleid

(Elliott et al. 2021), [preprint – geen peer-review](#), hebben middels 8 community-based surveys (juni 2020-januari 2021) ruim 1,1 miljoen mensen (> 4 jaar; 149.215 5-17 jarigen) in **Engeland** onderzocht.

Iedereen werd getest op COVID-19 en gaf aan of hij/zij symptomen had gehad. In Engeland is het testbeleid dat je minimaal 1 van 4 symptomen -stoornis in reuk, stoornis in smaak, koorts, nieuwe aanhoudende hoest- moet hebben. Op basis van deze studie zouden voor de leeftijdsgroep 5-17 jarigen rillingen en hoofdpijn goede toevoegingen aan de 4 symptomen zijn.

Stoornis in reuk en smaak

(Kumar et al. 2021) hebben in **Faridabad, India**, tussen mei en augustus 2020 141 adolescenten (10-19 jarigen) met milde of matige COVID-19 gevolgd wat betreft het optreden van reuk- en smaakstoornissen. In totaal 40 (28%) adolescenten ontwikkelden 1 of beide stoornissen: 6 (4%) alleen reuk-, 6 (4%) alleen smaak- en 28 (20%) beide stoornissen. Van de 34 met een reukstoornissen gaven 16 adolescenten aan een verminderde reuk te hebben en 18 geen reuk. Bij 19 patiënten ontstonden de reuk/smaakstoornis(sen) voor de andere symptomen en bij 21 patiënten ontstonden ze er na. Het hebben van koorts of diarree wren beide een risicofactor voor ook hebben van een reuk-/smaakstoornis. Drie patiënten hadden nog reuk-/smaakklachten op het moment van negatief testen. De stoornis(sen) hield(en) gemiddeld 5,7 dagen aan (2-15 dagen).

Cutane symptomen

(Metbulut et al. 2021) zagen tussen maart en september 5143 kinderen met COVID-19 in een ziekenhuis in **Ankara**. Van hen hadden 13 kinderen (0,25%) ook cutane symptomen/klachten, waaronder 2 kinderen met MIS-C. Meest voorkomende klacht was maculopapulair exantheem (n=8), gevolgd door urticaria (n=3). Verder werden palmoplantaire erythema, bulleuze lesies en erythema nodosum elk 1 keer gemeld.

Neurologische symptomen

Over de periode 15 maart-15 december 2020 werd in 61 ziekenhuizen in de **VS** onderzocht hoeveel kinderen/adolescenten (<21 jaar) met een SARS-CoV-2 infectie neurologische symptomen ontwikkelden (LaRovere et al. 2021). In totaal 1695 kinderen/adolescenten werden opgenomen, waarvan 616 (36%) met MIS-C. 365 kinderen/adolescenten (22%) ontwikkelden acute neurologische symptomen/ziekten. Ten opzichte van de overige kinderen/adolescenten, hadden de kinderen/adolescenten die acute neurologische symptomen/ziekten ontwikkelden vaker al onderliggende neurologische ziekten (22% vs 8%), en na opname werden ze vaker op de IC opgenomen (62% vs 46%), kregen ECMO (4% vs 1%), werden beademd (28% vs 9%), overleden (4% vs 1%), en hadden vaker een nieuw neurologische afwijking bij het verlaten van het ziekenhuis (5% vs 0,2%). Kinderen/adolescenten met MIS-C ontwikkelden niet vaker acute neurologische symptomen/ziekten (35% vs 37%). 43 kinderen/adolescenten ontwikkelden levensbedreigende acute neurologische symptomen/ziekten: 15 ernstige encephalopathie, waaronder 8 MIS-C patiënten, 4 patiënten overleden; 12 ischemische of hemorrhagische beroerte, waaronder 3 MIS-C patiënten, 4 patiënten overleden; 8 acute infectie van het centrale zenuwstelsel/acute gedissemineerde encephalomyelitis (ADEM), waaronder 6 MIS-C patiënten, geen sterfte; 4 fulminant hersenoedeem, waaronder 2 MIS-C patiënten, 3 patiënten overleden; 4 Guillain-Barré syndroom, waaronder 1 MIS-C patiënten, geen sterfte;

Inflammatoir syndroom/PIMS/MIS-C (laatste wijziging: 26 juli 2021)

PIMS: pediatric multisystem inflammatory syndrome

MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children.

Europa

Het ECDC heeft op 15 mei een rapid risk assessment uitgebracht over een mogelijke associatie tussen een ernstig inflammatoir syndroom en COVID-19 bij kinderen (European Centre for Disease Prevention and Control 2020). Het inflammatoir syndroom heeft kenmerken van toxische shock syndroom en atypische Kawasaki syndroom, met onder andere koorts, buikpijn en een myocarditis-beeld. Binnen de EU/EEA-landen en het Verenigd Koninkrijk (VK) zijn in 2020 ongeveer 230 mogelijke gevallen van dit nieuwe inflammatoire syndroom, gerelateerd aan COVID-19, onder kinderen gemeld, waaronder 2

sterfgevallen (1 in het VK, 1 in Frankrijk). Op basis van de beschikbare data kan een associatie nog niet bevestigd worden, maar is deze associatie wel aannemelijk. Het risico op dit syndroom in kinderen in de EU/EEA en VK wordt laag ingeschat op basis van de zeer kleine kans op het ontwikkelen van dit syndroom in kinderen en de hoge impact van de ziekte.

Tussen 1 maart en 15 juni 2020 werd via prospectieve surveillance in het **Verenigd Koninkrijk** en **Ierland** gekeken naar het aantal kinderen (< 16 jaar) met PIMS (Flood et al. 2021). In totaal 268 kinderen werden geïdentificeerd, waarvan 216 kinderen (mediane leeftijd 7,8 jaar) alleen PIMS hadden, 13 kinderen (5,2 jaar) PIMS met Kawasaki disease-symptomen, 28 kinderen (8,8 jaar) met PIMS en toxische shock syndroom-symptomen en 11 kinderen (7,1 jaar) met PIMS en symptomen van zowel Kawasaki als TSS. Voor zover informatie beschikbaar hadden 125 (46,6%) kinderen een positieve SARS-CoV-2 test (PCR en/of serologie) en/of contact binnen het huishouden met een bevestigde casus of iemand binnen het huishouden met COVID-19-achtige klachten in de 4 weken voor de eerste ziekte dag. Er werden verschillen in leeftijd, etniciteit, klinische presentatie, cardiovasculaire betrokkenheid en ernst van de ziekte gezien tussen de vier verschillende ziektegroepen. Daarnaast hadden de kinderen in de drie groepen die naast PIMS andere symptomen hadden een groter kans om op de IC opgenomen te worden en langer in het ziekenhuis te liggen dan de kinderen met alleen PIMS. Er werd een temporele en geografische associatie gezien tussen de kinderen met PIMS in Engeland (n=246) en de SARS-CoV-2 prevalentie in de algemene bevolking met mediaan 16 dagen tussen COVID-19- en PIMS-patiënten.

(Riphagen et al. 2020) publiceerden op 6 mei een overzicht van 8 kinderen (4-14 jaar) in het **Verenigd Koninkrijk** met hyperinflammatoire shock, met kenmerken lijkend op atypische Kawasaki syndroom, Kawasaki shock syndroom of toxische shock syndroom. De kinderen werden in een periode van 10 dagen (half april) gezien, waarbij een aantal van 2-4 kinderen normaal is. Alle kinderen waren voor ziekenhuisopname gezond, wel waren 7 van de 8 kinderen te zwaar; zes kinderen waren van Afro-Caribische afkomst. Klinische presentatie bestond bij alle kinderen uit aanhoudende koorts (38-40°C), wisselende huiduitslag, conjunctivitis, perifeer oedeem, gegeneraliseerde extremitetspijn en ernstige gastro-intestinale symptomen. Vervolgens dit over in warme, vasoplegische shock, ongevoelig voor reanimatie van het volume, waarbij hemodynamische ondersteuning middels noradrenaline en milrinon nodig was. Daarnaast ontstonden kleine peurale, pericardiale en ascetische effusies, duidend op een diffuus ontstekingsproces. Eén kind (14 jaar) overleed als gevolg van het syndroom. In eerste instantie testten alle kinderen negatief voor SARS-CoV-2. In een later stadium waren 2 kinderen alsnog positief (inclusief het overleden kind). Daarnaast waren 3 kinderen (mogelijk) blootgesteld aan SARS-CoV-2 via een familielid.

(Whittaker et al. 2020) vergelijken 58 kinderen met PIMS die tussen 23 maart en 16 mei in 1 van 8 ziekenhuizen in **Engeland** zijn opgenomen met kinderen met Kawasaki ziekte (KD; n=1132), KD shock syndroom (n=45) of toxisch shock syndroom (n=37) in Europa en de VS tussen 2002 en 2019. Acht van de 58 kinderen, waaronder 1 sterfgeval, zijn ook beschreven door (Riphagen et al. 2020). Zeven van de 58 kinderen hadden onderliggend lijden (astma (3), neurologische afwijking, epilepsie, sikkelcelziekte, alopecia). Alle kinderen hadden persisterende koorts (3-19 dagen) en een variabele combinatie van buikpijn, diarree, braken, hoofdpijn, keelpijn, huiduitslag, conjunctivitis, lymfadenopathie, slijmvliesveranderingen en kapotte lippen, en gezwollen handen en voeten. De helft van de kinderen werd op de intensive care opgenomen. Bij 45 kinderen kon COVID-19 vastgesteld worden (PCR: 5, serologie: 30, beide testen positief: 10). De recente 58 kinderen waren ouder (9 jaar) dan de kinderen met KD (2,7 jaar), KD shock syndroom (3,8 jaar) en toxisch shock syndroom (7,4 jaar).

(Davies et al. 2020b) beschrijven 78 kinderen (<18 jaar) met PIMS die opgenomen zijn op een PICU in de **UK**. Ook hier is er weer overlap met bovenstaande artikelen. De nadruk ligt in dit artikel meer op het beloop van de ziekte in de eerste 4 dagen in het ziekenhuis. Bij 41 kinderen kon COVID-19 vastgesteld worden (PCR: 17, serologie: 33, beide testen positief (voor zover getest): 9). De mediane leeftijd was 11 jaar, 78% had geen onderliggend lijden en slechts 2 kinderen had ernstig onderliggend lijden. Kinderen van Afro-Caribische en Aziatische afkomst waren oververtegenwoordigd, evenals jongens (67%). Alle

kinderen hadden koorts, 87% shock, 64% diarree, 63% overgeven, 62% buikpijn (90% buikpijn, diarree en/of overgeven), 45% huiduitslag en 29% conjunctivitis. 36 kinderen hadden invasieve mechanische beademing nodig, 2 kinderen overleden. In vergelijking met historische data werden er in de onderzoeksperiode 14 kinderen per week opgenomen ten opzichte van 1 per week in de periode 2015-2019.

In **Frankrijk** werden tussen 1 maart en 17 mei 156 kinderen met PIMS gediagnosticeerd en gemeld (Belot et al. 2020). Bij deze kinderen werd bij 79 een SARS-CoV-2 infectie bevestigd middels RT-PCR of serologie (RT-PCR: 28, serologie: 42, beide testen positief: 9), bij 29 kinderen was er naar alle waarschijnlijkheid sprake van COVID-19 en 48 kinderen werden beschouwd als niet COVID-19-gerelateerd. De kinderen met CoV-PIMS waren ouder dan de niet-gerelateerde PIMS-gevallen (8 jaar versus 3 jaar), hadden vaker myocarditis (70% versus 10%) en macrofaag activatie syndroom (23% versus 2%), en werden vaker op de intensive care opgenomen (67% versus 8%). Eén kind met CoV-PIMS is overleden.

(Toubiana et al. 2020b) rapporteren 21 kinderen opgenomen in een Parijs ziekenhuis in de periode 27 april – 11 mei. Er is dus waarschijnlijk overlap met (Belot et al. 2020). Mediane leeftijd bij opname was 7.9 jaar (range 3.7-16.6 jaar). Bij 19 van de 21 kinderen kon een SARS-CoV-2 infectie worden aangetoond (RT-PCR: 8; serologie/IgG: 19). Negen kinderen hadden lichte symptomen van een virusinfectie vertoond, waarna er mediaan 45 dagen (range 18-79 dagen) verstreken voor het ontstaan van symptomen lijkend op Kawasaki ziekte. Gastrointestinale symptomen, koorts, huiduitslag, beschadiging van lippen en mondholte en conjunctivitis werden het meest gezien. Zestien kinderen (76%) ontwikkelden myocarditis. Alle kinderen hoge ontstekingswaarden, waaronder leucocytose en hoge waarden van C reactieve proteïne, procalcitonine en serum interleukine 6. Daarnaast kwam lymfopenie, anemie, hyponatremie en hypoalbuminemie regelmatig voor. Zeventien kinderen (81%) kwamen op de IC terecht en 11 moesten aan de beademing vanwege hartproblemen. De procalcitonine bloedwaarde was significant hoger bij de kinderen die op de IC werden opgenomen ten opzichte van de kinderen die niet op de IC terecht kwamen. (Toubiana et al. 2020a) hebben, met grote overlap van net beschreven cases, een gematchte case-controle studie uitgevoerd. Controles waren kinderen (0-15 jaar) die in dezelfde periode bij een deelnemende huisartspraktijk kwamen (symptomatisch en zonder klachten) en daar getest werden op SARS-CoV-2. In totaal 17 (74%) van de 23 cases waren coronavirus-positief (17 serologie, 7 PCR) ten opzichte van 11 (11%) van de 102 controles (10 serologie, 3 PCR), matched OR: 26.4 (95% BI: 6.0–116.9).

(Ouldali et al. 2020) hebben voor de periode 1 december 2005 tot 20 mei gekeken naar het aantal opnames voor Kawasaki in 1 ziekenhuis in **Parijs**. In totaal 230 kinderen waren in deze periode opgenomen, waarvan 10 tijdens de pandemie. Van deze 10 kinderen kon bij 8 COVID-19 vastgesteld worden (PCR: 5, serologie: 5, beide testen positief (voor zover getest): 2), bij 1 kind was er een epidemiologische link en bij 1 kind geen van beide. Het mediane aantal ziekenhuisopnames was 1,2 per maand, met een sterke toename vanaf april 2020 (2 weken na de geobserveerde piek in COVID-19) naar 6 per maand. In december 2009 was er een vergelijkbare piek van 6 opnames per maand, wat samenviel met de influenza A(H1N1) pandemie.

Op 13 mei werd een artikel van (Verdoni et al. 2020) gepubliceerd met een vergelijking van Kawasaki-achtige ziekte bij kinderen in 2015-2020 in een ziekenhuis in de provincie **Bergamo, Italië**. Voor de pandemie werden 19 kinderen (groep 1) geïdentificeerd, sindsdien 10 kinderen (groep 2). Groep 2 was daarbij ouder (7,5 jaar versus 3,0 jaar), er was vaker sprake van het ontstaan van hartproblemen en het macrofaag activatie syndroom (MAS: 50 versus 0%). Acht van de 10 kinderen testten SARS-CoV-2 positief in swabs en/of serologie (IgG en/of IgM).

Ook 2 kinderen (7 en 12 jaar, **Italië**) beschreven door (Licciardi et al. 2020) hadden aanhoudende koorts, heftige diarree en vervolgens conjunctivitis, gesprongen lippen, huiduitslag, erytheem, en oedeem in handen en voeten. Het bloed liet verhoogde waarden van ontsteking, lymfopenie, thrombocytopenie en complement afbraak zien. Neusswabs waren SARS-CoV-2 negatief, maar IgG- en IgM-titers tegen het virus waren hoog.

In 30 kinderen met MIS-C gerelateerd aan SARS-CoV-2 in **Milaan**, Italië, is gekeken naar verstoringen in het glucose-insuline metabolisme (Calcaterra et al. 2021). De conclusie was dat insuline-resistentie, glycemische fluctuaties en/of hyperglycemie voor kan komen bij deze groep kinderen.

(Gonzalez Cortes et al. 2020) beschrijven 50 kinderen, mediane leeftijd 6,7 jaar, die met COVID-19 op een PICU werden opgenomen in **Spanje**. Hiervan hadden 27 kinderen (54%) PIMS. (Moraleda et al. 2020) rapporteren de ziekenhuisopname van 252 kinderen (<18 jaar) tussen 1 maart en 1 juni in een van de 49 deelnemende ziekenhuizen. 181 (72%) werden opgenomen in verband met COVID-19 en 71 (28%) werden om andere redenen opgenomen, maar bleken (ook) geïnfecteerd te zijn. In totaal 31 kinderen (12%) werden gediagnosticeerd met MIS-C en/of Kawasaki syndroom, waarbij bij 30 kinderen de PCR en/of serologie SARS-CoV-2 positief was en 1 kind had een vader met COVID-19. Veel voorkomende symptomen waren acute gastrointestinale klachten, huiduitslag, conjunctivitis, slijmvliesontstekingen, hypotensie of shock, myocardiale dysfunctie en coagulopathie. Twintig kinderen (65%) werd op de PICU opgenomen en 6 kinderen moesten aan de invasieve mechanische beademing. Vier kinderen ontwikkelden nierfalen. Eén kind, wat daarnaast acute leukemie had en een beenmergtransplantatie had ondergaan, overleed. De opname-piek van de kinderen met MIS-C lag een maand na de de overige COVID-19 opnames.

(Ludvigsson et al. 2021) hebben onderzocht hoeveel kinderen (1-16 jaar; **Zweden**) in de periode 1 maart-30 juni op de IC zijn opgenomen met COVID-19. In deze 4 maanden tijd werden er 15 opgenomen, waarvan 8 met COVID-19 en 7 met MIS-C, geen van de kinderen overleed. De 7 kinderen met MIS-C waren in de leeftijd 1-16 jaar (mediaan 10 jaar) en lagen mediaan 5 dagen op de IC (range: 1 – 7 dagen).

Verenigde Staten

* In de periode april-juni 2020 waren er 248 personen (<21 jaar) met MIS-C verspreid over 7 jurisdicties in de Verenigde Staten (Payne et al. 2021). Op basis van deze meldingen was de incidentie van MIS-C 5,1 (95% BI 4,5-5,8) personen per 1.000.000 persoonsmaanden, waarbij er verschillen gezien werden per jurisdictie-gebied, ras/etniciteit en leeftijdsgroep. De incidentie per 1.000.000 SARS-CoV-2 infecties was 316 personen (95% BI 278-357). Ook hier waren er verschillen per jurisdictie-gebied, ras/etniciteit en leeftijdsgroep.

(Feldstein et al. 2020) beschrijven 186 kinderen/adolescenten (0-20 jaar, mediaan 8,3 jaar), waarvan 131 met COVID-19 gerelateerde PIMS (PCR: 73, serologie 85, beide 27) en 55 hadden PIMS met een epidemiologische link met SARS-CoV-2, opgenomen in een ziekenhuis (53 sites) in 1 van de 26 deelnemende staten (exclusief New York) in de periode 15 maart-20 mei. Een totaal van 51 kinderen (27%) had onderliggende aandoeningen (exclusief obesitas), voornamelijk respiratoire aandoeningen (n=33). Obesitas werd vermeld voor 45 van 153 kinderen (29%). De meeste kinderen hadden gastrointestinale symptomen (91%), gevolgd door aantasting van slijmvliezen (79%), cardiovasculaire problemen (71%) en hematologische problemen/trombose (68%). Luchtwegklachten kwam bij 53% van de kinderen voor, aantasting van spieren, nieren en neurologische symptomen kwamen elk bij minder dan 10% van de kinderen voor. 80% werd op de IC opgenomen, waarbij 37 kinderen aan de beademing moesten en 8 kinderen (4%) kregen ECMO-ondersteuning. Vier kinderen/adolescenten overleden (5-12 jaar, 13-20 jaar (n=3, 1x epidemiologische link met SARS-CoV-2)). De mediane duur van ziekenhuisopname was 7 dagen voor de ontslagen kinderen en 5 dagen voor de overleden kinderen.

* (Godfred-Cato et al. 2021) beschrijven 85 baby's (mediaan 7,7 maanden; 14 dagen-11,96 maanden) met MIS-C in de Verenigde Staten. Tussen mei 2020 en januari 2021. Bij 83 kinderen werd SARS-CoV-2 middels PCR en/of serologie aangetoond, bij de overige 2 kinderen was er een epidemiologische link. Belangrijkste symptomen bij de baby's waren uitslag (62%), diarree (55%), braken (55%), hypotensie (21%), pneumonie (21%) en dilatatie van coronaire arteriën of aneurisma (14%). Follow up echocardiografie liet bij 3 van de 14 kinderen cardiale abnormaliteiten zien tijdens of na hospitalisatie.

Eén baby (1%) overleed na secundaire multisysteem orgaanfalen. Baby's lijken een milder verloop van MIS-C te hebben dan oudere kinderen.

New York

(Dufort et al. 2020) beschrijven 95 kinderen/adolescenten (0-20 jaar; PCR: 50, serologie: 76, beide: 31) met COVID-19 gerelateerde PIMS en 4 kinderen (0-5 jaar) die wel aan de klinische en epidemiologische criteria voldoen maar niet laboratorium-bevestigde COVID-19 hebben, opgenomen in 1 van de 106 deelnemende ziekenhuizen in de periode 1 maart-10 mei. Een totaal van 24 kinderen had COVID-19-achtige ziekteverschijnselen gehad in de 6 weken voor opname, met een mediaan van 21 dagen. Van de 99 kinderen/adolescenten hadden 36 een onderliggende aandoening, waaronder obesitas (n=29) en chronische longziekten (n=14). Alle kinderen hadden koorts/rillingen bij opname, 97% tachycardie, 80% gastrointestinale symptomen, 60% huiduitslag, 56% conjunctivitis en 27% aantasting van de slijmvliezen. In het ziekenhuis ontwikkelde 53% myocarditis en 80% werd opgenomen op de IC, 2 kinderen overleden (leeftijdsgroep 0-5 en 6-12 jaar). De mediane duur van ziekenhuisopname was 6 dagen.

Over (ongeveer) dezelfde tijdsperiode zijn ook artikelen verschenen over individuele ziekenhuizen in New York.

Columbia University Irving Medical Center/NewYork-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital: (Cheung et al. 2020) beschrijven 17 kinderen/adolescenten, mediane leeftijd 8 jaar (1-16 jaar), 18 april-5 mei.

Cohen Children's Medical Center: (Capone et al. 2020) beschrijven 33 kinderen/adolescenten, mediane leeftijd 8,6 jaar, 17 april-13 mei.

Mount Sinai Hospital: (Riollano-Cruz et al. 2020) beschrijven 15 kinderen, gemiddelde leeftijd 12 jaar (3-20 jaar), 24 april-14 mei. (Waltuch et al. 2020) beschrijven 4 kinderen (5, 10, 12 en 13 jaar), april/mei.

Ook (Blumfield et al. 2020) beschrijven 16 kinderen/adolescenten (<21 jaar; Children's Hospital of Montefiore Medical Center), maar met de nadruk op de resultaten van echo's en radiografie. Echocardiografische afwijkingen werden gezien bij 13 kinderen (81%). De belangrijkste bevindingen uit beeldvorming van thorax en buik waren cardiomegalie (12 kinderen; 75%), (lichte) pleurale effusie (10 kinderen; 63%) en 10 kinderen hadden atelectase (63%).

(Halepas et al. 2021) beschrijven 47 kinderen/adolescenten (<21 jaar; NewYork-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital; 15 maart-1 juni 2020), met de nadruk op orale en orofaryngeale klachten en symptomen. Alle patiënten hadden meer dan 5 dagen koorts, 51% moest braken, verder had 38% diarree, 6% een loopneus, 68% systemische huiduitslag, 58% conjunctivitis, 13% verlamming van hersenzenuw, 36% myocarditis, 13% pericardiale effusie, 13% oedeem in extremiteiten, 9% arthritis, 19% cervicale lymfadenopathie; 49% had rode, kapotte lippen, 11% een aardbeientong en 7% andere orale manifestaties. In totaal hadden 26/47 (55%) orale en/of orofaryngeale klachten, en dit was geassocieerd met systemische huiduitslag (81% vs 52%), conjunctivitis (73% vs 38%) en de afwezigheid van hoesten (4% vs 29%).

Ernst van de ziekte (laatste wijziging: 21 april 2021)

Europa

(Gotzinger et al. 2020) beschrijven een multicenter studie in 25 Europese landen met 582 kinderen (0-18 jaar) met een bevestigde COVID-19. Hiervan werden 363 (62%) kinderen opgenomen en kwamen 48 (8%) kinderen op de IC terecht. Een deel van de kinderen (92; 16%) was asymptomatisch, 460 kinderen (80%) waren hersteld aan het einde van de studiekeerperiode.

(Tagarro et al. 2020) vermelden dat van de 41 kinderen (< 16 jaar; **Spanje**) die een bevestigde COVID-19 hadden 60% in het ziekenhuis is opgenomen, waarvan 4 kinderen (10%) op een IC terecht kwamen.

Van de 168 kinderen (< 18 jaar; **Italië**) werd 65% in het ziekenhuis opgenomen en 36 kinderen (20%) ontwikkelden complicaties, waaronder interstiële longontsteking (n=26), ernstige acute respiratoire ziekte (n=14) en perifere vasculitis (n=1) (Garazzino et al. 2020). Twee kinderen (een te vroeggeboren neonaat en een 2 maanden oude baby) werden op de IC opgenomen en moesten aan de beademing. Vergelijking van meldingsgegevens van kinderen met COVID-19 (n=9868) in de periodes 23 februari-3 mei (selectief testen van personen) en 4 mei-13 september 2020 (uitgebreid testen) laat een aantal verschillen zien (Bellino et al. 2021). Allereerst stijgt het aandeel van kinderen (0-17 jaar) ten opzichte van de volwassenen van 1,8% naar 8,5%. Binnen de groep kinderen stijgt vooral het aantal kinderen in de leeftijd 2-6 jaar (17,0% naar 21,0%). De ernst van de ziekte daalt: ernstig/kritisch ziek gaat van 6,0% naar 1,9%, mild van 40,3% naar 18,5%, paucisymptomatisch 18,2% versus 8,4% en asymptomatisch verdubbelt (35,5% versus 71,2%). Het aantal kinderen met onderliggend lijden daalt van 5,2% naar 2,8%. In de tweede periode wordt 4,8% van de kinderen in het ziekenhuis opgenomen (16,2% van de 0-1 jarigen, ~3,5% van de oudere kinderen). Van deze opgenomen kinderen heeft 5,3% onderliggende ziekten en komt 4,3% op de IC terecht.

(Ludvigsson et al. 2021) hebben onderzocht hoeveel kinderen (1-16 jaar; **Zweden**) in de periode 1 maart-30 juni op de IC zijn opgenomen met COVID-19. In deze 4 maanden tijd werden er 15 opgenomen, waarvan 8 met COVID-19 en 7 met MIS-C, geen van de kinderen overleed. De 8 kinderen met COVID-19 waren in de leeftijd 3-16 jaar (mediaan 12 jaar) en lagen mediaan 6,5 dag op de IC (range: <1 – 38 dagen).

Verenigde Staten en Canada

In de periode 20 januari-30 mei 2020 werden 848 van de 20.458 0-9 jarigen met SARS-CoV-2 (4,1%) in **de VS** in het ziekenhuis opgenomen en 1.234 van de 49.245 10-19 jarigen (2,5%) (Stokes et al. 2020). Opname op de IC werd gerapporteerd voor 141 (0,7%) en 216 (0,4%) van de 0-9 en 10-19 jarigen. Tussen 2 maart en 16 juli werden in 250 ziekenhuizen 482 van 8.121 (5,9%) positief geteste 0-9 jarigen en 792 van 18.924 (4,2%) positief geteste 10-19 jarigen opgenomen (Moreira et al. 2021). In de multivariate analyse waren, naast leeftijd, ras/etniciteit en het hebben van onderliggende condities risicofactoren voor ziekenhuisopname.

(Mitchell et al. 2021) analyseerden de medische gegevens van 27 kinderen (0-21 jaar) die in het ziekenhuis werden opgenomen met symptomatisch COVID-19 tussen 1 maart en 31 mei 2020. Zestien van hen waren ernstig ziek, 4 overleden. Ook ontwikkelden 7 veneuze trombose, waarbij 4 kinderen profylaxe kregen. Van deze 7 kinderen hadden 4 kinderen (8, 11, 19, 21 jaar) een longembolie en 3 kinderen (0, 4, 14 jaar) veneuze trombose. Verhoogde beademingsondersteuning was een risicofactor voor het ontwikkelen van trombose (7/14 versus 0/13).

Een gezamenlijke studie in de **Verenigde Staten en Canada** onderzocht 48 kinderen (0-21 jaar) die op de PICU waren opgenomen (Shekerdemian et al. 2020). Deze kinderen waren in 14 van de deelnemende 46 ziekenhuizen opgenomen, 30 ziekenhuizen hadden geen kinderen in de onderzoeksperiode op de PICU, waaronder de 6 Canadese ziekenhuizen. Twee ziekenhuizen hadden wel opnames, maar konden de toestemming niet rondkrijgen. De kinderen lagen mediaan 5 dagen op de PICU (IQR: 3-9 dagen) en 7 dagen in het ziekenhuis (IQR: 4-13 dagen). Veertig kinderen (83%) hadden onderliggend lijden. Eén kind was bij een routine-test positief, en bleef gedurende de gehele follow-up asymptomatisch. Bij 41 kinderen werd orgaanfalen van 1 of meer organen geconstateerd. Achtien kinderen (38%) moesten beademd worden, twee kinderen overleden. Aan het einde van de follow-up periode lagen 15 kinderen (31%) nog in het ziekenhuis waarvan 5 in kritieke toestand. Binnen een groep van 5.374 kinderen (0-24 jaar) die zich presenteerden (voor 8 september 2020) bij een van de deelnemende ziekenhuizen in de **VS** en positief testte op SARS-CoV-2, had 7% (n=359) een ernstige infectie en overleed 0,2% (n=8) (Bailey et al. 2020).

China

In China wordt in principe iedereen met (direct) contact met een bevestigd geval getest. Hierdoor is er ook zicht op asymptomatische infecties. In de grootste studie met 731 bevestigde kinderen was 12,9% asymptomatisch, had 43,1% een milde (bovenste luchtweg) infectie en had 0,4% een zeer ernstige/levensbedreigende infectie. Bij de kleinere studies (5-171 kinderen) waren deze percentages respectievelijk 0-80%, 17-67% en 0-17%.

In China wordt iedereen met een laboratorium-bevestigde infectie opgenomen in het ziekenhuis ongeacht de ernst van de ziekte. In de Verenigde Staten was ziekenhuisopname en IC-opname maar voor een deel van de meldingen bekend. Naar schatting 5,7-20% van de kinderen is opgenomen en 0,6-2,0% is op een IC opgenomen. In de regio Madrid, Spanje, werd 60% van de kinderen opgenomen in het ziekenhuis en belandde 10% op een IC.

(Dong et al. 2020) beschrijven 2.143 kinderen (< 18 jaar) met een COVID-19 infectie, hiervan zijn 731 (34,1%) laboratorium-bevestigd en 1.412 (65,9%) vermoedelijke gevallen. Van de 731 bevestigde kinderen is 12,9% asymptomatisch, heeft 43,1% een milde infectie (voornamelijk bovenste luchtweginfectie), 41,0% een matige infectie (met als basis longontsteking), 2,5% een ernstige infectie ((snelle) verergering luchtwegklachten) en 0,4% een levensbedreigende infectie (optreden van complicaties).

In een observationele studie met 171 kinderen (<16 jaar; (Lu et al. 2020)) met een laboratorium-bevestigde infectie had 15,8% geen symptomen (n=27; mediane leeftijd 9,6 jaar), 19,3% een bovenste luchtweginfectie (n=33; mediane leeftijd 3,9 jaar) en 64,9% een longontsteking (n=111; mediane leeftijd 5,9 jaar). Binnen de groep met longontsteking hadden 12 kinderen alleen radiologische kenmerken van een longontsteking, dus zonder verdere symptomen. Drie kinderen, met onderliggend lijden, moesten op de IC opgenomen worden, waarvan een 10-maanden oude baby met intussusceptie stierf aan multi-organfalen.

Vijf artikelen beschrijven in totaal 52 laboratorium-bevestigde kinderen (van 2 kinderen zijn de symptomen niet bekend, en daarom hier weggelaten). Elf kinderen (21%) waren asymptomatisch, 19 kinderen hadden milde klachten/bovenste luchtweginfectie (37%), 19 kinderen hadden een longontsteking (37%) en 3 kinderen hadden een ernstige infectie (6%).

In de groep van 25 kinderen beschreven door (Zheng et al. 2020) komen geen asymptomatische infecties voor, heeft 32% (n=8) een bovenste luchtweginfectie, 60% (n=15) een milde longontsteking en 8% (n=2) een ernstige infectie. Alleen de 2 kinderen met een ernstige infectie hadden onderliggend lijden, beiden met congenitale hartziekte en 1 mogelijk ook een metabole ziekte. (Su et al. 2020) beschrijven 9 kinderen en 14 volwassenen. Zes van de 9 kinderen waren asymptomatisch (67%), 3 kinderen hadden milde klachten (hoesten (1) of koorts (37,6 en 38,5°C)). Van de volwassenen hadden 4 geen symptomen (29%), de overigen hadden koorts, hoestklachten, pijn op de borst, moeheid en/of keelpijn. De 9 kinderen die (Wei et al. 2020) beschrijven zijn allen jonger dan 1 jaar. Van 2 kinderen zijn geen symptoomgegevens beschikbaar (22%), 1 was asymptomatisch (11%) en 6 hadden een milde infectie (67%). (Liu et al. 2020) beschrijven 6 kinderen, waarvan 1 met milde klachten (17%), 4 met longontsteking (67%) en 1 met een ernstigere infectie inclusief IC-opname (17%). (Li et al. 2020a) beschrijven 5 kinderen, waarvan 4 asymptomatisch (80%) en 1 met milde klachten.

Drie studies met 25 of meer kinderen, totaal 232 kinderen, vermelden in totaal 5 kinderen (allemaal met onderliggend lijden) die invasieve mechanische beademing nodig hadden, wat neerkomt op 2,2%. (Lu et al. 2020) melden 3 op 171 kinderen die aan de beademing moesten; (Qiu et al. 2020) vermelden dat 6 van de 36 kinderen alleen extra zuurstof kregen; (Zheng et al. 2020) melden 2 op 25 kinderen die aan de beademing moesten.

(Sun et al. 2020b) beschrijven 8 kinderen die op de IC zijn opgenomen. Van hen zijn 2 kinderen mechanisch beademd en kregen de andere 6 kinderen high-flow zuurstoftherapie.

Vergelijking verschillende leeftijdsgroepen

Een Chinese studie (Lu et al. 2020) en een Italiaanse studie (Bellino et al. 2020) vergelijken de ernst van de ziekte tussen verschillende leeftijdsgroepen (Tabel 3a en 3b).

Tabel 3a. Ernst van de ziekte voor verschillende leeftijdsgroepen, n=171 (Lu et al. 2020)

	asymptotisch		Bovenste luchtweginfectie		longontsteking		N
<1 jr	0	0%	6	19%	25	81%	31
1-5 jr	1	3%	12	30%	27	68%	40
6-10 jr	14	24%	10	17%	34	59%	58
11-15 jr	12	29%	5	12%	25	60%	42

In de jongste leeftijdsgroepen (< 6 jaar en < 2 jaar) lijken minder asymptomatische infecties voor te komen en juist vaker de ernstiger verlopende infecties. Tussen respectievelijk 6-10 en 11-15 jarigen, en 7-12 en 13-17 jarigen zijn weinig verschillen te zien.

Tabel 3b. Ernst van de ziekte voor verschillende leeftijdsgroepen, n=3.836 (Bellino et al. 2020)

	Asympto- matisch		Paucisympto- matisch / algehele malaise		Mild / bovenste luchtweg- infectie		Ernstig		Kritiek	
0-1 jr	43	20,2%	43	20,2%	104	48,8%	21	9,9%	2	0,9%
2-6 jr	141	40,1%	84	23,9%	104	29,5%	20	5,7%	3	0,9%
7-12 jr	267	44,5%	149	24,8%	170	28,3%	13	2,2%	1	0,2%
13-17 jr	334	39,3%	216	25,4%	274	32,2%	25	2,9%	1	0,1%

Uit data van China, Italië, Japan, Singapore, Canada en Zuid Korea werd de vatbaarheid voor infectie voor personen <20 jaar geschat op ongeveer de helft van die voor oudere personen, en nam de kans op een symptomatische infectie toe met de leeftijd: van 21% (95%BI 12-31%) voor 10-19 jarigen tot 69% (57-82%) in >=70-jarigen (Davies et al. 2020a) ([artikel in MedRxiv en nog niet ge-peer-reviewed](#)).

Een studie van (Zhang et al. 2020c) op basis van data uit China en Singapore berekende dat kinderen 0-14 jaar minder vatbaar zijn voor SARS-CoV-2 en de kans op infectie toeneemt met de leeftijd (odds ratio 0-14 jaar was 0,34 (95%BI 0,24-0,49) en 1,47 (1,12-1,92) voor degenen >=65 jaar, vergeleken met 15-64 jarigen).

Een studie in New York vergeleek 41 kinderen met een milde infectie met 9 kinderen met een ernstige infectie (Zachariah et al. 2020b). De kinderen met een milde infectie waren daarbij significant jonger (mediaan 9 jaar) dan de kinderen met een ernstige infectie (mediaan 14 jaar).

Persistente klachten/symptomen – long COVID (laatste wijziging: 26 juli 2021)

16 kinderen (mediaan 7,5 jaar) in **Milaan**, Italië zijn minimaal 30 dagen gevolgd na herstel van COVID-19 (Bottino et al. 2021). Twee kinderen waren asymptomatisch, de overige kinderen hadden milde symptomen. Geen van de kinderen had nog respiratoire symptomen bij de eindevaluatie, ook had geen van de kinderen longcomplicaties of afwijkingen in de longen ontwikkeld. Bij alle kinderen was SARS-CoV-2 IgG aanwezig.

15 kinderen (4-17 jaar) in **Rome**, Italië, zijn 6 maanden vanaf diagnose gevolgd (Isoldi et al. 2021). Geen van de kinderen was ernstig ziek, 4 bleven asymptomatisch. Twee kinderen presenteerden met een abnormale bloeddruk ten tijde van de diagnose (bepaald aan de hand van 24 uur ambulante bloeddruk monitoring). Na 6 maanden werd dit herhaald en bleken beide kinderen een persistente van nachtelijke prehypertensie te laten zien. Geen van de andere kinderen hadden na 1 en 6 maanden follow-up nog klachten of symptomen.

* Bij 129 kinderen (0-18 jaar) in **Rome** werd minimaal 30 dagen na diagnose navraag gedaan over persisterende symptomen (Buonsenso et al. 2021). Van deze kinderen was initieel 74% (n=96) symptomatisch, waren 6 kinderen in het ziekenhuis opgenomen en 3 op de IC. Na de diagnose ontwikkelden 3 kinderen MIS-C en 2 myocarditis. Van de 31 kinderen wiens diagnose 30-60 dagen geleden was had 11 (65%) persisterende symptomen, 20/30 (67%) met diagnose 60-120 dagen geleden en 35/68 (27%) met de diagnose minimaal 120 dagen geleden. Meest genoemde symptomen waren slapeloosheid (19%), respiratoire symptomen (15%), verstopte neus (12%), vermoeidheid (11%), spierpijn (10%), gewrichtspijn (7%) en concentratieproblemen (10%). In totaal hadden 66 kinderen (51%) geen (last van) persisterende symptomen, 36 (28%) een klein beetje last van persisterende symptomen, 14 (11%) last van persisterende symptomen en 2 kinderen (2%) veel last; voor 11 kinderen (9%) was dit niet bekend.

* In **Stockholm**, Zweden, werd bij 55 kinderen (0-18 jaar) minimaal 4 maanden na de ziekenhuisopname vanwege COVID-19 nagegaan of er persisterende klachten waren (Sterky et al. 2021). Redenen voor initiële ziekenhuisopname was MIS-C (n=9), dehydratatie, observatie en/of behoefte aan inhalatie-therapie. Bij de 12 kinderen (22%) met persistente symptomen was vermoeidheid (n=8) het meest voorkomen en had 6 alleen milde klachten, 2 gemiddeld en 4 ernstige klachten. Van de 4 kinderen met ernstige klachten was de leeftijdverdeling 4, 14, 15, 16 jaar, waren er 2 opgenomen geweest vanwege MIS-C en bestonden de persistente klachten uit vermoeidheid (n=4), spierpijn/hoofdpijn (n=4), cognitieve problemen (n=3), verminderde geur/smaak (n=2), depressie/dysforie (n=2), gastrointestinale klachten (n=1), respiratoire klachten (n=1).

* In **Melbourne**, Australië, hadden 12 (8%) van 151 kinderen (0-18 jaar, mediaan 3 jaar; 64% symptomatisch) post-acute klachten in de periode 3-6 maanden na eerste ziekte dag (Say et al. 2021). Deze 12 kinderen hadden allemaal een symptomatische COVID-19 doorgemaakt (11 mild en 1 ernstig). Meest voorkomende post-acute klachten waren hoesten (n=6), vermoeidheid (n=3), of beide symptomen (n=1). De hoestklachten hielden 3-8 weken aan, de vermoeidheid 6-8 weken. Tijdens de meest recente evaluatie van de kinderen had geen van de kinderen nog symptomen.

Symptomen en ernst, vergelijkingen (laatste wijziging: 21 april 2021)

Vergelijking kinderen - volwassenen

Hoewel de symptomen overeenkomen met volwassen patiënten, komen de symptomen minder vaak voor bij kinderen dan bij de volwassenen (CDC COVID-19 Response Team 2020, Qiu et al. 2020, Stokes et al. 2020). Ook verloopt de ziekte in de meeste gevallen milder bij kinderen dan bij volwassenen (Bellino et al. 2020, Korean Society of Infectious et al. 2020, Ong et al. 2020, Stokes et al. 2020).

Italië

(Bellino et al. 2020) vergelijken 3.836 0-17 jarigen (1,8%) met 111.431 18-64 jarigen (51,5%) en 100.977 65+ jarigen (46,7%), allen met een bevestigde SARS-CoV-2 infectie. De kinderen werden minder vaak opgenomen (13,3%) dan de volwassenen (28,3%) en de ouderen (49,9%). Dit gold ook voor opname op de IC (3,5% versus 13,0% en 10,2%). 4,2% van de kinderen had ernstige of kritieke symptomen ten opzichte van 17,2% van de volwassenen en 41,1% van de ouderen. Het sterftepercentage was respectievelijk 0,1%, 2,2% en 25,8% en mediane duur van herstel was respectievelijk 29, 32 en 35 dagen.

Frankrijk

Op 1 middelbare school (15-18 jaar) en 6 basisscholen (6-11 jaar) is met behulp van serologie gekeken naar de attack rate in scholieren, staf en de gezinnen van de scholieren (Fontanet et al. 2021). Vergelijking van symptomen geassocieerd met positieve serologie tussen 5-11, 12-17 jarigen en volwassenen liet een verschil zien: bij de 5-11 jarigen werd alleen een associatie tussen diarree en positieve serologie gezien; bij de 12-17 jarigen was er een associatie met koorts, ageusia, anosmia, en

diarree, met hoge positieve predictieve waarde voor ageusia (89,5%) en anosmia (80,0%); bij de volwassenen waren meer symptomen geassocieerd: koorts, hoesten, dyspneu, ageusia, anosmia, spierpijn, keelpijn, loopneus, hoofdpijn, verzwakt, misselijkheid en diarree, met opnieuw hoge positieve predictieve waarde voor ageusia (80,8%) en anosmia (89,4%). Geen van de kinderen werd in het ziekenhuis opgenomen (0/46; one sided 97,5% BI 0-7,7%), 2,1% van de adolescenten werd opgenomen (2/94, 95%BI 0,3-7,5%) en 5,4% van de volwassenen (9/166; 2,5-10,0%).

Verenigde Staten

In (Stokes et al. 2020) worden de symptomen van 373,883 COVID-19 patiënten in de Verenigde Staten waarvan de symptoom status bekend is per 10-jaars leeftijdscategorieën weergegeven. Die van de 0-9 en 10-19 jarigen zijn ook in tabel 2 opgenomen. Vergelijking van de symptomen laat zien dat alle symptomen in alle groepen voorkomen. De laagste percentages van voorkomen zijn te zien in de uiterste leeftijdsgroepen, te weten 0-9 en 80+ jarigen. Bij de jonge kinderen zal dat deels ook komen, omdat zij niet altijd goed kunnen aangeven wat voor klachten ze hebben en mogelijk dat dit ook voor de oudste leeftijdsgroep geldt. De meest opvallende daarbij is het verlies van geur/smaak dat voor 1,3% van de 0-9 jarigen en 0,8% van de 80+ wordt gemeld ten opzichte van 8,3-13,3% in de leeftijdsgroepen 10-19 tot en met 50-59 jarigen.

China

De symptomen van 36 kinderen zijn vergeleken met 175 volwassenen (Qiu et al. 2020). Van de kinderen was 28% asymptomatisch (geen longontsteking, geen bovenste luchtweginfectie, geen koorts) ten opzichte van minder dan 5% van de volwassenen. Van de vermelde symptomen kwamen deze respectievelijk bij 86% en 36% (koorts), 62% en 19% (hoesten), 13% en 3% (benauwdheid), en 5% en 3% (keelpijn) van de volwassenen en kinderen voor. Longontsteking werd bij 95% van de volwassenen vastgesteld ten opzichte van 53% van de kinderen.

Vergelijking positief – negatief geteste kinderen met COVID-19 passende symptomen

(Lazzerini et al. 2021) vergelijken 1.989 met 159 0-18 jarigen met symptomen passend bij COVID-19 die respectievelijk negatief en positief testten (23 februari-24 mei 2020, Italië). In de multivariate analyse waren de symptomen koorts (OR 3,05 (95% BI 1,67–5,58); 68,1% vs 82,4%) en anosmia/ageusia (4,08 (1,69–9,84); 0,5% vs 8,2%) significant geassocieerd met een positieve testuitslag, evenals het hebben van een cardiale aandoening (3,10 (1,19–5,02); 2,1% vs 5,7%) en in contact zijn geweest met een andere case (39,83 (17,52–90,55); 6,1% vs 79,2%).

Vergelijking MIS-C - ernstige COVID-19

In de **Verenigde Staten** (66 ziekenhuizen, 31 staten; <21 jaar) zijn 539 patiënten met MIS-C vergeleken met 577 patiënten met ernstige COVID-19 (Feldstein et al. 2021). MIS-C patiënten waren vaker in de leeftijd 6-12 jaar dan COVID-19 patiënten (40,8% versus 19,4%) en hadden minder vaker onderliggende aandoeningen (31,0% versus 62,1%). Tekenen en symptomen waarmee de patiënten presenteerden (MIS-C - COVID-19): constitutioneel: 99,4% - 81,8%; gastro-intestinaal: 90,2% - 57,5%; mucocutaan: 66,8% - 10,2%; lage luchtweg: 43,0% - 62,2%; hoge luchtweg: 34,1% - 32,1%; neurologisch: 40,4% - 32,2%. Cardiorespiratoire problemen werden gezien bij 56,0% versus 8,8% van de patiënten, cardiovasculaire problemen zonder respiratoire betrokkenheid: 10,6% versus 2,9% en mucocutane problemen zonder cardiorespiratoire problemen: 7,1% versus 2,3%.

Vergelijking vroege fase – late fase infecties

In Bergamo, Italië, is aan het begin van de pandemie gekeken naar de verschillende verschijningsvormen van SARS-CoV-2 infecties (Mazza et al. 2021). Tussen 25 februari en 23 mei 2020 werden in het betreffende ziekenhuis 153 kinderen opgenomen, waarvan 45 kinderen SARS-CoV-2 positief bleken te zijn. In de eerste fase van de epidemie werden vooral kinderen opgenomen met typische verschijnselen van een infectie: griep-achtige verschijnselen (n=2), longontsteking (n=5) of

infantiele virale sepsis (n=7) (mediaan 20 dagen na start van de epidemie in de regio). De tweede verschijningsvorm, immuun-gemedieerde ziekte, werd mediaan 59 dagen na start van de epidemie in de regio gezien: MIS-C (n=18) en neurologische manifestaties (n=3). Deze groep was ouder dan de eerste groep met een mediane leeftijd van 8 jaar versus 1 jaar. Kinderen die bij opname positief testten, maar geen passende klachten hadden, werden gedurende de hele studieperiode gezien (n=10).

Mortaliteit (laatste wijziging: 3 februari 2021)

(Gotzinger et al. 2020) beschrijven een multicenter studie in **25 Europese landen** met **582 kinderen** (0-18 jaar) met een bevestigde COVID-19. Vier kinderen (> 10 jaar) overleden; 2 tieners hadden geen onderliggend lijden. Eén tiener had 15 maanden eerder een stamceltransplantatie ondergaan en de vierde tiener werd palliatief verzorgd vanwege ernstige onderliggende aandoeningen.

In **Italië** zijn sinds de start van de uitbraak (20 februari) en 8 mei 4 kinderen overleden (4/3.836; 0,1%), alle vier met ernstig onderliggend lijden (Bellino et al. 2020).

In **Engeland** zijn tot 3 mei 8 kinderen met COVID-19 overleden, maar 4 door een andere oorzaak (Ladhani et al. 2020). De 4 kinderen die als gevolg van COVID-19 overleden waren in de leeftijd 10-15 jaar en 3 hadden meerdere comorbiditeiten. Binnen de leeftijdsgroep 0-15 jarigen werd binnen de mortaliteits-surveillance geen oversterfte gezien.

(Oualha et al. 2020) beschrijven 27 kinderen (0-17 jaar; 24 bevestigd en 3 waarschijnlijk COVID-19) met ernstige ziekteverschijnselen opgenomen in een **Parijs ziekenhuis**. Vijf kinderen (alle 5 bevestigd) overleden in de leeftijd van 4, 6, 16 (2) en 17 jaar. De 4-jarige had acute leukemie en werd met chemotherapie behandeld. De 17-jarige was bekend met epilepsie en neonatale encefalopathie. De andere 3 hadden geen onderliggend lijden. Wel had de 6-jarige twee weken eerder een varicella foster-infectie doorgemaakt en ontwikkelde septische shock met multi-orgaan *Staphylococcus aureus* betrokkenheid.

In **Zweden** (Ludvigsson et al. 2021) is de totale sterfte binnen de leeftijdsgroep 1-16 jaar in de periode maart-juni 2020 vergeleken met de 4 maanden ervoor (november 2019-februari 2020), waarbij er geen verschil werd gevonden (69 versus 65 doden).

De **Verenigde Staten** melden 13 overlijdens onder 20.458 0-9 jarigen positief voor SARS-CoV-2 (0,1%) en 33 onder 49.245 10-19 jarigen (teldatum 30 mei 2020 (Stokes et al. 2020)). Ook onder 20-29 jarigen lag het percentage op 0,1%, waarna het oploopt van 0,4% (30-39 jarigen) tot 28,7% (80+).

Twee van de 48 kinderen (0-21 jaar) opgenomen op een Amerikaanse PICU ontwikkelden multi-orgaanfalen en overleden aan de gevolgen van COVID-19 (Shekerdemian et al. 2020). Beiden hadden onderliggend lijden en 1 van hen had daarnaast gram-negatieve sepsis voor het ontstaan van COVID-19. Het waren beiden tieners (12 en 17 jaar) en het zou daarom kunnen gaan om dezelfde tieners als gemeld door het CDC (CDC COVID-19 Response Team 2020).

Tussen 1 maart en 1 september 2020 werden er in de VS 51 overlijdens onder 277.285 5-17 jarigen gemeld, waarvan 20 onder 5-11 jarigen en 31 onder 12-17 jarigen; het sterftepercentage onder de laboratorium-bevestigde gevallen was overall en binnen de 2 leeftijdsgroepen lager dan 0,1% (Leeb et al. 2020).

Tussen 2 maart en 16 juli overleden in 250 ziekenhuizen 39 van 20.096 (0,19%) positief geteste kinderen; 0-9 jarigen: 13/6.104 (0,2%) en 10-19 jarigen: 26/13.992 (0,2%) (Moreira et al. 2021). In de multivariate analyse waren ras (zwart/non-Hispanic) en het hebben van onderliggende condities risicofactoren voor sterfte.

Binnen een groep van 5.374 kinderen (0-24 jaar) die zich presenteerden (voor 8 september 2020) bij een van de deelnemende ziekenhuizen in de VS overleed 0,2% (n=8) (Bailey et al. 2020).

In **China** is 1 tiener is overleden (teldatum 11 februari 2020 (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team 2020)). Dit komt neer op een case fatality rate voor tieners van 0,2% (1/549) en voor 0-19 jaar 0,1% (1/965) ten opzichte van 2,3% (1,022/43,707) onder de

volwassenen. (Dong et al. 2020) vermelden in hun publicatie het overlijden van een 14-jarige jongen. Het gaat hier zeer waarschijnlijk om dezelfde tiener. (Lu et al. 2020) vermelden nog een verdere overledene: een 10-maanden oude baby met intussusceptie stierf 4 weken na ziekenhuisopname aan multi-orgaanfalen door COVID-19.

Korea (teldatum 2 maart 2020 (Korean Society of Infectious et al. 2020)) en **regio Madrid, Spanje** (teldatum 16 maart 2020 (Tagarro et al. 2020)) melden dat geen van de kinderen is overleden.

Ethniciteit (laatste wijziging: 21 april 2021)

Vijf ziekenhuizen in **Noord-Italië** hebben gekeken naar de ethnische achtergrond van de opgenomen kinderen (<16 jaar) met COVID-19 (Baronio et al. 2021). In het gebied dat deze ziekenhuizen verzorgen wonen 451.053 Italiaanse kinderen en 99.127 kinderen van buitenlandse afkomst. In totaal werden in de periode 16 maart – 10 juli 2020 80 (0,17%) Italiaanse kinderen, 14 (0,49%) Afrikaanse kinderen, 10 (0,22%) kinderen uit andere Europese landen, 4 (0,19%) Aziatische kinderen en 3 (0,47%) Amerikaanse kinderen in het ziekenhuis opgenomen. De OR voor kinderen van buitenlandse afkomst voor opname in het ziekenhuis met COVID-19 was 1,76 (95% BI: 1,16-2,66) en specifiek voor Afrikaanse kinderen 2,76 (95% BI: 1,56-4,87), ten opzichte van Italiaanse kinderen.

In **New Jersey, VS**, werden tussen 15 maart 2020 en 1 juni 2020 in totaal 1796 kinderen / adolescenten (0-21 jaar) getest die niet in het ziekenhuis zijn opgenomen (Denny et al. 2021). Hiervan bleken 170 kinderen/ adolescenten besmet. Kinderen/ adolescenten die negatief testten waren jonger met mediaan 14 jaar ten opzichte van de besmette kinderen/ adolescenten (mediaan 19 jaar). Risicofactoren voor een positieve uitslag waren leeftijd (>10 jaar: OR 2,19; 95%BI 1,5-3,2), in een gebied wonen waar >15% van de kinderen (<18 jaar) onder de armoedegrens leeft (OR 1,5; 1,06-2,1), en een Hispanic/Latino afkomst (OR 3; 2,29-4,03).

Comorbiditeit (laatste wijziging: 3 februari 2021)

COVID-19 binnen specifieke groepen/ziekten

(Hrusak et al. 2020) hebben bekeken in hoeverre kinderen die onder behandeling zijn voor kanker gevoelig(er) zijn voor coronavirus. Ze kregen gegevens uit 25 landen binnen met in totaal ongeveer 10.000 patiënten at risk. Van deze groep patiënten waren ruim 200 kinderen getest, waarvan 9 positief waren. Acht van hen waren asymptomatisch of hadden milde ziekteklachten en één kind was pas net positief getest.

(Marlais et al. 2020) beschrijven 18 kinderen (16 pediatrisch niercentra in 11 landen) met een nierziekte, inclusief behandeling met immunosuppressiva's, en COVID-19. Alle kinderen hadden milde ziekteklachten. Ook geen van de 8 kinderen met een inflammatoire darmziekte en COVID-19 (6 bevestigde en 2 waarschijnlijke infecties) had een ernstig verloop van de infectie (Turner et al. 2020).

Wel/geen comorbiditeit

In de periode 1 maart-1 september 2020 zijn er in de VS 277.285 5-17 jarigen gemeld (Leeb et al. 2020). Van hen had 2,8% onderliggend lijden (5-11 jarigen: 2,4%; 12-17 jarigen: 3,0%). Aangezien de aantallen in deze studie erg groot zijn, is de geregistreerde comorbiditeit apart vermeld in Tabel 4.

24 overige studies geven informatie over de aanwezigheid van comorbiditeit. Bij waarschijnlijkheid van grote overlap tussen studies werd de meest informatieve studie meegenomen (gebaseerd op inclusieperiode, aantal cases, detailniveau onderliggend lijden). Uitgesloten studies zijn: China, Wuhan: (Lu et al. 2020, Ma et al. 2020a, Xia et al. 2020), Zuid-Korea, Seoul: (Han et al. 2020b) en Italië: (Parri et al. 2020a). Achttien studies blijven dan over, waarvan 9 uit China, 4 uit de Verenigde Staten en ieder 1 uit Zuid Korea, Europa (25 landen), Italië, Frankrijk, Zwitserland en het Verenigd Koninkrijk (Bai et al. 2020, CDC COVID-19 Response Team 2020, Chao et al. 2020, Garazzino et al. 2020, Gotzinger et al. 2020, Han et al. 2020a, Han et al. 2020b, Han et al. 2020c, Lu et al. 2020, Ma et al. 2020a, Ng et al. 2020, Oualha et al. 2020, Parri et al. 2020a, Parri et al. 2020b, Peng et al. 2020, Posfay-Barbe et al. 2020, Qiu et al. 2020, Shekerdemian et al. 2020, Sun et al. 2020b, Wu et al. 2020, Xia et al. 2020, Zachariah et al. 2020b, Zhang et al. 2020a, Zheng et al. 2020). Drie (China, VS, Frankrijk) van de 16 studies hebben alleen ernstig zieke kinderen geïnccludeerd (Oualha et al. 2020, Shekerdemian et al. 2020, Sun et al. 2020b) en worden hieronder los vermeld.

De 15 studies beschreven in totaal 1639 kinderen waarvan 358 (22%, range 0-67%) met onderliggend lijden; 3 studies rapporteerden dat er geen comorbiditeit was (Han et al. 2020c, Qiu et al. 2020, Zhang et al. 2020a). Binnen de 3 studies met alleen ernstig zieke kinderen had 72% (60/83; range 13-83%) onderliggend lijden.

In Tabel 4 staan de in de artikelen vermelde onderliggende ziekten. De tabel moet wel met enige voorzichtigheid bekeken worden. De indeling van ziekten in een groep lijkt te verschillen tussen de verschillende onderzoeken, bijvoorbeeld: een aangeboren hartafwijking werd bij de 1 onder congenitale aandoeningen geplaatst terwijl dit in een ander onderzoek onder cardiovasculair werd geplaatst. In de algemene studies werden longziekten (29%), cardiovasculaire ziekten (18%) en neurologische aandoeningen (inclusief epilepsie; 13%) het meest genoemd. Bij de ernstig zieke kinderen met onderliggend lijden waren dit congenitale/genetische syndromen (40%), immunodeficiëntie (22%) en neurologische aandoeningen (17%).

Tabel 4. Gerapporteerde comorbiditeit voor 358 kinderen met onderliggend lijden in 15 studies en 60 kinderen met onderliggend lijden en ernstige infectie (3 studies)

	Totaal, N=358 n (%)		Ernstige infectie, N=60 n (%)		(Leeb et al. 2020), N=7.738 n (%)	
Longziekten (incl asthma)	103	29%	6	10%	4,214	54,5%
Cardiovasculaire ziekten	65	18%	3	5%	363	4,7%
Neurologische aandoeningen (incl epilepsie)	47	13%	10	17%	714	9,2%
Congenitale/genetische syndromen	30	8%	24	40%		
Sikkelcel ziekte	2	1%	6	10%		
Kanker/maligniteiten	37	10%	2	3%	-	-
Immunodeficient (gecompromitteerd of onderdrukt)	26	7%	13	22%	87 526	1,1% 6,8%
Obesitas	23	6%	7	12%	315 (BMI40+)	4,1%
Diabetes	6	2%	4	7%	476	6,2%
Gastrointestinale/metabole ziekten	5	1%	0	0%	*	-
Vroeggeboorte	3	1%	0	0%	-	-
Psychologische/psychiatrische aandoeningen	-	-	-	-	445	5,8%
Nierziekte	10	3%	2	3%	116	1,5%
Leverziekte					64	0,8%

Overig	38	11%	0	0%	1,326	17,1%
--------	----	-----	---	----	-------	-------

* deels in handicap (neurologisch/congentiaal/genetisch/metabool/bloedaandoeningen) en deels in overig

Ook (Stokes et al. 2020) en (Bellino et al. 2020) zijn uit de tabel weggelaten. (Stokes et al. 2020) geven wel een overzicht van de onderliggende ziekten die gemeld zijn, maar niet het totale aantal personen met 1 of meer onderliggende gezondheidsproblemen. De volgende aandoeningen werden gemeld met vergelijkbare percentages voor 0-9 en 10-19 jarigen: cardiovasculaire aandoeningen: 2,3-2,7%; nierziekten: 0,5-0,7%; leverziekten: 0,2-0,3%; immuungecompromiteerd: 2,0-2,1%; neurologisch/neuro-ontwikkelingsstoornis: 1,4-1,6%. Chronische longaandoeningen en diabetes werd meer gezien bij de 10-19 jarigen, respectievelijk 18,0% en 3,2%, dan bij de 0-9 jarigen, te weten 12,5% en 0,4%. (Bellino et al. 2020) geven wel het totale aantal kinderen met comorbiditeit (206/3.836; 5%), maar vermelden vervolgens alleen de meest voorkomende aandoeningen (respiratoire, cardiovasculaire, oncologische, metabole (diabetes), neurologische aandoeningen en immuundeficiëntie).

Relatie comorbiditeit en ernst van de infectie

In een observationele studie in **China** met 171 kinderen (<16 jaar; (Lu et al. 2020)) met een laboratorium-bevestigde infectie hadden alleen de drie kinderen die op de IC opgenomen moesten worden, onderliggend lijden (leukemie, intussusceptie, hydronefrose).

Bij onderscheid naar wel/geen onderliggende gezondheidsproblemen in de **Verenigde staten** werd 22,3% (wel; 138/619) en 3,7% (geen; 84/2.277) binnen de 0-9 jarigen in het ziekenhuis opgenomen en 14,9% (wel; 309/2.076) en 2,3% (geen; 115/5.047) binnen de 10-19 jarigen (Stokes et al. 2020). Opname op de IC werd gerapporteerd voor 5,0% (wel; n=31) en 0,7% (geen; n=16) van de 0-9 jarigen, en 3,5% (wel; n=72) en 0,3% (geen; n=17) van de 10-19 jarigen.

In de periode 1 maart-1 september 2020 zijn er in de VS 277.285 5-17 jarigen gemeld (Leeb et al. 2020). Van hen had in totaal 2,8% onderliggend lijden, maar in geval van ziekenhuisopname, opname op de IC en sterfte was dit percentage hoger, respectievelijk 16%, 27% en 28%.

Een studie in **New York** vergeleek 41 kinderen met een milde infectie met 9 kinderen met een ernstige infectie (Zachariah et al. 2020b). 61% (n=25) van de kinderen met een milde infectie heeft onderliggend lijden ten opzichte van 89% (n=8) van de kinderen met een ernstige infectie. Van de kinderen van 2 jaar of ouder is de kans op een ernstige infectie groter in geval van obesitas (6/9 (67%) versus 5/25 (20%), p=0,03). Er was geen significant verschil in het voorkomen van de overige onderliggende ziekten.

In de multicenter studie in **Europa** beschreven door (Gotzinger et al. 2020) is onderliggend lijden een risicofactor om op de IC opgenomen te worden (odds ratio: 3,27; 95% BI: 1,67-6,42). Twee van de 4 overleden tieners hadden ernstig onderliggend lijden.

Binnen de corona-surveillance in **Italië** (Bellino et al. 2020) werd een verhoogd risico op een ernstige(re) verloop van de infectie gezien bij kinderen met comorbiditeit (odds ratio: 2,80; 95% BI: 1,74-4,48). Vier kinderen overleden, alle 4 met ernstig onderliggend lijden.

In **Spanje** werd geen onderscheid gezien. (Tagarro et al. 2020) vermelden dat 11 van de 41 kinderen (27%) met een bevestigde COVID-19 onderliggend lijden hadden. Van de 4 kinderen die op een IC terecht kwamen, had 1 kind onderliggend lijden (terugkerende piepende ademhaling).

In een specialistisch kinderziekenhuis in **Londen** werden tussen 1 maart en 15 mei 65 kinderen met COVID-19, mediane leeftijd 9 jaar, opgenomen. Van deze kinderen werden 31 ingeschaald als kwetsbaar op basis van onderliggende ziekten en/of medicijngebruik (Issitt et al. 2020). Eén kind overleed, waarbij de onderliggende conditie plus een andere infectie naar alle waarschijnlijkheid de doodsoorzaak was en niet COVID-19. Van de kinderen werden er 29 opgenomen op de IC waarbij 18

kinderen aan de beademing moesten, zonder verschil in kwetsbaarheid. Wel lagen de kwetsbare kinderen langer op de IC: mediaan 11 dagen (IQR 3,7-15,1 dagen) versus 4 dagen (2,4-10,6 dagen) voor alle 29 kinderen. Ook de totale opnameduur was langer voor de kwetsbare groep (16,2 dagen; 3,8-20,8 dagen) dan voor de niet-kwetsbare kinderen (3,9 dagen (2,5-15,7 dagen)).

Co-infecties (laatste wijziging: 30 juli 2020)

Virale co-infecties

In een aantal studies worden virale co-infecties vermeld (Garazzino et al. 2020, Gotzinger et al. 2020, Ma et al. 2020a, Ng et al. 2020, Peng et al. 2020, Sun et al. 2020b, Wu et al. 2020, Xia et al. 2020, Zachariah et al. 2020b, Zheng et al. 2020). (Ma et al. 2020a, Sun et al. 2020b, Xia et al. 2020, Zheng et al. 2020) overlappen (vrijwel zeker) met (Peng et al. 2020), en aangezien deze laatste de meeste kinderen heeft geïncubeerd met de langste inclusieperiode is alleen Peng et al meegenomen in de tabel.

(Garazzino et al. 2020, Gotzinger et al. 2020, Ng et al. 2020, Peng et al. 2020, Wu et al. 2020, Zachariah et al. 2020b) rapporteren in totaal 62 kinderen met co-infecties (7%) op een totaal van 917 kinderen. Influenzavirus en entero-/rhinovirus en rhinovirus worden het meest genoemd. Echter, geen van de studies vermeldt duidelijk op welke virussen is getest. Alleen (Gotzinger et al. 2020) hebben ook gekeken naar verschillen in ziekte tussen kinderen met (n=29) en zonder co-infecties (n=553). Kinderen met co-infecties hadden vaker zowel bovenste als onderste luchtwegklachten, werden vaker op de IC opgenomen en hadden vaker zuurstof- en inotropische ondersteuning nodig. Er waren daarnaast aanwijzingen dat kinderen met co-infecties jonger waren, maar dit was niet significant.

Tabel 5. Virale co-infecties.

	(Gotzinger et al. 2020)	(Garazzino et al. 2020)	(Ng et al. 2020)	(Zachariah et al. 2020b)	(Wu et al. 2020)	(Peng et al. 2020)
Gebied	Europa	Italië	UK	VS	China	China, Wuhan
Leeftijd range	0-18 jr	IQR 0-10 jr	≤ 1 jr	0-21 jr	0-15 jr	0-15 jr
N	582	186	8	50	34	75
n (%)	29 (5)	10 (6)	3 (38)	4 (8)	8 (24)	8 (11)
n infecties	37	10	5	8	11	8
Adenovirus	3		2	1		2
CMV					3	1
Coronavirus*	3	1	1			
Enterovirus			1	3		
Entero-/rhinovirus	18					
Rhinovirus		3	1	3		
Epstein-barr virus		2			3	
Influenzavirus	5	1			1	4
Influenza A		1			1	1
Influenza B					1	3
MPV	1			1		
RSV	2	3			3	1

RSV: respiratory syncytial virus; CMV: cytomegalovirus; MPV: humaan metapneumovirus.

* exclusief SARS-CoV-2

Incubatieperiode & ziekteduur (laatste wijziging: 22 juni 2021)

Het aantal dagen tussen blootstelling en eerste ziekte dag wordt in 8 Chinese studies vermeld.

- Twee studie met 31 en 43 kinderen hebben een gemiddelde incubatieperiode berekend: 6 en 9,1 dagen met een spreiding lopend van 1 tot 22 dagen (Hua et al. 2020, Sun et al. 2020a);

- In 5 studies met 4-8 kinderen (mediaan 7 kinderen) ligt de mediane incubatieperiode tussen 5 en 10 dagen met een spreiding in incubatieperiode tussen 1 en 16 dagen (Cai et al. 2020, Han et al. 2020c, Shen et al. 2020, Song et al. 2020, Sun et al. 2020b);
- (Chen et al. 2020) vermelden de incubatieperiode tot het ontstaan van koorts (8 dagen; n=7), hoesten (10 dagen; n=7) en diarree (11 dagen; n=4).

De ziekteduur, totaal of voor koorts, wordt vermeld in 14 studies (9 Chinese studies, 2 Italiaanse, 1 Zuid-Koreaanse, Engelse en Zwitserse studie).

Ziekteduur, totaal (8 studies):

- (Bi et al. 2020) hebben per leeftijdsgroep de ziekteduur berekend (totaal n=391 cases). Kinderen onder 10 jaar waren gemiddeld 17,5 dagen (95% betrouwbaarheidsinterval 15,3-20,0) en de 10-19 jarigen 19,1 dagen (15,8-22,9) ziek. Bij de volwassenen lag dit hoger met 19,2 dagen voor de 20-39 jarigen en 21,6-22,9 dagen in de oudere leeftijdsgroepen.

Tabel 6. Ziekteduur, n=228 (Bi et al. 2020)

	Ziekteduur (dgn)	
	mediaan	2,5% - 97,5%
0-9 jr	17,5	15,3 - 20,0
10-19 jr	19,1	15,8 - 22,9
20-29 jr	19,2	17,5 - 21,0
30-39 jr	19,2	18,0 - 20,5
40-49 jr	21,6	20,0 - 23,4
50-59 jr	22,4	20,8 - 24,1
60-69 jr	22,9	21,2 - 24,7
70+ jr	22,5	19,1 - 26,3

- In een grote Italiaanse studie was de mediane ziekteduur van de 3.836 kinderen 29 dagen (IQR 23-37 dagen) (Bellino et al. 2020);
- De mediane ziekteduur van 16 kinderen in Milaan was mediaan 37 dagen (IQR 27-62 dagen) (Bottino et al. 2021);
- (Han et al. 2020a) onderzochten 91 kinderen (0-18 jaar, Zuid Korea), waarvan 71 met symptomen. De ziekteduur was mediaan 13 dagen (range 3-36 dagen).
- (Posfay-Barbe et al. 2020) vermelden dat alle 39 beschreven kinderen (< 15 jaar) na maximaal zeven dagen hersteld waren (Zwitserland);
- 20 Chinese kinderen met longontsteking waren gemiddeld 4,6 dagen ziek (range 1-10 dagen) (Hua et al. 2020);
- 17 Chinese kinderen waren 13 dagen (onduidelijk of dit mediaan of gemiddelde is) ziek met een spreiding van 8-25 dagen (Bai et al. 2020).
- In de Engelse studie zijn de 7 baby's mediaan 1 dag ziek geweest, met een spreiding van 1-14 dagen (Ng et al. 2020);

Ziekteduur koorts (6 Chinese studies):

- De mediane duur van de koorts was 3 dagen (range 1-16 dagen) binnen een groep van 71 kinderen (Lu et al. 2020);
- In 3 studies met 6-7 kinderen ligt de mediane duur van de koorts tussen 1 en 6 dagen met een spreiding in incubatieperiode tussen 0 en 11 dagen (Cai et al. 2020, Han et al. 2020c, Liu et al. 2020);
- (Chen et al. 2020) vermelden een gemiddelde duur van de koorts van 5,3 dagen (SD 4,3 dagen) met een maximum van 13 dagen voor 12 kinderen;
- De koorts duurde in 26 kinderen mediaan 3 dagen (IQR 2-4 dagen) en het hoesten duurde mediaan 4 dagen (IQR 2-7 dagen) in 21 kinderen (Zhang et al. 2020b).

Kunnen kinderen de infectie doorgeven aan anderen? (laatste wijziging: 22 juni 2021)

- Clusters binnen huishoudens/families worden het vaakst gerapporteerd.
- Binnen clusters werden de personen regelmatig tegelijk of kort na elkaar ziek en/of waren er asymptomaten onder de positief-geteste personen, waardoor de tijdlijn onduidelijk blijft.
- Als er een (mogelijke) index werd vermeld, was dit vaak een volwassene.
- In 3 artikelen worden in totaal 454 transmissieclusters met index vermeld. In 8 clusters (1,8%) was een kind de index: 3 kinderen < 10 jaar en 5 tieners (12-15 jaar). In een studie met 5.706 clusters met bekende index was 0,5% van de indexcases 0-9 jaar en 2,2% 10-19 jaar. In een studie in China was 5% van de 215 index cases jonger dan 20 jaar.
- Kinderen zijn minder vaak de index case dan volwassenen en ook secundaire attack rates zijn in het algemeen lager bij kinderen dan bij volwassenen. Dit geldt vooral binnen huishoudens/gezinnen.
- De verschillen tussen volwassenen en kinderen in secundaire attack rate lijken minder groot in het geval van de B.1.1.7 variant.
- Meerdere landen/onderzoeken vonden alleen een beperkte verspreiding van het virus via scholen. Wel golden er binnen meerdere studies coronamaatregelen (waaronder mondkemperplicht) op de onderzochte scholen. Een studie in Noord-Italië met 48 index cases op scholen laat zien dat clustering vooral op middelbare scholen te zien is. Een studie in Engeland vermeldt dat introductie van het virus op een school in 40% van de gevallen leidt tot transmissie binnen de school.
- De attack rates op scholen lijken veel lager te zijn. Meerdere scholen waar een symptomatische leerling of docent was geweest, leverde het contactonderzoek geen of een tot enkele secundaire gevallen op. Een retrospectief, serologisch onderzoek liet aan de andere kant zien dat een relatief groot aantal scholieren (38%), docenten (43%) en overige staf (59%) besmet was geraakt.
- Een Duitse studie berekende op basis van 137 gemelde kinderen met COVID-19 die gedurende de infectieuze periode op school/opvang waren geweest, dat er 1 secundair ziektegeval te verwachten valt per 25 infectieuze schooldagen.

Clusters algemeen (laatste wijziging: 21 april 2021)

(Leclerc et al. 2020) hebben in een systematische review van artikelen en media een inventarisatie gemaakt van de settings van transmissieclusters. Hierbij is alleen gekeken naar setting en is er geen specifiek onderscheid gemaakt naar leeftijd of in welke periode van de coronacrisis de uitbraak plaatsvond (voor, tijdens of na een lockdown). De meest gerapporteerde transmissie is binnen huishoudens (36/201 clusters), gevolgd door gezamenlijke arbeiderswoonruimtes (21/201), en verzorgings-/verpleeghuizen en gezamenlijke consumptie van een maaltijd (elk 17/201). Het grootste aantal zieken werd gezien op (cruise)schepen met 3597 zieken binnen 5 clusters, gevolgd door 1702 zieken binnen de 21 clusters in gezamenlijke arbeiderswoonruimtes en 1207 zieken binnen 9 clusters in de voedselverwerkende industrie. In totaal 8 clusters binnen scholen met 349 zieken worden vermeld.

(Mendez-Echevarria et al. 2021a) hebben 63 clusters onderzocht waarbij de ouder(s) in als gezondheidswerker in een bepaald ziekenhuis in **Madrid, Spanje**, werken. In 4 clusters bleven de ouder(s) asymptomatisch en kon er dus geen index bepaald worden. In 5 clusters waren de kinderen eerder ziek (serieel interval mediaan 12 dagen), in de overige 54 clusters waren 1 of beide ouders als eerste ziek (serieel interval mediaan 9 dagen).

(Ji et al. 2020, Kam et al. 2020, Qian et al. 2020, Song et al. 2020) rapporteren een totaal van 8 familieclusters, bestaande uit 1 tot 3 huishoudens per familie. In alle acht clusters was een volwassene de index. Totaal werden 44 personen beschreven waaronder 14 kinderen, waarvan 11 positief testten. Het gerapporteerde seriële interval varieerde van 1 tot 9 dagen en de gemelde incubatieperiode tussen 8 en 13 dagen.

(Danis et al. 2020) beschrijven een cluster met als index een Britse toerist die in 1 van 2 appartementen binnen een chalet in de Franse Alpen verbleef. Het tertiaire geval binnen dit cluster is niet meegenomen in onderstaande tabel 7: 1 van een groep van 5 toeristen die na de index in het

appartement verbleven, ontwikkelde ook COVID-19. Van de 5 kinderen die positief testten, hadden 3 kinderen ook symptomen (9 en 15 jaar, 1 onbekend) en twee kinderen (6 en 13 maanden) waren asymptomatisch, al werd gemeld dat de 6-maanden oude baby 1 uur koorts had gehad. Van de 9 kinderen had een tweejarig kind wel symptomen, maar testte negatief en 3 kinderen testten negatief en hadden geen klachten.

Tabel 7. Secundaire transmissie binnen 5 clusters met een volwassen index (Danis et al. 2020)

	Totaal	Volwassenen	Kinderen
Aantal contacten	30	21	9
Aantal laboratorium-bevestigd	23 (77%)	18 (86%)	5 (55%)
Aantal met symptomen	22 (73%)	18 (86%)	4 (44%)
Aantal bevestigd met symptomen	20 (67%)	17 (81%)	3 (33%)

Clusters met mogelijk kind als index (laatste wijziging: 26 juli 2021)

Transmissieclusters

(Zhu et al. 2020b) hebben een systematische review/meta-analyse uitgevoerd op transmissieclusters. Een totaal van 213 clusters binnen huishoudens werden geïncubeerd uit 43 artikelen. In 8 van de 213 (4,0%) clusters was een kind (<18 jaar) de index, waarbij ze 16 van de 398 (4,0%) secundaire cases veroorzaakten. Een subanalyse waarbij ervanuit wordt gegaan dat een asymptomatisch kind automatisch de index case is, leverde 39 index-kinderen (39/211=18,5%) en 80 secundaire cases (21,7%); in een tweede subanalyse werden alle reisgerelateerde index cases/clusters weggelaten, dan waren er 32 kinderen index (152 clusters, 21,1%) en 68 secundaire cases (25,8%).

In 3 artikelen (Fretheim 2020) worden in totaal 454 transmissieclusters met index vermeld. In 8 clusters (1,8%) was een kind de index: 3 kinderen < 10 jaar en 5 tieners (12-15 jaar).

(Fretheim 2020) vermeldt de resultaten uit een interne memo van onderzoek naar transmissieroutes in **Noorwegen**. Van 410 index patiënten waarbij transmissie heeft plaatsgevonden, was in 406 gevallen de index een volwassene. Slechts in 4 gevallen was het virus waarschijnlijk verspreid door een kind, in de leeftijd tussen 12 en 15 jaar.

In **Bergen, Noorwegen**, zijn gezinsleden van 112 index patiënten 6-8 weken na de positieve RT-PCR test serologisch getest (Kuwelker et al. 2021). Onder de index-patiënten waren 2 0-19 jarigen (2%), de anderen waren 20-60 jaar (95; 85%) en >60 jaar (15; 14%).

Van de 13 familieclusters (**Israël**) beschreven door (Somekh et al. 2020) was 12x een ouder de index en 1x (8%) een 14,5 jarige jongen.

(Park et al. 2020) hebben naar de leeftijd van 5.706 index patiënten in **Zuid Korea** gekeken: 29 index cases waren in de leeftijd 0-9 jaar (0,5%) en 124 in de leeftijd 10-19 jaar (2,2%). Binnen de 5.706 clusters werden 10.592 huishoudcontacten en 48.481 overige contacten gedetecteerd en gevolgd. Van de huishoudcontacten testten 1.248 (11,8%; 95% BI 11,2-12,4%) positief en van de overige contacten 921 (1,9%; 1,8-2,0%). Binnen de clusters met een index case van 0-9 jaar werd 3/57 huishoudcontacten (5,3%; 1,3-13,7%) en 2/180 overige contacten (1,1%; 0,2-3,6%) positief en bij de index cases van 10-19 jaar was dit respectievelijk 43/231 (18,6%; 14,0-24,0%) en 2/226 (0,9%; 0,1-2,9%).

(Yi et al. 2021) identificeerden tussen 20 november en 15 december 2020 in totaal 4.048 huishoudens met 1 of meer laboratorium-bevestigde infecties in Zuid Korea. Transmissie binnen het huishouden gebeurde in 21% van de gevallen waarbij een index case gemiddeld 1,57 huisgenoten besmette. In 455 gevallen was de een ouder (30-49 jaar) de index met 0-14 jarigen als secundaire cases, omgekeerd waren 0-14 jarigen in 123 clusters de index voor hun ouders (30-49 jaar).

(Jing et al. 2020) beschrijven 195 ongerelateerde groepen met 215 index cases, 134 secundaire/tertiaire cases en 1964 niet geïnfecteerde directe contacten, **Guangzhou, China**. Van de 349 bevestigde cases was 19 asymptomatisch en 138 van de 195 groepen bestond uit alleen een index case. Van de 215 index cases was 5% (n=10) jonger dan 20 jaar.

In **Hongkong** waren er tot half juli geen cases onder schoolgaande kinderen. Vanaf eind mei waren de scholen weer open (Fong et al. 2020). Bij de opleving van het aantal gevallen waren vanaf begin juli 20 kinderen in de leeftijd 5-17 jaar. Vijftien hiervan waren gerelateerd aan huishoud- of buurtclusters (13 clusters), 1 was gerelateerd aan een cluster in een tutorial centrum en 4 aan een cluster binnen een school. Dit laatste cluster had een kind als index, waarbij naast de 3 andere genoemde kinderen ook 3 volwassenen (gezins-/familieleden) besmet raakten. Bij 8 andere clusters was een volwassene de index.

In **Baden-Württemberg, Duitsland**, werden er tussen 25 mei en 5 augustus 453 kinderen (0-19 jaar) gemeld met bevestigde COVID-19 waarvan ook bekend was of zij naar school of opvang gaan (op totaal van 557 gemelde kinderen) (Ehrhardt et al. 2020). Het huishouden was de belangrijkste setting (n=190; 41,9%), gevolgd door feesten/feestjes (38; 8,4%), school/opvang (15; 3,3%), kerk/geloofsgemeenschap (14; 3,1%), reisgerelateerd (5; 1,1%) en overig (4; 0,9%); bij 187 kinderen (41,3%) was de setting onbekend/niet beschikbaar. Van de 453 kinderen werden 15 kinderen op school of opvang besmet. Vier kinderen werden door in totaal 2 leraren besmet. Verder waren 6 van de 137 kinderen die tijdens infectieuze periode op school waren geweest de index van 11 secundaire gevallen (kinderopvang: 3; basisschool: 1; middelbare school: 4; beroepsonderwijs: 3), waarbij meer dan 2.300 contacten van deze 137 kinderen zijn getest. Op basis van deze gegevens schatten de auteurs in dat er 1 secundair geval per 25 infectieuze schooldagen te verwachten valt.

Kinderen als index of secundair besmet

* (Shapiro Ben David et al. 2021) hebben naar de setting van besmetting van 1032 kinderen (0-17 jaar) in **Israël** gekeken. Van hen hadden 122 kinderen was de school de setting: 2 via kinderdagverblijf, 12 via pre-school, 47 via de basisschool (waarvan 29 binnen 1 cluster) en 61 via de middelbare school (waarvan 16 in 1 cluster); 794 kinderen liepen de besmetting binnen het huishouden op: 602 via een ouder, 50 via een broer/zus ouder dan 17 jaar en 22 via een broer/zus in de leeftijd 0-17 jaar; 27 kinderen (6 in de leeftijd 0-9 jaar) waren de primaire case in het huishouden, waarvan 6 kinderen de infectie op school hadden opgelopen.

(Soriano-Arandes et al. 2021) hebben over de periode 1 juli-31 oktober 2020 in **Catalonië, Spanje** naar de transmissie binnen huishoudens van 1040 kinderen (<16 jaar) met een bevestigde infectie gekeken. 80 (7,7%) kinderen bleken een index case te zijn, 109 (10,5%) waren primaire case zonder verdere transmissie, 756 (72,7%) waren secundaire cases van een volwassen index en 52 (5,0%) van een kind index, en van 43 kinderen kon dit niet vastgesteld worden.

(Posfay-Barbe et al. 2020) beschrijven 39 kinderen met COVID-19 in **Zwitserland**. Bij 31 kinderen was een volwassene binnen het huishouden de meest waarschijnlijke index (79%), 3 kinderen (8%) ontwikkelden als eerste symptomen binnen het huishouden en zijn daarmee waarschijnlijk de index geweest.

Tussen 20 januari en 6 april werden er in **Zuid Korea** 107 kinderen met een positieve SARS-COV-2 test gemeld (Kim et al. 2020). Eén van deze kinderen (16 jaar) was index case voor haar zus (14 jaar), de ouders raakten niet besmet.

(Cai et al. 2020) beschrijven 10 kinderen met een symptomatische COVID-19 infectie in **China**. Acht van hen zijn zeer waarschijnlijk door een volwassene besmet, te weten zieke familieleden (n=6), vrienden en na contact met 2 symptomatische reizigers uit Wuhan in de bus. Bij 2 kinderen is de bron onbekend. De ouders van één van hen, een 3-maanden oude baby, werden een week na het ziek worden van de

baby, ziek. Ze hadden voor de baby gezorgd zonder beschermingsmaatregelen en zouden op deze manier besmet geraakt kunnen zijn. (Cao et al. 2020) geven nog wat meer details over deze casus. De baby had 1 dag koorts en lichte afwijkingen op de CT-thorax. Op de tweede en vijfde dag van de ziekenhuisopname testte ze positief voor SARS-CoV-2, daarna op dag 9, 11 en 15 negatief. Haar vader werd 8 dagen na ziekenhuisopname van het kind ziek en testte positief. De moeder bleef asymptomatisch, maar testte positief op dag 9 en 10 na opname van de baby.

(Teherani et al. 2020) hebben de gezinnen van 32 kinderen (<18 jaar) met symptomatische COVID-19 in **Atlanta, VS**, geïnterviewd. Zeven kinderen (22%, 0-2 jr: 3; 12-17 jr: 4) werden als index beschouwd. In totaal 67 van 144 huishoudcontacten (46,5%) ontwikkelden symptomen, waarvan 36 vóór de eerste ziektedag van het geïncubeerde kind en 31 na de eerste ziektedag.

(Wei et al. 2020) beschrijven de kliniek van 9 baby's (1-11 maanden oud) in **China**. In alle gevallen waren er 1 tot 5 volwassen familieleden met een laboratorium-bevestigde COVID-19 die eerder ziek waren dan de betreffende baby.

(Chan et al. 2020) beschrijven een **Chinees** familiecluster bestaande uit grootouders, ouders en kinderen. De 4 volwassenen hebben allen symptomen, maar de moeder test negatief op SARS-CoV-2. Het tienjarige kind test positief, maar is asymptomatisch, zijn zeven jaar oude zus test negatief en heeft geen klachten. De hele familie is naar Wuhan geweest en heeft daarbij in een hotel overnacht. Ze hebben familie bezocht. Twee van hen bezochten op de eerste dag een eenjarig neefje dat met koorts en longontsteking in het ziekenhuis lag. De symptomen ontstonden bij de 4 volwassenen 3 tot 6 dagen na aankomst in Wuhan. Ook enkele andere familieleden zijn ziek geworden, van hen zijn geen testuitslagen bekend evenals van het neefje. Het neefje zou eventueel de verspreider kunnen zijn geweest, maar door het ontbreken van een bevestiging bij het neefje en het feit dat de 2 volwassenen die niet op bezoek zijn geweest in dezelfde periode ziek werden, kan een andere bron niet uitgesloten worden.

Secundaire attack rates, bevattelijkheid, infectiviteit (laatste wijziging: 26 juli 2021)

(Li et al. 2021) beschrijven 27.101 huishouden met 29.578 (co)primaire cases, 10.367 secundaire gevallen, 29.658 negatieve huishoudcontacten en 17.556 niet-geteste huishoudcontacten, geregistreerd tussen 2 december 2019 en 18 april 2020 in **Wuhan, China**. Van alle (co)primaire cases was 1,4% jonger dan 20 jaar, in de huishoudclusters met 1 (duidelijke) primaire case was dit 5,8%. De groepen jonger dan 20 jaar (1,65; 95%BI 1,32-2,05) en 20-39 jaar (1,12; 1,02-1,22) besmetten vaker huishoudcontacten dan de 60-plussers. De totale secundaire attack rate voor huishoudcontacten wonend op hetzelfde adres was 16,1% (95%BI: 15,6-16,5) en voor de overige huishoudcontacten 12,6% (11,4-13,9). Per leeftijdsgroep was de secundaire attack rate: 0-1 jaar: 6,1%; 2-5 jaar: 2,7%; 6-12 jaar: 4,6%; 13-19 jaar: 6,2%; 20-39 jaar: 11,9%; 40-59 jaar: 17,3%; 60-79 jaar: 25,3%; 80+ jaar: 24,3%

(Li et al. 2020b) hebben 105 indexpatiënten en 392 huishoudcontacten (100 kinderen) onderzocht, afkomstig van twee ziekenhuizen in **China**. Van de 392 huishoudcontacten raakten 64 contacten besmet, waaronder 4 kinderen, allen jongens (0-5 jaar: 1; 6-17 jaar: 3). De secundaire attack rate voor kinderen was 4% (0-5jr: 2,3%; 6-17jr: 5,4%) ten opzichte van 17% voor volwassenen. Een attack rate met een kind als index wordt niet gegeven.

(Zhu et al. 2020b) berekenden in hun meta-analyse op basis van 11 studies dat in clusters in huishoudens met een volwassene als index, kinderen een lager risico hadden om een secundaire case te worden dan volwassen huishoudcontacten: RR=0.62 (95% BI, 0.42-0.91).

(Yung et al. 2020a) hebben 213 contacten (0-16 jarigen) van 223 volwassen index cases uit 137 huishoudens onderzocht in **Singapore**. In totaal 13 kinderen testten positief (attack rate: 6,1%). De attack rate op huishouden-niveau was 5,2% (7/134). Bij onderverdeling naar leeftijd was attack rate

1,3% voor de 0-4 jarigen (1/78), 8,1% voor de 5-9 jarigen (6/74) en 9,8% voor de 10-16 jarigen (6/61). Als de moeder de index was, was de attack rate 11,1% (7/63), vader: 6,7% (7/104), grootouder: 6,3% (1/16) en overige volwassene: 2,5% (1/40).

(Mizumoto et al. 2020) (artikel in MedRxiv en nog niet ge-peer-reviewed) beschrijven de attack rates binnen een groep van 2.496 directe contacten, waarvan 313 positief testten, in **Japan**. In totaal 7 jongens en 3 meisjes (0-19 jaar) waren positief, attack rates waren respectievelijk 7,2% en 3,4%. De hoogste attack rate werd gezien in de leeftijdsgroep 50-59 met 22% (geen verschil mannen en vrouwen).

Tabel 9. Attack rates per 10-jaars leeftijdsgroepen (Bi et al. 2020)

	n/N	attack rate	95%BI
0-9 jr	11/148	7,4%	4,2-12,8%
10-19 jr	6/85	7,1%	3,3-14,6%
20-29 jr	7/114	6,1%	3,0-12,1%
30-39 jr	16/268	6,0%	3,7-9,5%
40-49 jr	7/143	4,9%	2,4-9,8%
50-59 jr	10/110	9,1%	5,0-15,9%
60-69 jr	20/130	15,4%	10,2-22,6%
70+ jr	7/72	9,7%	4,8-18,7%

(Bi et al. 2020) hebben de attack rates voor verschillende leeftijdsgroepen in **Shenzhen, China**, vergeleken (tabel 9). Het ging hierbij in de meeste gevallen om clusters binnen huishoudens. De totale attack rate was 6,6% (95% betrouwbaarheidsinterval: 5,4–8,1%) en 11,2% (9,1–13,8%) binnen huishoudens. Het verschil in attack rates tussen kinderen en tieners is klein met respectievelijk 7,4 en 7,1%. De attack rate is het laagst in de leeftijdsgroep 40-49 jaar (4,9%) en het hoogst voor 60-69 jarigen (15,4%).

(Jing et al. 2020) beschrijven 195 ongerelateerde groepen met 215 index cases, 134 secundaire/tertiaire cases en 1964 niet geïnfecteerde directe contacten in **Guangzhou, China**. De secundaire attack rates van directe contacten wonend op hetzelfde adres waren 6,4% (95% BI: 2,8-12,2) voor contacten < 20 jaar, 18,5% (14,4-23,2) voor de 20-59 jarigen en 28,0% (19,1-38,2) voor de 60+. De secundaire attack rates van directe contacten wonend op een ander adres was lager met respectievelijk 1,7% (0,2-5,0), 2,7% (1,8-3,8) en 2,9% (1,3-5,5).

In **Noorwegen** is gekeken naar de secundaire attack rate binnen gezinnen (Telle et al. 2021). Tussen 1 maart 2020 en 1 januari 2021 werden 7548 gezinnen met een index case geïdentificeerd. In 66% van de gezinnen was een ouder de index, in 14% was de index 17-20 jaar, 10% 13-16 jaar, 7% 7-12 jaar en 3% 0-6 jaar. In het geval een ouder de index was, was de attack rate binnen 7 dagen 24% (95% BI 24–25%) en in het geval het een kind betrof 14% (13–15%). Bij kinderen als index was er wel een leeftijdseffect, met de hoogste attack rate als de index 0–6 jaar was 24% (20–28%) en vervolgens met het stijgen van de leeftijd daalde. De attack rate bij besmetting van ouder tot ouder was 35% (33–36%) en van kind naar ander kind 12% (11–13%). Was het index kind 0–6 jaar dan was de attack rate onder de ouders 27% (22–33%).

(Loenenbach et al. 2021) hebben gekeken naar de secundaire attack rate voor de B.1.1.7 variant in 3 kinderdagverblijftuitbraken in **Berlijn, Duitsland**. De verschillen in SAR tussen kinderen en volwassenen lijkt een stuk minder groot voor deze variant. In kinderdagverblijf 1 was de SAR onder de kinderen 31% (95% BI 20-46%; 15/49) en onder de volwassenen 53% (32-73%; 10/19), in kinderdagverblijf 2 was dit respectievelijk 27% (14-46%; 7/26) en 28% (12-51%; 5/18) en in kinderdagverblijf 3 17% (8-32%; 6/36) en 17% (7-37%; 4/23). Binnen de gezinnen gerelateerd aan deze kinderdagverblijven was vervolgens de

SAR 37% (28-47%; 34/92) met slechts kleine, niet-significante verschillen bij uitsplitsing naar leeftijd (kinderen / volwassenen) naar index en contact.

In de provincie **Utrecht** zijn 55 huishoudens (242 deelnemers; 3-9 personen per huishouden) met minimaal 1 volwassene met COVID-19 gevolgd (Reukers et al. 2021). In 17 huishoudens bleef het bij 1 besmetting, in 11 huishoudens werd iedereen besmet. 51% van de volwassenen, 46% van de adolescenten (12-17 jaar) en 30% van de kinderen (1-11 jaar) raakte besmet. Kinderen hadden daarbij minder kans (67%) om besmet te raken ten opzichte van de volwassenen. De algemene secundaire attack rate was 43% (95%BI 33-53%): voor kinderen was dit 35% (24%-46%), in adolescents 41% (27%-56%) en volwassenen 51% (39%-63%).

In **Bergen, Noorwegen**, zijn gezinsleden van 112 index patiënten 6-8 weken na de positieve RT-PCR test serologisch getest (Kuwelker et al. 2021). De totale secundaire attack rate was 45% (95% CI 38-53; 81/179); 0-10 jarigen: 48% (29-67%; 11/23) 11-20 jarigen: 26% (15-43%; 9/34). Voor de daarop volgende 10-jaarsgroepen varieerde de SAR van 38% tot 61%, behalve voor de 60-plussers die een significant hoger risico hadden (73%; 48-89%; 11/15). Er was vaker sprake van transmissie als de index case koorts (aOR 3.31 [95% CI 1.52-7.24]) of dyspnoe (aOR 2.25 [95% CI 1.80-4.62]) had.

(Mendez-Echevarria et al. 2021a) hebben 63 clusters onderzocht waarbij de ouder(s) in als gezondheidswerker in een bepaald ziekenhuis in **Madrid, Spanje**, werken. In 54 clusters waren 1 of beide ouders als eerste ziek. De secundaire attack rate onder de kinderen was 43,7% (42/96): als 1 ouder symptomatisch was, was de SAR 39,5% (17/43), waren beide ouders symptomatisch dan was dit 47% (25/53).

(Soriano-Arandes et al. 2021) hebben over de periode 1 juli-31 oktober 2020 in **Catalonië, Spanje** naar de transmissie binnen huishoudens van 1040 kinderen (<16 jaar) met een bevestigde infectie gekeken. De secundaire attack rate was lager in huishoudens met een kind als index case dan als dit een volwassene was (59,0% vs 67,6%; p=0,006). Daarnaast was de secundaire attack rate (index case: kind) in de zomer hoger dan na terugkeer naar school (64,4% vs 53,0%, p=0,02). Bij volwassen index cases was er geen verschil tussen deze 2 periodes (67,5% vs 67,7%).

* Een seroprevalentie-studie werd in **Barcelona, Spanje**, uitgevoerd in 381 huishoudens met een volwassene als eerste bevestigde patiënt (RT-PCR) en 1084 huishoudcontacten (Brotons et al. 2021). Van de 672 geteste kinderen (<15 jaar) waren 118 kinderen serologisch positief: 17,6% (95% BI 14,8-20,7%) en 77 van de 412 volwassenen: 18,7% (15,0-22,8%). De verschillen tussen kinderen en volwassenen, maar ook tussen leeftijdsgroepen binnen deze twee groepen waren niet significant.

(Somekh et al. 2020) beschrijven 13 familieclusters, **Israël**. De secundaire attack rate binnen de gezinnen was het hoogst onder de volwassenen (21/36; 58%); 13/40 kinderen (33%) in de leeftijd 5-17 jaar testten positief en in de leeftijdsgroep 0-4 jaar was dit 2/18 (12%).

(Dattner et al. 2021) hebben de data van 637 huishoudens in **Bnei Brak**, met minimaal 1 positief lid en waarbij 130 huishoudens ook serologisch gestest zijn, gebruikt in een dynamisch stochastisch model. Zo berekenden ze dat de bevattelijkheid van kinderen onder 20 jaar 43% (95% BI 31-55%) ten opzichte van volwassenen is en de infectiviteit 63% (95% BI 37-88%) ten opzichte van volwassenen.

(Lopez et al. 2020) beschrijven 3 clusters in **Utah, VS**, met als startpunt kinderopvang / kinderdagverblijven, bestaande uit 74 volwassenen (19-78 jaar) en 110 kinderen (0-16 jaar). Bij alle 3 clusters was de index een volwassene. In totaal was de attack rate onder de medewerkers 10/23 (43%) en exclusief de index cases 7/20 (35%), 8/51 (16%) onder de volwassen contacten buiten de faciliteit, 12/15 (80%) onder de kinderen binnen de faciliteit en 1/95 (1%) er buiten. De 12 geïnfecteerde kinderen binnen de faciliteit waren in de leeftijd 8 maanden en 6-10 jaar. Daarnaast waren er ook enkele niet-bevestigde gevallen onder de contacten: 5/51 (10%) volwassen contacten en 2/95 (2%) kind-

contacten. De contacten (huishoud- en buurtcontacten) zijn voornamelijk door de kinderen vanuit de faciliteit besmet geraakt: 7 van de 9 bevestigde gevallen en 4 van de 7 niet-bevestigde gevallen.

Verspreiding via scholen (laatste wijziging: 26 juli 2021)

In de maand juli is gekeken naar clusters op zomerscholen/-kampen in **Barcelona, Spanje** (Jordan et al. 2021). Op de scholen gold een protocol bestaande uit: bubbelgroepen, handenwassen, mondkmaskers, en activiteiten zoveel mogelijk buiten. De R op de zomerscholen in deze maand was 0,3 terwijl die in dezelfde maand in de algemene bevolking van Barcelona 1,9 was.

In **Engeland** (Ismail et al. 2020) werd berekend dat in de periode 1 juni-17 juli 2020, na gedeeltelijke heropening van de scholen, introductie van een bevestigde case in een schoolsetting met kinderen jonger dan 5 jaar in 40% (95% BI 25-57%; 16 van 40 introducties) tot een uitbraak leidde, op basisscholen (4-11 jaar) was dit 26% (95% BI 18-36%; 27 van 102 introducties) en op middelbare scholen (11-18 jaar) 39% (95% BI 17-64%; 7 van 18 introducties). Er was daarnaast een sterke associatie tussen het aantal schooluitbraken en de regionale COVID-19 incidentie, bij elke toename van 5 cases per 100.000 inwoners steeg de kans op een schooluitbraak met 72% (95%BI 28-130%). Aan de andere kant was het aantal uitbraken laag: 0,42 (0,24-0,68), 1,7 (1,1-2,5) en 1,8 (0,7-3,6) uitbraken per 1000 settings voor respectievelijk schoolsetting met kinderen jonger dan 5 jaar, basisschool en middelbare school.

* (Thompson et al. 2021) hebben een e-cohort samengesteld uit databases in **Wales** met gegevens over inwoners en schooldatabases. In totaal 464531 leerlingen en staf werden geïncludeerd en gegevens over de periode augustus-december 2020 geanalyseerd. De kans om positief te testen binnen 14 dagen na de identificatie van een positieve case op een school was niet verhoogd: odds ratio voor personeel was 0,92 (95% BI 0,85-1,00) en voor leerlingen 0,98 (95% BI 0,93-1,02). Leerlingen hadden wel een verhoogd risico als er een positieve case in hun leeftijdsgroep was gevonden: 1,12 (95% BI 1,08-1,15). Bij de analyses werd voor een aantal demografische covariaten gecorrigeerd. Daarbij werd zichtbaar dat de grootste associatie met een positieve testuitslag een bevestigde case in het eigen huishouden was: OR voor personeel/staf 39,86 (95% BI 35,01-45,38) en voor leerlingen 9,39 (95% BI 8,94-9,88).

In **Baden-Württemberg, Duitsland**, werden er tussen 25 mei en 5 augustus 453 kinderen (0-19 jaar) gemeld met bevestigde COVID-19 waarvan ook bekend was of zij naar school of opvang gaan (Ehrhardt et al. 2020). Van de 453 kinderen werden 15 kinderen op school of opvang besmet. Vier kinderen werden door in totaal 2 leraren besmet. Verder waren 6 van de 137 kinderen die tijdens infectieuze periode op school waren geweest de index van 11 secundaire gevallen (kinderopvang: 3; basisschool: 1; middelbare school: 4; beroepsonderwijs: 3), waarbij meer dan 2.300 contacten van deze 137 kinderen zijn getest. Op basis van deze gegevens schatten de auteurs in dat er 1 secundair geval per 25 infectieuze schooldagen te verwachten valt.

In **Duitsland** werden tussen 28 januari en 31 augustus 48 uitbraken in scholen gemeld met in totaal 216 ziektegevallen (2-25 per uitbraak) (Otte Im Kampe et al. 2020). Voor de sluiting van de scholen waren er 13 uitbraken (kalenderweken 9-12) en na heropening werden er 35 uitbraken gemeld (kalenderweken 20-35). Van de 216 ziektegevallen waren er 30 (13,9%) in de leeftijd 6-10 jaar, 45 (20,8%) 11-14 jarigen, 39 (18,1%) 15-20 jarigen en 102 (47,2%) volwassenen. In 10/48 (20,8%) uitbraken waren alleen volwassenen (n=30) en in 11 (22,9%) alleen kinderen (n=25) betrokken; in 29/48 (60,4%) waren alle betrokken kinderen afkomstig uit dezelfde klas.

In de provincies **Oslo en Viken**, Noorwegen, werden er in de periode 28 augustus-11 november 2020 14 kinderen (13 clusters) geïdentificeerd met COVID-19 die in de 48 uur voor de eerste ziekte dag of afnatedatum nog op school waren geweest (Brandal et al. 2021). Alle schoolcontacten (kinderen (5-13 jaar) en personeel) en ouders werden gevraagd tweemaal een speekselwab op te sturen: 73% van de kinderen en 78% van de volwassenen deden mee. Binnen 2 clusters werden in totaal 3 secundaire cases gevonden: 2/234 kinderen (0,9%) en 1/58 volwassenen (1,7%).

In **Italië** zijn meerdere databases en onderzoeksmethoden gebruikt om te kijken naar de invloed van scholen op de pandemie (Gandini et al. 2021). De incidentie onder leerlingen was lager (elementary/middle schools: 66/10.000; high schools: 98/10.000) dan in de algemene populatie (108/10.000), terwijl deze hoger was onder onderwijspersoneel (ongeveer 220/10.000). Er was geen duidelijke tijdsperiode tussen het openen van scholen in regio's en de toename van Rt. Ook was er geen invloed van het sluiten van scholen te zien op de afname van Rt (alleen bekeken voor Lombardije en Campania). Op basis van het aantal testen gedaan bij close contacts in het geval van een infectie op een school leverde een incidentie van secundaire cases van minder dan 1% per school per week voor zowel onderwijspersoneel als leerlingen. In 5-7% van de scholen werden in de eerste week na een index geval secundaire gevallen gevonden. Gemiddeld ging 49-56% van de directe contacten van een school-index voor 10 dagen in quarantaine. In de regio Veneto werden 76 secundaire gevallen gevonden tijdens contact tracing op 339 scholen waar 380 leerlingen, 114 docenten en 30 overig onderwijspersoneel als indexcase waren geïdentificeerd. De meerderheid van secundaire cases waren leerlingen (71%), 22,4% was docent en 6,6% was overig onderwijspersoneel. In het geval de index een docent was, was de secundaire case vaker een docent (37%) dan een leerling (10%; $p=0.007$). Secundaire cases onder overig onderwijspersoneel hadden altijd overig onderwijspersoneel als index.

In de provincie **Reggio Emilia, Noord-Italië** is gekeken naar verspreiding via scholen (inclusief kinderdagverblijven/pre-scholen) in de periode 1 september-15 oktober 2020 (Larosa et al. 2020). Na de heropening van de scholen golden er, vooral op de middelbare (vanaf 11 jaar), scholen strenge maatregelen, inclusief social-distancing en gebruik van mondkapjes. In de onderzoeksperiode werden 48 index cases, waaronder 43 leerlingen (0-5 jarigen: 6; 6-10 jarigen: 14; 11-19 jarigen: 23) en 5 docenten/stafleden, gemeld op 36 scholen/41 klassen en 1200 contacten geïdentificeerd. Op 2 leerlingen na zijn alle contacten getest. Dit leverde 38 secundaire cases binnen 9 clusters op, allen leerlingen. Totale secundaire attack rate was 3,2%, met 3,8% voor leerlingen en 0% voor leraren. Kinderdagverblijven/pre-scholen (0-5 jaar; $n=8$): 8 index cases (6 kinderen), 156 contacten, SAR 0% Basisschool (6-10 jaar; $n=10$): 14 index cases (14 kinderen), 266 contacten, SAR 0,4% (1/266) Middelbare school (11-19 jaar; $n=18$): 28 index cases (23 kinderen), 572 contacten, SAR 6,5% (37/572)

Een vergelijkbaar onderzoek als in Reggio Emilia is ook in **Korea** uitgevoerd (Yoon et al. 2020). In de periode 20 mei-8 juni 2020 waren er 44 index cases op 38 scholen: kleuterschool/4-5 jaar: 6 cases – 6 scholen; basisschool/6-12 jaar: 17 – 13; middelbare school/13-18 jaar: 21 – 20. Meer dan 13.000 contacten werden onderzocht, slechts 2 secundaire cases (1 cluster – basisschool) werden geïdentificeerd.

Op 17 scholen (8 basisscholen en 9 middelbare scholen) in landelijk **Wisconsin, USA**, werd gedurende 13 weken (31 augustus-29 november 2020) bijgehouden hoeveel leerlingen en personeel ziek werd (Falk et al. 2021). In totaal waren er 191 zieken ($N=5530$; 3,4%), waaronder 133/4876 (2,7%) leerlingen en 58/654 personeel (8,9%). Slechts 7 besmettingen waren het gevolg van transmissie binnen de scholen: 5 leerlingen op de basisscholen waarvan 3 in 1 klas en de andere 2 op verschillende scholen, en 2 leerlingen op 2 middelbare scholen. Op de scholen waren meerdere coronamaatregelen van kracht. Eén daarvan was een mondkapverplicht, de compliance onder de leerlingen was meer dan 92%, van de docenten was niet gemeten. In het gebied waar de scholen staan was de cumulatieve incidentie over de betreffende weken 5.466 per 100.000 en binnen de 17 scholen 3.454 per 100.000.

In de media (gebaseerd op (Leclerc et al. 2020)) en in de wetenschappelijke literatuur worden 14 clusters binnen (pre)scholen vermeld, in sommige gevallen inclusief besmettingen buiten de school (familie/contacten van scholieren en/of staf). Binnen 9 clusters wordt een index case benoemd, in 4 gevallen gaat het daarbij om kinderen: 0/2 clusters in prescholen, 1/2 clusters in basisscholen, 3/4 clusters in middelbare scholen en 0/1 cluster op een locatie met 3-18 jarigen.

Tabel 8. Schoolclusters

Aantal clusters	Aantal cases	Type school	Extra info	Referentie
1	27	Preschool	PCF Sparkletots Preschool. Index was een staf lid. 16 staf leden en 11 familieleden van 1 van de 16 staf leden. 77 kinderen getest, maar negatief. Geen info over lockdown-fase.	Singapore-1 Publicatie 30 maart (Yung et al. 2020b)
1	14	Preschool/ kinderdagverblijf	Index case was een volwassene, secundaire cases waren 7 kinderen en 6 volwassenen (staf). De preschoolen/kinderdagverblijven bleven open.	(Macartney et al. 2020) Periode: maart-10 april
1	18	Preschool - basisschool	Skellefteå. 18 van de 76 staf leden waren positief, 1 overleed. Kinderen (n=500) zijn niet in het testbeleid meegenomen, pre-/basisscholen waren zonder grote aanpassingen gewoon open.	Zweden Publicatie 22 mei
1	3	Basisschool	Index case was een docent, de secundaire cases een kind en een staf lid. Scholen waar zonder (grote) aanpassingen open tot 23 maart, daarna mochten ouders kind ook online onderwijs laten volgen.	(Macartney et al. 2020, National Centre for Immunisation Research and Surveillance 2020) Periode: 5 maart -10 april
1	12	Basisschool	Ecole Louis de France. Index was een scholier. Secundaire cases: 9 scholieren uit 1 klas, 1 scholier uit een andere klas en 1 docent. Op de school golden preventiemaatregelen, waaronder physical distancing en maximaal 11-12 leerlingen per klas.	Canada Publicatie 4 juni
1	7	Basisschool	Ecole St-Paul. Geen verder info, maar vermoedelijk zelfde lockdown-fase als bovenstaande uitbraak.	Canada Publicatie 4 juni
1	+/-260	Middelbare school (middle and high school)	Gymnasia Rehavia. 153/1161 studenten en 25/151 staf positief, overige positieven zijn overige contacten buiten school. Index waren 2, onafhankelijke, leerlingen. Op 17 mei waren scholen, met maatregelen, weer geopend. Besmetting heeft waarschijnlijk plaatsgevonden 19-21 mei	Israël Publicatie 3 juni (Stein-Zamir et al. 2020)
1	96	Middelbare (meisjes)school	Marist College. Alleen totaal aantal zieken vermeld en betreft scholieren, staf en familie / contacten van de scholieren en staf (1x vermelding dat er maar 12 scholieren ziek zouden zijn). Index case	Nieuw Zeeland

			was een docent. Uitbraak startte paar dagen voor de lockdown (eind maart).	
2	7	Middelbare school	Index case(s) op beide scholen waren twee scholieren, secundaire cases was in 1 school een scholier en op de andere school een scholier en een stafid. Scholen waar zonder (grote) aanpassingen open tot 23 maart, daarna mochten ouders kind ook online onderwijs laten volgen.	(Macartney et al. 2020, National Centre for Immunisation Research and Surveillance 2020) Periode: 5 maart -10 april
1	168	Middelbare school (15-18 jr)	Oise. Onder de 664 geteste scholieren + gezin, en staf waren 167 serologisch positief: Scholieren: 91/239 (38,3%); docenten: 23/53 (43,4%); overige staf: 16/27 (59,3%); ouders: 23/228 (10,1%); broers/zussen: 14/117 (12,0%). Uitbraak had plaats in februari, voor de lockdown.	(Fontanet et al. 2020) (Fontanet et al. 2021) Testen uitgevoerd 30 maart-4 april
1	7	Middelbare school	Hauptschule Wolbeck. Van de 225 geteste personen waren 2 docenten en 5 leerlingen positief. (Totaal 270 leerlingen en 30 docenten). Uitbraak speelde in mei, geen verdere info over lockdown-fase.	Duitsland Publicatie 27 mei
1	11	(3-18 jaar)	Dover Court International School. Index case was een docent die in een bar (ander cluster) de infectie opliep. In ieder geval 7 zieken waren stafleden en 1 zieke een contact van een stafid.	Singapore-2a Singapore-2b Singapore-2c Publicatie 30/31 maart
1	60	Kleuter-, basis- en middelbare school	Salanter Akiba Riverdale school (1500 kinderen). Alleen totaal aantal zieken vermeld en betreft scholieren, staf en familie / contacten van de scholieren en staf. Waarschijnlijk voor de lockdown.	New York Publicatie 20 april

Pre-/kleuter-/basisscholen

Vijf clusters op pre-/basisscholen met 65 besmettingen zijn beschreven in de media en literatuur (Tabel 8). Binnen 2 clusters (Singapore, Zweden) zijn alleen besmettingen onder volwassenen gerapporteerd. In het cluster in Singapore zijn 77 kinderen getest (73%), waaronder 8 kinderen die symptomen ontwikkelden (Yung et al. 2020b). Alle testen waren negatief. Geen van de kinderen die niet getest is, had symptomen. Binnen het Zweedse cluster zijn echter ook geen kinderen getest. Bij 1 cluster (Australië) was een docent de index gerelateerd aan 1 secundaire besmetting van een leerling en bij een ander cluster (Canada) was een leerling de index met secundaire gevallen onder 10 leerlingen en 1 docent. Over het vijfde cluster (Canada) is geen verdere data beschikbaar dan 7 besmettingen. In Australië golden op dat moment (vrijwel) geen beperkingen, terwijl in Canada preventiemaatregelen, waaronder physical distancing en beperking van aantal kinderen per klas gold.

Tussen maart en midden april 2020 werd bij 1 leerling en 4 stafleden van 5 basisscholen in New South Wales, Australië, een COVID-19 infectie vastgesteld (Macartney et al. 2020, National Centre for Immunisation Research and Surveillance 2020). Deze 5 personen waren in direct contact geweest met

in totaal 179 leerlingen en 39 stafleden. Dit leidde op 1 school tot 2 secundaire besmettingen (docent → leerling & stafid).

In dezelfde periode werd bij 7 volwassenen en 3 kinderen op 10 prescholen/kinderdagverblijven een COVID-19 infectie vastgesteld. Dit leidde in 1 geval tot 13 secundaire besmettingen (volwassene → 7 kinderen & 6 volwassenen).

(Yung et al. 2020b) beschrijven een 5 jarige leerling die via contact tracing binnen het huishouden (volwassen index) positief testte. Gedurende 14 dagen werden school en hun contacten in de gaten gehouden en getest in geval van symptomen. 34 kinderen (mediane leeftijd 4,9 jaar) ontwikkelden symptomen, maar testten allen negatief.

Retrospectief is met behulp van serologie de attack rate op 6 basisscholen in 1 stad in **noord-Frankrijk** bepaald (Fontanet et al. 2021). De serologische testen zijn tussen 28 en 30 april uitgevoerd. In totaal 510 van de 1047 aangeschreven leerlingen en 42 van de 51 docenten deden mee aan het onderzoek, evenals 641 ouders, 119 broers/zussen van deelnemende leerlingen en 28 overige stafleden. Van de leerlingen was 45/510 (8,8%) serologisch positief ten opzichte van 3/41 (7,3%) van de docenten, 1/28 (3,6%) van de overige staf, 76/642 (11,8%) van de ouders en 14/119 (11,8%) van de broers/zussen. In geval van de ouders en de broers/zussen lag het percentage hoger binnen gezinnen waarbij de leerling positief testte: 36/59 (61,0%) van de betreffende ouders en 4/9 (44,4%) van de broers/zussen. Indeling op basis van leeftijd levert: 5-11 jaar: 46/538 (8,6%); 12-17 jaar: 12/78 (15,4%); 18+ jaar: 81/724 (11,2%).

Middelbare scholen

Vijf clusters op middelbare scholen met 537 besmettingen zijn beschreven in de media en literatuur (Tabel 8). In Israël raakten 153 scholieren, 25 docenten en zo'n 80 contacten buiten de school (oa gezinsleden) besmet (Stein-Zamir et al. 2020). Op 17 mei waren de scholen weer opengegaan, onder social distancing maatregelen. Twee, onderling niet gerelateerde, leerlingen zijn met milde klachten op school geweest tussen 19-21 mei. Vrijwel alle leerlingen en docenten zijn vervolgens getest: 153/1161 (13,2%) van de leerlingen bleek besmet, evenals 25/151 (16,6%). De attack rates in de 2 jaargangen met een index was 20,3% en 32,6%, in de overige 4 jaargangen varieerde de attack rate tussen 1,6% en 17,3%. Op een meisjesschool in Nieuw Zeeland raakten 96 scholieren, docenten en familie/contacten van de scholieren en docenten besmet. Index case was een docent. Op beide scholen waren voor zover bekend geen restricties of preventiemaatregelen van kracht. Op een middelbare school in Duitsland met 270 leerlingen en 30 docenten, werd nadat enkele docenten en leerlingen COVID-19 bleken te hebben, iedereen getest. Uiteindelijk bleken van de 225 geteste personen 2 docenten en 5 leerlingen positief te zijn.

Tussen maart en midden april 2020 werd bij 8 leerlingen en 4 stafleden van 10 middelbare scholen in New South Wales, Australië, een COVID-19 infecties vastgesteld (Macartney et al. 2020, National Centre for Immunisation Research and Surveillance 2020). Deze 12 personen waren in direct contact geweest met in totaal 600 leerlingen en 96 stafleden. Op 2 scholen vond secundaire besmetting plaats naar in totaal 3 personen: 2 leerlingen → 1 leerling en 2 leerlingen → 1 leerling en 1 stafid.

(Yung et al. 2020b) beschrijven een 12 jarige leerling die via contact tracing binnen het huishouden (volwassen index) positief testte. Gedurende 14 dagen werden school en hun contacten in de gaten gehouden en getest in geval van symptomen. Acht kinderen (mediane leeftijd 12,8 jaar) ontwikkelden symptomen, maar testten alle 8 negatief.

Retrospectief is met behulp van serologie de attack rate op een middelbare school in **noord-Frankrijk** bepaald (Fontanet et al. 2021). De uitbraak had plaats in februari, voor de lockdown, de serologische testen zijn tussen 30 maart en 4 april uitgevoerd. In totaal 323 van de 878 aangeschreven leerlingen, docenten en overige staf deden mee aan het onderzoek, evenals 348 ouders en broers/zussen van deelnemende leerlingen. Van de leerlingen was 91/239 (38,1%) serologisch positief ten opzichte van

23/53 (43,4%) van de docenten, 16/27 (59,3%) van de overige staf, 23/228 (10,1%) van de ouders en 14/117 (12,0%) van de broers/zussen. In geval van de ouders en de broers/zussen lag het percentage hoger binnen gezinnen waarbij de leerling positief testte: 15/82 (18,3%) van de betreffende ouders en 10/50 (20,0%) van de broers/zussen. Indeling op basis van leeftijd levert: 5-11 jaar: 0/8; 12-17 jaar: 82/235 (34,9%); 18+ jaar: 85/421 (20,2%).

Combinatie van scholen / type school onbekend

In de media worden 2 clusters beschreven op een scholencomplex met onderwijs van pre-/kleuterschool tot en met middelbare school (Tabel 8). Van het cluster in Singapore is alleen bekend dat het om 11 cases gaat met als index case een docent. In New York raakten 60 scholieren, staf en familie en contacten van de scholieren en staf besmet. Deze school is onderdeel van een actieve Joodse gemeenschap met veel onderlinge contacten.

Danis et al (Danis et al. 2020) beschrijven een cluster in de Franse Alpen met eerste ziekte-dagen in januari en februari, voor lockdown-maatregelen. De index is een Britse toerist die in 1 van de 2 appartementen binnen een chalet verbleef terwijl hij symptomen had. Elf van de 15 contacten binnen het chalet raakten daarbij besmet (attack rate 73%), waarbij 1 van de 11 asymptomatisch bleef. Eén van de secundaire gevallen was een kind (9 jaar), dat 3 scholen bezocht terwijl hij symptomen had. Bij het kind werden daarnaast ook infecties met picornavirus en influenza A vastgesteld. Contactonderzoek op de 3 scholen leverde 84 hoog/gemiddeld risicocontacten en 88 laag risicocontacten op. In geval van respiratoire klachten werd er getest (41% van de contacten). Bij geen van de schoolcontacten is COVID-19 vastgesteld, maar wel andere, bij het seizoen-passende, virussen zoals influenza-virussen en picornavirussen.

Onder de COVID-19 meldingen vóór de sluiting van alle scholen in Ierland waren 3 tieners (10-15 jaar; 1 basisschool en 2 middelbare scholieren) en 3 volwassenen (1 docent en 2 volwassenen die sessies van maximaal 2 uur per keer op scholen gaven) (Heavey et al. 2020). Alle 6 waren buiten de school-setting besmet geraakt, één tiener bleef asymptomatisch, maar was getest vanwege hoogrisico contact binnen het huishouden. Deze 6 personen hadden in totaal contact gehad met 924 kinderen en 101 volwassenen binnen de schoolcontext, waarbij geen secundaire transmissie werd gevonden. Wel werden hierbij alleen personen met symptomen getest. Bij één van de volwassenen was er wel sprake van secundaire transmissie naar 2 andere volwassenen binnen een werkomgeving anders dan school.

In Chili werd op 13 maart een uitbraak ontdekt op een gecombineerde school (preschool t/m high school; 4-18 jaar; 2.616 leerlingen en 318 stafleden (195 docenten)) (Torres et al. 2020). Een staflid was de index, daarnaast werden nog 7 studenten, 18 stafleden en 27 ouders ziek (RT-PCR positief), 1 persoon overleed. Vervolgens werd een sero-prevalentie studie opgezet, waarbij deelnemers zichzelf met een kit testen. Van de 1.224 benaderde kinderen deden 1.009 kinderen mee, alle stafleden werden benaderd waarvan 235 deelnamen. Van de leerlingen testten 9,9 % (95% BI: 8,6-11,5%) van de leerlingen positief en 16,6% (12,1-21,9%) van de staf. Per klaslokaal was het percentage positieve leerlingen 8,3%, binnen 7 lokalen lag dit percentage boven de 25% waarbij in 4 van deze lokalen de primaire docent positief was (RT-PCR en/of serologisch).

Secundaire attack rates

De attack rates op scholen lijken veel lager te zijn. Meerdere scholen waar een symptomatische leerling of docent was geweest, leverde het contactonderzoek geen of een tot enkele secundaire gevallen op (Danis et al. 2020, Heavey et al. 2020, Larosa et al. 2020, Macartney et al. 2020, National Centre for Immunisation Research and Surveillance 2020, Yoon et al. 2020, Brandal et al. 2021). (Macartney et al. 2020) vermelden op basis van 27 index cases (15 stafleden en 12 kinderen) dat een index, terwijl infectieus, mediaan 2 dagen (range 1-10 dagen) op school aanwezig was geweest.

Aan de andere kant liet het serologische onderzoek van (Fontanet et al. 2021) zien dat uiteindelijk toch een relatief groot aantal scholieren (38%), docenten (43%) en overige staf (59%) besmet is geraakt op een middelbare school. Echter, op 6 basisscholen binnen dit onderzoek, met algemene attack rates binnen de verschillende scholen variërend van 3,3% tot 20,6%, was dit voor scholieren 9%, docenten 7% en overige staf 4%.

De genoemde onderzoeken zijn voor invoering van een lockdown of na heropening van de scholen uitgevoerd.

Effect van maatregelen gericht op kinderen (laatste wijziging: 21 april 2021)

(Davies et al. 2020a) hebben berekend op basis van data van China, Italië, Japan, Singapore, Canada en Zuid Korea dat interventies gericht op kinderen een relatief kleine impact op transmissie van SARS-CoV-2 zou hebben, vooral als de kans op transmissie klein is in geval van subklinische infecties. (Zhang et al. 2020c) schatten in dat alleen schoolsluiting niet voldoende is om het reproductiegetal onder 1 te laten zakken terwijl sociale afstand dat wel zou kunnen.

In **Zweden** zijn de kinderdagverblijven en scholen open gebleven voor kinderen tot en met 15 jaar. In Stockholm zijn over een periode van 2 maanden (13 maart-14 mei) alle ziekenhuisopnamen van kinderen (< 18 jaar) bijgehouden (Hildenwall et al. 2020). Vrijwel alle kinderen zijn bij opname getest op coronavirus. In de betreffende periode zijn 63 kinderen opgenomen die positief testten: in 30 gevallen was COVID-19 de primaire diagnose, 14 kinderen werden met meerdere infecties opgenomen en was SARS-CoV-2 de secundaire diagnose, bij 19 kinderen was de positieve test een toevalsbevinding (opname voor een niet-infectieuze oorzaak). Van de kinderen met een primaire diagnose was 53% jonger dan 1 jaar. In de totale groep van 63 kinderen was de verdeling: <1 jaar: 33%, 1-5 jaar: 17%, 6-15 jaar: 33% en 16-17 jaar: 16%.

(Munday et al. 2021) hebben aan de hand van een grote dataset met huisadressen van schoolgaande kinderen in **Engeland** meerdere scenario's uitgewerkt om de kans op transmissie tussen scholen te kwantificeren. Het openen van de scholen voor een selecte groep van klassen lijkt tot slechts een klein extra risico op verspreiding tussen scholen, en vervolgens binnen huishoudens, te leiden. Ook het openen van basisscholen (in zijn geheel) lijkt een lager risico te geven dan het openen van middelbare scholen, zelfs als dat in dit geval slechts bepaalde klassen zijn. Het alleen openen van alle middelbare scholen leidt tot de grootste connectiviteit tussen scholen, en vervolgens huishoudens.

In de **Verenigde Staten** zijn alle scholen gesloten. (Auger et al. 2020) hebben een tijdserie-analyse uitgevoerd. Ze schatten dat de sluiting van de scholen heeft geleid tot een vermindering in het aantal COVID-19 ziekten van -62% (95% BI: -71% tot -49%) wat neerkomt op verschil van 423,9 (95% BI: 375,0-463,7) gevallen per 100.000 per week. De sterfte per week daalde door de sluiting met -58% (95% BI: -68% tot -46%) of 12,6 (95% BI: 11,8-13,6) per 100.000. Hoewel in de modellen rekening gehouden is met de overige maatregelen die in dezelfde periode werden genomen, is het lastig om de effecten per maatregel apart te schatten.

Hoelang blijven kinderen SARS-CoV-2 positief? (laatste wijziging: 22 juni 2021)

- Over het algemeen wordt COVID-19 bevestigd met behulp van respiratoire monsters (keel- en/of neusswabs).
- Asymptomatische kinderen lijken sneller weer negatief te testen (keel- en/of neusswabs), maar door het ontbreken van een eerste ziektedag is deze duur minder betrouwbaar. Gemiddeld/mediaan zijn kinderen 3-16 dagen positief met een spreiding van 1-28 dagen.
- De ontlasting lijkt minimaal meerdere dagen na een positief respiratoir monster pas positief te worden en soms zelfs pas als de respiratoire monsters alweer negatief zijn. Vervolgens kan de feces in ieder geval tot en met 5 weken na de eerste ziektedag positief zijn.
- De ontlasting lijkt vaker bij kinderen positief te testen dan bij volwassenen.
- Wat de rol van positieve feces in de transmissie kan zijn, wordt niet beschreven.
- De virale load onder baby's en 0-4 jarigen lijkt hoger in vergelijking tot oudere kinderen en volwassenen (1-21 jaar / 5-17 & 18-65 jarigen). De virale load in respiratoire monsters lijkt in de eerste week te pieken. Symptomatische kinderen lijken een hogere virale load te hebben dan asymptomatische kinderen.
- IgM en IgG bepaling bij 12 kinderen (mediaan 13,4 jaar) en 12 ouders lieten zien dat de IgM waarden voor alle kinderen na 1 maand (eerste meetmoment) en alle ouders na 6 maanden (eerste meetmoment) onder de afkapwaarde lag. Bij alle ouders lag de IgG-waarde op 6 maanden boven de afkapwaarde, bij de kinderen was dit 75%.

Respiratoire monsters (laatste wijziging: 13 oktober 2020)

In een aantal studies wordt het aantal dagen dat iemand positief blijft beschreven:

- In 6 studies (5 China, 1 Italië) met 3-34 kinderen varieert de mediane duur tussen 3,5 en 14 dagen met een spreiding van 2-22 dagen (Cai et al. 2020, De Ioris et al. 2020, Song et al. 2020, Xu et al. 2020, Zhang et al. 2020b, Zhang et al. 2020d)
- Twee Chinese studies vermelden een gemiddelde met standaarddeviatie: 15,2 dagen (+/-6,54; n=17) en 6,4 dagen (+/-2,3; n=75) (Bai et al. 2020, Peng et al. 2020)
- 20 Chinese kinderen met longontsteking waren gemiddeld 14 dagen positief met een spreiding van 3-28 dagen (Hua et al. 2020);
- De testen bleven bij 7 asymptomatische kinderen (1 kind had op dag 2 een uur koorts) mediaan 4 dagen positief (1-16 dagen; n=5) en 2 kinderen waren na 12 en 15 dagen nog steeds positief (Hu et al. 2020, Kam et al. 2020).
- (Han et al. 2020a) hebben 91 kinderen in China onderzocht: 20 kinderen bleven asymptomatisch en waren gemiddeld 14,1 dagen positief (SD 7,7 dagen). De symptomatische kinderen waren totaal gemiddeld 17,6 (SD 6,7) dagen positief, de kinderen met bovenste luchtwegklachten en onderste luchtwegklachten waren respectievelijk 18,7 (5,8) en 19,9 (5,6) dagen positief (verschil niet statistisch significant).

(Zhao et al. 2020) hebben 14 kinderen (<15 jaar) na ontslag uit het ziekenhuis gevolgd om reactivatie te onderzoeken. Ze waren op dat moment PCR-negatief. Bij 7 kinderen was na mediaan 14 dagen (7-17 dagen) de keel-neusswab weer positief. Twee van de 7 kinderen hadden bij de initiële ziekenhuisopname geen duidelijke symptomen. Slechts 1 van 7 kinderen ontwikkelde kortdurend milde koorts tijdens de reactivatie. De kinderen met reactivatie waren mediaan ouder dan de kinderen bij wie geen reactivatie plaatsvond: 5,7 jaar (2,9-7,3 jaar) versus 2,2 jaar (0,8-6,5 jaar).

Feces monsters (laatste wijziging: 3 februari 2021)

Meerdere artikelen vermelden dat er SARS-CoV-2 in feces wordt aangetoond. Ontlasting van 6 kinderen die 3 tot 10 dagen na de eerste ziektedag werd onderzocht, was in 5 gevallen positief. De ontlasting testte 18 tot 30 dagen na de eerste ziektedag (einde van de followup van artikel) nog steeds positief (Cai et al. 2020). Bij 3 kinderen beschreven door (Zhang et al. 2020d) testte de ontlasting 10, 11 of 13

dagen na ontslag uit het ziekenhuis positief en bleef de ontlasting positief gedurende 4, 5 of 10 dagen. (Xu et al. 2020) beschrijven 10 kinderen (leeftijd: 2 maanden – 15 jaar), waarvan 8 kinderen positieve ontlasting hebben. Bij alle 8 kinderen, waaronder 1 asymptomatisch kind, was de rectale swab ook positief na het negatief worden van de keel-/neusswabs, al was de rectale swab bij 2 kinderen kortdurend negatief voordat deze opnieuw positief werd.

In Wuhan Children's hospital werd in de periode 1 januari-18 maart 2020 bij 212 kinderen met een mogelijke COVID-19 infectie zowel een keel- als een anale swab afgenomen (Yuan et al. 2020). Binnen deze groep testten 134 kinderen negatief (63%). Van de overige 78 kinderen waren bij 24 kinderen (31%) beide testen positief, bij 37 kinderen (47%) was alleen de keelwab positief en bij 17 kinderen (22%) alleen de anale swab.

(Ma et al. 2020b) zagen bij 8 van 27 patiënten met milde tot matige, bevestigde, infectie een positief fecesmonster. Zes van 8 patiënten waren kinderen, leeftijd 11 maanden-9 jaar, en 2 volwassenen 33-39 jaar. In alle gevallen waren keel- en/of neusswabs negatief voordat de ontlasting positief testte. De ontlasting testte positief met een minimum van 2 weken sinds de eerste ziektedag en allen waren al uit het ziekenhuis ontslagen. De followup liep 5 weken, 1 kind testte in die laatste week negatief, van 2 was die data (nog) niet beschikbaar, de overigen waren (nog) positief. Naast deze 6 kinderen was er ook een kind bij wie de ontlasting 3 weken na contact met zijn vader (bevestigde infectie) positief testte, terwijl alle monsters (keel, neus en ontlasting) tot die tijd negatief waren.

Een 3-maanden oude baby met milde klachten had na 9 dagen negatieve respiratoire monsters, waarbij op dag 15 de ontlasting positief testte (Cao et al. 2020). Een zes-maanden oude baby, die eenmalig 1 uur koorts had, had na 16 dagen voor het eerst een negatieve test op respiratoir materiaal en had daarnaast op dag 9 een positief fecesmonster (Kam et al. 2020).

Monsters algemeen/vergelijking (toegevoegd: 25 juni 2020)

Ten tijde van de diagnose (positieve keel-/neusswab; 16 maart-8 april) was de ontlasting positief in 15 van 22 kinderen (68%), urine bij 1 kind (5%) en een conjunctivale swab was positief bij 2 kinderen (9%) (De Ioris et al. 2020). Op de laatste followup-dag, 12 april, was de keel-/neusswab nog steeds positief bij 7 (54%) van de 13 uit het ziekenhuis ontslagen kinderen. De ontlasting was positief bij 6 (46%) van de 13 kinderen en persistent positief bij 6 van de 9 kinderen (67%). Er zat mediaan 8 dagen (2-17 dagen) tussen eerste ziektedag en het negatief worden van de keel-/neusswab en 14 dagen (10-15 dagen) in het geval van de ontlasting.

Bij 12 kinderen (27 dagen-16 jaar) in Seoul, die positief testten op de keel-/neusswab, werd ook getest in ontlasting en speeksel (Han et al. 2020b). Negen kinderen hadden milde klachten, 3 waren asymptomatisch. Elf kinderen (92%) hadden ook positieve ontlasting en bij 8 van 11 kinderen (73%) testte speeksel positief. Urine werd mediaan 3 dagen (0-8 dagen) na de eerste ziektedag getest en plasma 2 dagen (0-8 dagen) en respectievelijk 2/12 (17%) en 1/12 (8%) was positief.

Virale load (laatste wijziging: 25 mei 2021)

Bellon et al (Bellon et al. 2021), **Zwitserland**, hebben de virale load van 279 kinderen (0-13 jaar), 639 adolescenten (14-19 jaar) en 7.109 volwassenen, allen symptomatisch, bekeken. De gemiddelde virale load ten tijde van de diagnose was respectievelijk 6,16 (SD±1,93), 6,41 (SD±1,87) vs, 6,71 (SD±1,76) SARS-CoV-2 log10 RNA copies/mL, waarbij het verschil ten opzichte van de kinderen klein ($R^2=0,5\%$) maar significant (adolescenten $p=.053$; volwassenen $p<.001$) was.

(Jones et al.) (**artikel nog niet ge-peer-reviewed of gepubliceerd**) hebben de virale load op basis van de RT-PCR-data geschat van 3.712 COVID-19 patiënten getest bij twee grote laboratoria in **Berlijn, Duitsland**. De gemiddelde en de mediane virale load waren respectievelijk $10^{5,19}$ en $10^{4,80}$ virale copies

per monster, wat correspondeert met threshold cycle values (Ct waarden) van 30,01 en 31,23. Bij onderscheid naar leeftijd was de virale load $10^{4,37}$ voor de 0-6 jarigen ($n=37$), $10^{5,36}$ voor de 7-11 jarigen ($n=16$) en $10^{4,78}$ voor de 12-19 jarigen ($n=74$). Bij de volwassenen lag dit tussen $10^{5,16}$ en $10^{5,28}$. (L'Huillier et al. 2020) hebben bij 23 kinderen (7 dagen – 15,9 jaar) met een symptomatische COVID-19 infectie onderzocht of het virus uit de keel-/neuswat kweekbaar was. De mediane virale load bij diagnose was $3,0 \times 10^6$ (gemiddelde virale load $4,4 \times 10^8$) copies/ml. Bij 12 kinderen was de kweek succesvol. Bij hen was de virale load bij diagnose $1,7 \times 10^8$ (gemiddelde virale load $7,9 \times 10^8$) copies/ml. Er werd geen correlatie gezien tussen de ziektepresentatie en de kweekbaarheid.

(Yonker et al. 2020) includeerden 49 kinderen (0-22 jaar) met COVID-19 in **Boston, USA**. De nasopharyngeale swabs bevatte een hogere virale load dan de oropharyngeale swabs. Ondanks de milde of absente symptomen was de virale load tijdens dag 0-2 van de symptomen hoog met $6.2 \log_{10}$ RNA copies/mL (range, 1.0 - $8.9 \log_{10}$ RNA copies/mL), waarna de virale load vermindert. De virale load werd vergeleken met 162 volwassen COVID-19 patiënten. Er werd geen verschil gezien ten opzichte van volwassenen die geïntubeerd moesten worden ($n=100$), indien gestratificeerd naar tijd. In het bloed van de kinderen werd geen SARS-CoV-2 RNA aangetroffen.

(Han et al. 2020b) bepaalden bij 12 kinderen (27 dagen-16 jaar) in **Seoul** de virale load in keel-/neuswabs, speeksel, ontlasting en urine. De virale load in keel-/neus piekte in de eerste week met mediaan 7,56 (range 6,19-10,56) $\log_{10}$ copies/ml en daalde daarna. Symptomatische kinderen hadden een hogere load dan asymptomatische kinderen: 9,01 versus 6,32 $\log_{10}$ copies/ml. De initiële virale load in de ontlasting was mediaan 7,68 (range <4,10-10,27) $\log_{10}$ copies/ml en bleef daarna >3 weken hoog. De virale load in speeksel in de eerste week, bij 8 kinderen, was mediaan 5,74 (range <4,10-8,87) $\log_{10}$ copies/ml en daalde daarna snel, behalve bij 1 kind. Bij 2 kinderen testte de urine positief met een mediane load van 5,69 (3,82-7,55) $\log_{10}$ copies/ml.

(Heald-Sargent et al. 2020) hebben de CT-waarden van 145 personen met milde tot matige COVID-19 vergeleken met onderscheid naar leeftijd, **Chicago, VS**. Afname van het monster gebeurde binnen 1 week na start van de klachten. De 0-4 jarigen hebben daarbij een lagere mediane CT-waarde (dus hogere virale load) dan de 5-17 en 18-65 jarigen, met respectievelijk 6,5 (IQR: 4,8-12,0) versus 11,1 (IQR: 6,3-15,7) en 11,0 (IQR: 6,9-17,5).

(Zachariah et al. 2020a) vergeleken 20 baby's (<12 maanden) met 37 kinderen/adolescenten (1-21 jaar) met COVID-19 wat betreft virale load, **New York, VS**. De gemiddelde virale load was significant hoger bij de baby's (Ct 21,05) ten opzichte van de oudere kinderen/adolescenten (Ct 27,25). Maar de baby's waren minder vaak ernstig ziek ($n=1$; 5%) dan de oudere kinderen/adolescenten ($n=12$; 32%).

(Kam et al. 2021) vergeleken 10 symptomatische (milde ziekte) en 7 asymptomatische kinderen (0-15 jaar) wat betreft virale load in **Singapore**. De hoogste (gemiddelde) virale load (laagste Ct waarden) werd op dag 2 van ziekte/diagnose gezien, waarbij er geen informatie was over dag 1 of eerder. De gemiddelde duur van positiviteit was 16 dagen (SD 7,4 dagen), met 14 dagen voor asymptomatische kinderen en 17 dagen voor symptomatische kinderen (verschil niet statistisch significant).

(Singanayagam et al. 2020) vergelijken de CT waarden van 324 personen verspreid over 5 leeftijdsgroepen (0-20, 21-40, 41-60, 61-80, 81-100 jaar) uit **Engeland**. De verschillen tussen de 5 leeftijdsgroepen was niet statistisch significant ($p=0,12$). Er waren slechts 14 personen in de groep 0-20 jarigen, de aantallen in de andere groepen varieerde van 40 (61-80 jaar) tot 140 (41-60 jaar). De geometrische gemiddelde CT waarde in deze groep was 28.81 en varieerde in de overige 4 groepen tussen 29.09 (81-100 jaar) en 30.83 (41-60 jaar). Er werd gekeken of het virus gekweekt kon worden. Dit lukte binnen de leeftijdsgroep 0-20 jaar in 57,8% van de gevallen en tussen 32,1% (81-100 jaar) en 43,2% (21-40 jaar) van de gevallen in de andere leeftijdsgroepen. Ook deze verschillen waren niet statistisch significant ($p=0,63$).

(Colson et al. 2020) vonden 228 positieven onder 4.050 geteste mensen in een periode van 17 dagen in **Marseille**, Frankrijk. Zij zagen geen verschil in CT waarden tussen kinderen (24.9 ± 4.3 ; 0-9 jaar), tieners (26.0 ± 4.9 ; 10-17 jaar) en volwassenen (24.8 ± 4.6).

Serologie (laatste wijziging: 26 juli 2021)

Bij 15 kinderen (4-17 jaar; 4/15 asymptomatisch) in **Rome, Italië**, werd IgM en IgG bepaald op baseline (moment van positieve keel-/neusswab) en 1 maand later (Isoldi et al. 2021). Zowel IgM als IgG waren negatief op baseline. Een maand later werd een toename in IgG gezien, maar IgM was bij iedereen negatief. Er werden geen correlaties gevonden tussen patiëntkarakteristieken / symptomen / Ct waarden bij diagnose en serologisch respons na 1 maand.

Vanuit dezelfde onderzoeksgroep zijn resultaten gepubliceerd van IgM en IgG bepaling bij 12 kinderen (mediaan 13.4 jaar) en 12 ouders, allen geïncubeerd op basis van een positieve keel-/neusswab in april 2020 (Bloise et al. 2021). IgM waarden waren voor alle kinderen (op 1 maand (T30) en 6 maanden (T180)) en alle ouders (alleen gemeten op T180) onder de afkapwaarde van 10 arbitrary unit (AU)/ml. De IgG waarden waren bij de kinderen 90,61 (71,5-101) AU/ml op T30 en 16,53 (9,1-24,1) AU/ml en bij de ouders 92,7 (44,1-163,3) AU/ml. Bij alle ouders lag de IgG-waarde op T180 boven de afkapwaarde, bij de kinderen was dit 75%. De verschillen tussen T30 en T180 bij de kinderen en tussen kinderen en ouders op T180 waren statistisch significant.

(Mendez-Echevarria et al. 2021a) hebben 63 clusters onderzocht waarbij de ouder(s) in als gezondheidswerker in een bepaald ziekenhuis in **Madrid, Spanje**, werken. Binnen dit onderzoek werden bij 46 kinderen IgG antistoffen gevonden, 15 van deze 46 kinderen (32,6%) hadden geen symptomen ervaren.

* In totaal 58 kinderen in **Madrid, Spanje**, werden 6 maanden na de initiële seropositieve uitslag opnieuw getest (Mendez-Echevarria et al. 2021b). De groep bestond uit 21 kinderen die in het ziekenhuis waren opgenomen met COVID-19, 11 kinderen met een SARS-CoV-2 infectie zonder opname en 28 kinderen uit het seroprevalentie onderzoek waarbij de ouder(s) in als gezondheidswerker in een bepaald ziekenhuis werken. In totaal 50/58 (86%) bleef IgG positief: 21/21 van de opgenomen kinderen en 29 van de 37 overige kinderen (78%). Een lage luchtweginfectie en MIS-C waren geassocieerd met IgG-persistentie (OR 1,6; 95% BI 1,2–1,9) en kinderen uit de seroprevalentie studie verloren vaker antilichamen (OR 2,08; 95% BI 1,3–2,1). Kinderen met een initieel hogere IgG titer bleven vaker positief dan de kinderen met een initieel lagere (48,5 vs. 18,9; $p = 0,008$).

In **Bergen, Noorwegen**, zijn 179 gezinsleden van 112 index patiënten 6-8 weken na de positieve RT-PCR test serologisch getest (Kuvelker et al. 2021). Van de kinderen (0-10 jaar) die klachten passend bij COVID-19 kregen na de index werden 7 getest met RT-PCR waarvan 1 positief testte (14%), echter van de 23 kinderen met klachten seroconverteerden er 11 (48%). Onder de symptomatische 60-plussers testte 86% (6/7) RT-PCR positief en seroconverteerde 73% (11/15). De spike-specifieke IgG-titers waren significant hoger in seropositieve kinderen (0-10 jaar) dan in de referentiegroep van 21-31 jarigen, echter de titers van neutraliserende antilichamen waren vergelijkbaar.

De serologische respons tijdens de acute infectie en op 2 en 4 maanden is bepaald bij 55 mild symptomatische en 14 asymptomatische kinderen/adolescenten (0-20 jaar) in **North-Carolina**, 1 mei - 31 juli 2020 ((Garrido et al. 2021) [medRxiv, dus nog geen peer-review](#)). Op t0 werden bij alle 69 deelnemers waarneembare niveaus van IgM en IgG antilichamen voor 1 of meer SARS-CoV-2 antigenen aangetroffen en bij 68 ook IgA antilichamen. De IgM en IgA titers waren het hoogst op t0 en namen af op 2 en 4 maanden, terwijl de IgG titer in het algemeen was gestegen op 2 maanden en daarna weer afnam. De monsters die op t0 geen SARS-CoV-2 neutralisatie lieten zien waren eerder genomen dan de monsters met neutraliserende antilichamen (mediaan (IQR) 7 (5-8) versus 9 (7-13) dagen; $p=0,01$). De resultaten verschilden niet tussen de symptomatische en de asymptomatische deelnemers. De

antilichaam-respons en neutraliserende activiteit in de sera waren vergelijkbaar of beter in vergelijking met sera van 24 volwassenen met milde symptomen.

Overzichten/reviews & interessante websites (laatste wijziging: 22 juni 2021)

Algemeen

- Op de website van [Don't forget the bubbles](#) wordt een overzicht gegeven van COVID-19 literatuur wat betreft kinderen in de vorm van een samenvatting per artikel als een overzichtssamenvatting.
- Voor de huidige situatie in Nederland, zie [Coronadashboard](#), [wekelijkse update](#), [Actuele informatie over COVID-19](#)

Symptomen/ziektebeeld

- Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2): <https://swab.nl/nl/covid-19>
- [Henry et al](#) (16 maart 2020) geven op basis van 12 publicaties met een totaal van 66 kinderen een overzicht van gevonden afwijkende laboratoriumwaarden bij kinderen met COVID-19.
- In de systematic review van [Ludvigsson](#) (23 maart 2020) zijn 45 publicaties geïncludeerd. De nadruk in de review ligt op ziekte bij kinderen en overeenkomsten/verschillen met volwassen zieken.
- Het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde heeft een [Dossier COVID-19](#) aangelegd met nieuws, artikelen en interviews. Binnen het onderwerp 'kinderen' geeft het artikel [ontspringen kinderen de dans](#) (25 maart 2020) een kort overzicht van wat er bekend is over ziekte onder kinderen, voornamelijk gebaseerd op de systematic review van [Ludvigsson](#) (23 maart 2020).
- [Choi et al](#) (7 april 2020) geven een overzicht van de epidemiologie en klinische karakteristieken van COVID-19 bij kinderen. Het is vooral een beschrijvende review.
- [Ong et al](#) (7 april 2020) is een beschrijvende review over kinderen met COVID-19, met de nadruk op de ernstig zieke kinderen, diagnose, therapie en behandeling op de PICU.
- [Catagnoli et al](#) (22 april 2020) geven een overzicht van 18 artikelen (17 China, 1 Singapore) met in totaal 1.065 kinderen.
- [Chang et al](#) (16 april 2020) beschrijven 9 case series/artikelen met in totaal 93 kinderen.
- [Zhen-Dong et al](#) (28 april 2020) hebben de gegevens van 406 kinderen uit 37 artikelen geanalyseerd. Het is echter onduidelijk welke artikelen gebruikt zijn.
- [Mehta et al](#) (12 mei 2020) includeerden 24 artikelen in hun, voornamelijk, narratieve review. De geïncludeerde artikelen bestonden voor een groot deel uit consensus en opinie publicaties.
- [De Souza et al](#) (4 juni 2020) includeerden 38 artikelen (33 uit China) over kinderen met COVID-19 (< 18 jaar). In totaal 1124 kinderen werden geïncludeerd en ziektebeeld, laboratoriumonderzoek en uitkomst is beschreven.
- [Raba et al](#) (17 juni 2020) includeerden 18 artikelen (17 uit China) met daarin 160 kinderen onder 1 jaar. Ze analyseerden ziektebeeld, laboratoriumonderzoek en uitkomst is beschreven.
- [Ma et al](#) (19 juni 2020) analyseerden data van 486 kinderen uit 15 studies (alle uit China) wat betreft symptomen en laboratoriumonderzoek, inclusief longfoto's.
- [Pousa et al](#) (28 september 2020) hebben gekeken naar extra-pulmonaire symptomen bij kinderen. Er zijn 28 artikelen geïncludeerd. Echter, het is een mengsel van 'gewone' cases en kinderen met Kawasaki/multisystem inflammatory syndrome en daarnaast zijn studies met kinderen die alleen respiratoire klachten hadden uitgesloten.
- [Tsankov et al](#) (24 november 2020) hebben gekeken naar (ernstige) COVID-19 en comorbiditeit. In totaal 42 studies met 275.661 kinderen zonder en 9.353 kinderen met comorbiditeit zijn geïncludeerd. Ernstige COVID-19 werd gezien in 5,1% van de kinderen met en in 0,2% van de kinderen zonder comorbiditeit.
- [Zang et al](#) (27 februari 2021) hebben op basis van 23 studies met in totaal 517 kinderen een overzicht gemaakt van geregistreerde longafwijkingen (CT of röntgen).
- [Siracusa et al](#) (4 juni 2021) beschrijven op basis van 44 studies met in totaal 59 kinderen de klinische karakteristieken, laboratorium testten, radiologische data en uitkomst van kinderen met COVID-19 met neurologische complicaties.

Clustering en transmissie

- Op de website [Global School Reopening Policies, Practices, and Outcomes](#) staat een overzicht van verschillende landen over het beleid wat betreft heropenen van scholen.
- [Fretheim](#) (maart 2020) heeft een rapid review gemaakt met antwoorden, voor zover beschikbaar in de literatuur, rond vragen over de rol van kinderen binnen de transmissie van SARS-CoV-2. [Brurberg](#) (30 april 2020) heeft de rapid review aangevuld met nieuwe publicaties.
- [Ludvigsson](#) (21 mei 2020) geeft een huidige stand van zaken over de rol van kinderen in de verspreiding van SARS-CoV-2 middels een systematische review.
- [Viner et al](#) (25 september 2020) reviewen het bewijs omtrent vatbaarheid voor en rol in transmissie van SARS-CoV-2 in kinderen in vergelijking tot volwassenen. Op basis van 14 studies komen ze op een pooled odds ratio om als kind besmet te raken na contact ten opzichte van een volwassene van 0,56 (95% BI: 0,37-0,85), echter wel met zeer hoge heterogeniteit ($I^2=94,6\%$).
- [Goldstein et al](#) (24 juli 2020 MedRxiv; 30 oktober 2020) reviewen het effect van leeftijd op de transmissie van SARS-CoV-2 in huishoudens, de algemene populatie en op scholen.
- [Thompson et al](#) (27 november 2020) hebben in een systematische review gekeken naar de secundaire attack rate en het geobserveerde reproductiegetal in verschillende settings en daarbij ook gekeken naar verschillen in leeftijd, symptomen, blootstellingsduur en grootte van het huishouden. In totaal 97 studies werden geïncludeerd in de systematische review en 45 waren ook geschikt voor een meta-analyse. Binnen 10 studies kon naar leeftijd gekeken worden.

Referenties

- Auger, K. A., et al. (2020). "Association Between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US." *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14348>
- Bai, K., et al. (2020). "Clinical Analysis of 25 Novel Coronavirus Infections in Children." *Pediatr Infect Dis J*. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002740>
- Bailey, L. C., et al. (2020). "Assessment of 135794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States." *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5052>
- Baronio, R., et al. (2021). "Impact of Ethnicity on COVID-19 Related Hospitalizations in Children During the First Pandemic Wave in Northern Italy." *Front Pediatr* 9: 625398. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.625398>
- Bellino, S., et al. (2020). "COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy." *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009399>
- Bellino, S., et al. (2021). "Pediatric COVID-19 Cases Prelockdown and Postlockdown in Italy." *Pediatrics* 147(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-035238>
- Bellon, M., et al. (2021). "SARS-CoV-2 viral load kinetics in symptomatic children, adolescents and adults." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab396>
- Belot, A., et al. (2020). "SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020." *Euro Surveill* 25(22): pii=2001010. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010>
- Bi, Q., et al. (2020). "Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study." *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- Bloise, S., et al. (2021). "Serum IgG levels in children 6 months after SARS-CoV-2 infection and comparison with adults." *Eur J Pediatr*. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04124-w>
- Blumfield, E., et al. (2020). "Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19." *AJR Am J Roentgenol*. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24032>
- Bottino, I., et al. (2021). "Can Asymptomatic or Non-Severe SARS-CoV-2 Infection Cause Medium-Term Pulmonary Sequelae in Children?" *Front Pediatr* 9: 621019. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.621019>

- Brandal, L. T., et al. (2021). "Minimal transmission of SARS-CoV-2 from paediatric COVID-19 cases in primary schools, Norway, August to November 2020." *Euro Surveill* **26**(1). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002011>
- Brotons, P., et al. (2021). "Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Among Children and Adults: A Seroprevalence Study of Family Households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain." *Clin Infect Dis* **72**(12): e970-e977. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1721>
- Buonsenso, D., et al. (2021). "Preliminary evidence on long COVID in children." *Acta Paediatr* **110**(7): 2208-2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
- Cai, J., et al. (2020). "A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
- Calcaterra, V., et al. (2021). "Impaired Glucose-Insulin Metabolism in Multisystem Inflammatory Syndrome Related to SARS-CoV-2 in Children." *Children (Basel)* **8**(5). <https://doi.org/10.3390/children8050384>
- Cao, Q., et al. (2020). "SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics." *J Formos Med Assoc* **119**(3): 670-673. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
- Capone, C. A., et al. (2020). "Characteristics, Cardiac involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Disease of Childhood (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection." *J Pediatr*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>
- CDC COVID-19 Response Team (2020). "Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **ePub: 6 April 2020**. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
- Chan, J. F., et al. (2020). "A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster." *Lancet* **395**(10223): 514-523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chao, J. Y., et al. (2020). "Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at a Tertiary Care Medical Center in New York City." *J Pediatr*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006>
- Chen, J., et al. (2020). "The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China." *Genes Dis*. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.03.008>
- Cheung, E. W., et al. (2020). "Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City." *JAMA* <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10374>
- Choi, S. H., et al. (2020). "Epidemiology and Clinical Features of Coronavirus disease 2019 in Children." *Clin Exp Pediatr*. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00535>
- Colson, P., et al. (2020). "Children account for a small proportion of diagnoses of SARS-CoV-2 infection and do not exhibit greater viral loads than adults." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **39**(10): 1983-1987. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03900-0>
- Danis, K., et al. (2020). "Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424>
- Dattner, I., et al. (2021). "The role of children in the spread of COVID-19: Using household data from Bnei Brak, Israel, to estimate the relative susceptibility and infectivity of children." *PLoS Comput Biol* **17**(2): e1008559. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008559>
- Davies, N. G., et al. (2020a). "Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics." *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
- Davies, P., et al. (2020b). "Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study." *Lancet Child Adolesc Health* **4**(9): 669-677. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7)
- de Gier, B., et al. (2020). "Occupation- and age-associated risk of SARS-CoV-2 test positivity, the Netherlands, June to October 2020." *Euro Surveill* **25**(50). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.50.2001884>
- De Ioris, M. A., et al. (2020). "Dynamic viral SARS-CoV-2 RNA shedding in children: preliminary data and clinical consideration of Italian regional center." *J Pediatric Infect Dis Soc*. <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piaa065>

- Denny, V., et al. (2021). "Impact of outpatient SARS-CoV-2 infections in minority children." *Medicine (Baltimore)* **100**(8): e24895. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024895>
- Dong, Y., et al. (2020). "Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China." *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Du, W., et al. (2020). "Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China." *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01427-2>
- Dufort, E. M., et al. (2020). "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State." *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
- Ehrhardt, J., et al. (2020). "Transmission of SARS-CoV-2 in children aged 0 to 19 years in childcare facilities and schools after their reopening in May 2020, Baden-Württemberg, Germany." *Euro Surveill* **25**(36). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001587>
- Elliott, J., et al. (2021). "Symptom reporting in over 1 million people: community detection of COVID-19." *Preprint*.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2020). Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. Stockholm, ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>
- Falk, A., et al. (2021). "COVID-19 Cases and Transmission in 17 K-12 Schools - Wood County, Wisconsin, August 31-November 29, 2020." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **70**(4): 136-140. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7004e3>
- Feldstein, L. R., et al. (2020). "Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents." *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
- Feldstein, L. R., et al. (2021). "Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19." *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>
- Flood, J., et al. (2021). "Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020." *Lancet Reg Health Eur* **3**: 100075. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100075>
- Fong, M. W., et al. (2020). "Letter to the editor: COVID-19 cases among school-aged children and school-based measures in Hong Kong, July 2020." *Euro Surveill* **25**(37). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.37.2001671>
- Fontanet, A., et al. (2021). "SARS-CoV-2 infection in schools in a northern French city: a retrospective serological cohort study in an area of high transmission, France, January to April 2020." *Euro Surveill* **26**(15). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.15.2001695>
- Fontanet, A., et al. (2020). "Cluster of COVID-19 in northern France: a retrospective closed cohort study." *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.18.20071134>
- Fretheim, A. (2020). The role of children in the transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19) - a rapid review. Oslo, Folkehelseinstituttet/Norwegian Institute of Public Health. <https://www.fhi.no/en/publ/2020/The-role-of-children-in-the-transmission-of-covid-19/>
- Gandini, S., et al. (2021). "A cross-sectional and prospective cohort study of the role of schools in the SARS-CoV-2 second wave in Italy." *Lancet Reg Health Eur* **5**: 100092. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100092>
- Garazzino, S., et al. (2020). "Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020." *Euro Surveill* **25**(18). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600>
- Garrido, C., et al. (2021). "Asymptomatic or mild symptomatic SARS-CoV-2 infection elicits durable neutralizing antibody responses in children and adolescents." *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.17.21255663>
- Godfred-Cato, S., et al. (2021). "Multisystem Inflammatory Syndrome in Infants <12 months of Age, United States, May 2020-January 2021." *Pediatr Infect Dis J* **40**(7): 601-605. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003149>
- Gonzalez Cortes, R., et al. (2020). "A multicenter national survey of children with SARS-CoV-2 infection admitted to Spanish Pediatric Intensive Care Units." *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06146-8>

- Gotzinger, F., et al. (2020). "COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study." *Lancet Child Adolesc Health*. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2)
- Gudbjartsson, D. F., et al. (2020). "Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population." *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Halepas, S., et al. (2021). "Oral manifestations of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children: a review of 47 pediatric patients." *JADA* **152**(3): 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2020.11.014>
- Han, M. S., et al. (2020a). "Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea." *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3988>
- Han, M. S., et al. (2020b). "Viral RNA Load in Mildly Symptomatic and Asymptomatic Children with COVID-19, Seoul." *Emerg Infect Dis* **26**(10). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2610.202449>
- Han, Y. N., et al. (2020c). "A comparative-descriptive analysis of clinical characteristics in 2019-coronavirus-infected children and adults." *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25835>
- Heald-Sargent, T., et al. (2020). "Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3651>
- Heavey, L., et al. (2020). "No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in Ireland, 2020." *Euro Surveill* **25**(21): pii=2000903. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.21.2000903>
- Hildenwall, H., et al. (2020). "Paediatric COVID-19 admissions in a region with open schools during the two first months of the pandemic." *Acta Paediatr*. <https://doi.org/10.1111/apa.15432>
- Hrusak, O., et al. (2020). "Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment." *Eur J Cancer* **132**: 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.021>
- Hu, Z., et al. (2020). "Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China." *Sci China Life Sci*. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>
- Hua, C. Z., et al. (2020). "Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection." *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.26180>
- Ismail, S. A., et al. (2020). "SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England." *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30882-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30882-3)
- Isoldi, S., et al. (2021). "The comprehensive clinic, laboratory, and instrumental evaluation of children with COVID-19: A 6-months prospective study." *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.26871>
- Issitt, R. W., et al. (2020). "Children with COVID-19 at a specialist centre: initial experience and outcome." *Lancet Child Adolesc Health*. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30204-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30204-2)
- Ji, L. N., et al. (2020). "Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases." *World J Pediatr*. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00356-2>
- Jing, Q. L., et al. (2020). "Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study." *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30471-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30471-0)
- Jones, T. C., et al. "An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age." *ongepubliceerd*.
- Jordan, I., et al. (2021). "Transmission of SARS-CoV-2 infection among children in summer schools applying stringent control measures in Barcelona, Spain." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab227>
- Kam, K. Q., et al. (2021). "SARS-CoV-2 viral RNA load dynamics in the nasopharynx of infected children." *Epidemiol Infect* **149**: e18. <https://doi.org/10.1017/S095026882100008X>
- Kam, K. Q., et al. (2020). "A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
- Kim, J., et al. (2020). "Role of children in household transmission of COVID-19." *Arch Dis Child*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319910>

- Korean Society of Infectious, D., et al. (2020). "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* **35**(10): e112. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e112>
- Kumar, L., et al. (2021). "Loss of smell and taste in COVID-19 infection in adolescents." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **142**: 110626. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110626>
- Kuvelker, K., et al. (2021). "Attack rates amongst household members of outpatients with confirmed COVID-19 in Bergen, Norway: A case-ascertained study." *Lancet Reg Health Eur* **3**: 100014. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2020.100014>
- L'Huillier, A. G., et al. (2020). "Culture-Competent SARS-CoV-2 in Nasopharynx of Symptomatic Neonates, Children, and Adolescents." *Emerg Infect Dis* **26**(10). <https://doi.org/10.3201/eid2610.202403>
- Lachassinne, E., et al. (2021). "SARS-CoV-2 transmission among children and staff in daycare centres during a nationwide lockdown in France: a cross-sectional, multicentre, seroprevalence study." *Lancet Child Adolesc Health*. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00024-9)
- Ladhani, S. N., et al. (2020). "COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England." *Arch Dis Child*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320042>
- Larosa, E., et al. (2020). "Secondary transmission of COVID-19 in preschool and school settings in northern Italy after their reopening in September 2020: a population-based study." *Euro Surveill* **25**(49). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.49.2001911>
- LaRovere, K. L., et al. (2021). "Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome." *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0504>
- Lavezzo, E., et al. (2020). "Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'." *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>
- Lazzerini, M., et al. (2021). "Characteristics and risk factors for SARS-CoV-2 in children tested in the early phase of the pandemic: a cross-sectional study, Italy, 23 February to 24 May 2020." *Euro Surveill* **26**(14). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.14.2001248>
- Leclerc, Q. J., et al. (2020). "What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? [version 2; peer review: 1 approved]." *Wellcome Open Research* **5**:83. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.2>
- Leeb, R. T., et al. (2020). "COVID-19 Trends Among School-Aged Children - United States, March 1-September 19, 2020." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**(39): 1410-1415. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6939e2>
- Li, F., et al. (2021). "Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study." *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30981-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30981-6)
- Li, W., et al. (2020a). "Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection." *Pediatr Radiol*. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04656-7>
- Li, W., et al. (2020b). "The characteristics of household transmission of COVID-19." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa450>
- Licciardi, F., et al. (2020). "SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children." *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1711>
- Liu, W., et al. (2020). "Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China." *N Engl J Med*. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2003717>
- Livingston, E. and K. Bucher (2020). "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy." *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Loenenbach, A., et al. (2021). "SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 susceptibility and infectiousness of children and adults deduced from investigations of childcare centre outbreaks, Germany, 2021." *Euro Surveill* **26**(21). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.21.2100433>
- Lopez, A. S., et al. (2020). "Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities - Salt Lake City, Utah, April-July 2020." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**(37): 1319-1323. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e3>
- Lu, X., et al. (2020). "SARS-CoV-2 Infection in Children." *N Engl J Med*. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2005073>

- Ludvigsson, J. F. (2020). "Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults." *Acta Paediatr.* <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Ludvigsson, J. F., et al. (2021). "Open Schools, Covid-19, and Child and Teacher Morbidity in Sweden." *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2026670>
- Ma, H., et al. (2020a). "A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation." *BMC Med* **18**(1): 123. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01596-9>
- Ma, X., et al. (2020b). "Do children need a longer time to shed SARS-CoV-2 in stool than adults?" *J Microbiol Immunol Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.010>
- Macartney, K., et al. (2020). "Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study." *Lancet Child Adolesc Health.* [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30251-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30251-0)
- Malmgren, J., et al. (2021). "Continued proportional age shift of confirmed positive COVID-19 incidence over time to children and young adults: Washington State March-August 2020." *PLoS One* **16**(3): e0243042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243042>
- Marlais, M., et al. (2020). "The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication." *Lancet Child Adolesc Health.* [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30145-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30145-0)
- Mazza, A., et al. (2021). "Patterns of Presentation of SARS-CoV-2 Infection in Children. Experience at the Italian Epicentre of the Pandemic." *Front Pediatr* **9**: 629040. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.629040>
- Mendez-Echevarria, A., et al. (2021a). "High Rates of SARS-CoV-2 Family Transmission in Children of Healthcare Workers During the First Pandemic Wave in Madrid, Spain: Serologic Study." *Pediatr Infect Dis J.* <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003088>
- Mendez-Echevarria, A., et al. (2021b). "Long-Term Persistence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in a Pediatric Population." *Pathogens* **10**(6). <https://doi.org/10.3390/pathogens10060700>
- Metbulut, A. P., et al. (2021). "Evaluation of Cutaneous Symptoms in Children Infected with COVID-19." *Pediatr Allergy Immunol.* <https://doi.org/10.1111/pai.13467>
- Milani, G. P., et al. (2020). "Frequency of Children vs Adults Carrying Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Asymptotically." *JAMA Pediatr.* <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3595>
- Mitchell, W. B., et al. (2021). "Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy." *Pediatr Blood Cancer:* e28975. <https://doi.org/10.1002/pbc.28975>
- Mizumoto, K., et al. (2020). "Age specificity of cases and attack rate of novel coronavirus disease (COVID-19)." *medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033142>
- Moraleda, C., et al. (2020). "Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain." *Clin Infect Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1042>
- Moreira, A., et al. (2021). "Demographic predictors of hospitalization and mortality in US children with COVID-19." *Eur J Pediatr.* <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03955-x>
- Munday, J. D., et al. (2021). "Implications of the school-household network structure on SARS-CoV-2 transmission under school reopening strategies in England." *Nat Commun* **12**(1): 1942. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22213-0>
- Musa, O. A. H., et al. (2021). "Prevalence and determinants of symptomatic COVID-19 infection among children and adolescents in Qatar: A cross sectional analysis of 11445 individuals." *Epidemiol Infect:* 1-19. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001515>
- National Centre for Immunisation Research and Surveillance (2020). COVID-19 in schools – the experience in NSW. Australia, National Centre for Immunisation Research and Surveillance. <http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID%20Summary%20FINAL%20public%2026%20April%202020.pdf>
- Ng, K. F., et al. (2020). "COVID-19 in Neonates and Infants: Progression and Recovery." *Pediatr Infect Dis J.* <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002738>
- Ong, J. S. M., et al. (2020). "Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature." *Pediatr Crit Care Med.* <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002376>
- Otte Im Kamp, E., et al. (2020). "Surveillance of COVID-19 school outbreaks, Germany, March to August 2020." *Euro Surveill* **25**(38). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.38.2001645>
- Oualha, M., et al. (2020). "Severe and fatal forms of COVID-19 in children." *Arch Pediatr* **27**(5): 235-238. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.010>

- Ouldali, N., et al. (2020). "Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis." *Lancet Child Adolesc Health* 4(9): 662-668. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30175-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30175-9)
- Park, Y. J., et al. (2020). "Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020." *Emerg Infect Dis* 26(10). <https://doi.org/10.3201/eid2610.201315>
- Parri, N., et al. (2020a). "Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy." *N Engl J Med*. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2007617>
- Parri, N., et al. (2020b). "Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks." *Eur J Pediatr*. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03683-8>
- Payne, A. B., et al. (2021). "Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2." *JAMA Netw Open* 4(6): e2116420. [10.1001/jamanetworkopen.2021.16420](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.16420)
- Peng, H., et al. (2020). "Coronavirus disease 2019 in children: Characteristics, antimicrobial treatment, and outcomes." *J Clin Virol* 128: 104425. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104425>
- Pollan, M., et al. (2020). "Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study." *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)
- Posfay-Barbe, K. M., et al. (2020). "COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families." *Pediatrics*. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-1576>
- Qian, G., et al. (2020). "A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa316>
- Qiu, H., et al. (2020). "Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study." *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
- Reicher, S., et al. (2021). "Nationwide seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 in Israel." *Eur J Epidemiol*. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00749-1>
- Reukers, D. F. M., et al. (2021). "High infection secondary attack rates of SARS-CoV-2 in Dutch households revealed by dense sampling." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab237>
- Riollano-Cruz, M., et al. (2020). "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Related to COVID-19: A New York City Experience." *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.26224>
- Riphagen, S., et al. (2020). "Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic." *Lancet* 395(10237): 1607-1608. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Say, D., et al. (2021). "Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease." *Lancet Child Adolesc Health* 5(6): e22-e23. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00124-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00124-3)
- Shapiro Ben David, S., et al. (2021). "COVID-19 in children and the effect of schools reopening on potential transmission to household members." *Acta Paediatr*. <https://doi.org/10.1111/apa.15962>
- Shekerdemian, L. S., et al. (2020). "Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units." *JAMA Pediatr* 174(9): 868-873. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>
- Shen, Q., et al. (2020). "Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China." *Pediatr Pulmonol*. <https://doi.org/10.1002/ppul.24762>
- Singanayagam, A., et al. (2020). "Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020." *Euro Surveill* 25(32). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
- Sola, A. M., et al. (2020). "Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children Without Symptoms of Coronavirus Disease 2019." *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4095>
- Somekh, E., et al. (2020). "The Role of Children in the Dynamics of Intra Family Coronavirus 2019 Spread in Densely Populated Area." *Pediatr Infect Dis J*. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002783>
- Song, R., et al. (2020). "Clinical and epidemiological features of COVID-19 family clusters in Beijing, China." *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.018>
- Soriano-Arandes, A., et al. (2021). "Household SARS-CoV-2 transmission and children: a network prospective study." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab228>
- Stein-Zamir, C., et al. (2020). "A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020." *Euro Surveill* 25(29): pii=2001352. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001352>

- Sterky, E., et al. (2021). "Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19." *Acta Paediatr.* <https://doi.org/10.1111/apa.15999>
- Stokes, E. K., et al. (2020). "Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**(24): 759-765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- Stringhini, S., et al. (2020). "Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study." *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)
- Su, L., et al. (2020). "The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19." *Emerg Microbes Infect* **9**(1): 707-713. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1744483>
- Sun, D., et al. (2020a). "SARS-CoV-2 infection in infants under 1 year of age in Wuhan City, China." *World J Pediatr.* <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00368-y>
- Sun, D., et al. (2020b). "Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study." *World J Pediatr.* <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>
- Tagarro, A., et al. (2020). "Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain." *JAMA Pediatr.* <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>
- Tan, Y. P., et al. (2020). "Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China." *J Clin Virol* **127**: 104353. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104353>
- Teherani, M. F., et al. (2020). "Burden of illness in households with SARS-CoV-2 infected children." *J Pediatric Infect Dis Soc.* <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa097>
- Telle, K., et al. (2021). "Secondary attack rates of COVID-19 in Norwegian families: a nation-wide register-based study." *Eur J Epidemiol.* <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00760-6>
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020). "The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020." *China CDC Weekly* **2**(8): 113-122. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
- Thompson, D. A., et al. (2021). "Staff-pupil SARS-CoV-2 infection pathways in schools in Wales: a population-level linked data approach." *BMJ Paediatr Open* **5**(1): e001049. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001049>
- Tonshoff, B., et al. (2021). "Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children and Their Parents in Southwest Germany." *JAMA Pediatr.* <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0001>
- Torres, J. P., et al. (2020). "SARS-CoV-2 antibody prevalence in blood in a large school community subject to a Covid-19 outbreak: a cross-sectional study." *Clin Infect Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa955>
- Toubiana, J., et al. (2020a). "Association between SARS-CoV-2 infection and Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome: a retrospective matched case-control study, Paris, France, April to May 2020." *Euro Surveill* **25**(48). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2001813>
- Toubiana, J., et al. (2020b). "Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study." *BMJ* **369**: m2094. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>
- Turner, D., et al. (2020). "Corona Virus Disease 2019 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **70**(6): 727-733. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002729>
- Ulyte, A., et al. (2021). "Clustering and longitudinal change in SARS-CoV-2 seroprevalence in school children in the canton of Zurich, Switzerland: prospective cohort study of 55 schools." *BMJ* **372**: n616. <https://doi.org/10.1136/bmj.n616>
- Van der Hoek, W., et al. (2020). "De rol van kinderen in de transmissie van SARS-CoV-2." *NTvG* **164**: D5140. <https://www.ntvg.nl/artikelen/de-rol-van-kinderen-de-transmissie-van-sars-cov-2>
- Verdoni, L., et al. (2020). "An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study." *Lancet.* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

- Waltuch, T., et al. (2020). "Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department." *Am J Emerg Med*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.058>
- Waterfield, T., et al. (2020). "Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: a prospective multicentre cohort study." *Arch Dis Child*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320558>
- Wei, M., et al. (2020). "Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China." *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>
- Whittaker, E., et al. (2020). "Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2." *JAMA*. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
- Wu, Q., et al. (2020). "Co-infection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children." *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0961>
- Xia, W., et al. (2020). "Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults." *Pediatr Pulmonol*. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>
- Xu, Y., et al. (2020). "Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding." *Nat Med* **26**: 502-505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
- Yi, S., et al. (2021). "Geospatial Analysis of Age-specific SARS-CoV-2 Transmission Patterns in Households, Korea." *J Korean Med Sci* **36**(8): e63. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e63>
- Yonker, L. M., et al. (2020). "Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses." *J Pediatr* **227**: 45-52 e45. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>
- Yoon, Y., et al. (2020). "Stepwise School Opening and an Impact on the Epidemiology of COVID-19 in the Children." *J Korean Med Sci* **35**(46): e414. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e414>
- Yuan, C., et al. (2020). "Viral loads in throat and anal swabs in children infected with SARS-CoV-2." *Emerg Microbes Infect* **9**(1): 1233-1237. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1771219>
- Yung, C. F., et al. (2020a). "Household Transmission of SARS-CoV-2 from Adults to Children." *J Pediatr*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.009>
- Yung, C. F., et al. (2020b). "Novel coronavirus 2019 transmission risk in educational settings." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa794>
- Zachariah, P., et al. (2020a). "Symptomatic Infants have Higher Nasopharyngeal SARS-CoV-2 Viral Loads but Less Severe Disease than Older Children." *Clin Infect Dis*. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa608>
- Zachariah, P., et al. (2020b). "Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York." *JAMA Pediatr*: e202430. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430>
- Zhang, B., et al. (2020a). "Children hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter retrospective descriptive study." *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.045>
- Zhang, C., et al. (2020b). "Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series." *PLoS Med* **17**(6): e1003130. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003130>
- Zhang, J., et al. (2020c). "Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China." *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>
- Zhang, T., et al. (2020d). "Detectable SARS-CoV-2 Viral RNA in Feces of Three Children during Recovery Period of COVID-19 Pneumonia." *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25795>
- Zhao, W., et al. (2020). "Characteristics of Children With Reactivation of SARS-CoV-2 Infection After Hospital Discharge." *Clin Pediatr (Phila)*: 9922820928057. <https://doi.org/10.1177/0009922820928057>
- Zheng, F., et al. (2020). "Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China." *Curr Med Sci*. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>
- Zhu, L., et al. (2020a). "Clinical characteristics of a case series of children with coronavirus disease 2019." *Pediatr Pulmonol*. <https://doi.org/10.1002/ppul.24767>
- Zhu, Y., et al. (2020b). "A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters." *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825>