

# Geen antistoffen bij milde klachten van COVID-19: gezin case-series

No antibodies in case of mild COVID-19 symptoms: household case-series.

## Auteurs

5 Drs. Roy P. Zuurbier<sup>1</sup>, dr. Bjorn L. Herpers<sup>2</sup>, dr. Marlies A. van Houten<sup>3</sup>

## Informatie auteurs

<sup>1</sup> RPZ: arts-onderzoeker, afdeling kinderimmunologie en -infectieziekten, Wilhelmina  
Kinderziekenhuis/UMCU, Utrecht; en Spaarne Gasthuis Academie, Spaarne Gasthuis,  
10 Haarlem/Hoofddorp.

<sup>2</sup> BLH: arts-microbioloog, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem.

<sup>3</sup> MAVH: kinderarts, kinderafdeling, Spaarne Gasthuis, Haarlem/Hoofddorp

## Correspondentie adres:

Dr. M.A. van Houten, kinderarts  
15 Kinderafdeling  
Spaarne Gasthuis  
Spaarnepoort 1  
2134TM Hoofddorp  
Email: mavanhouten2@spaarnegasthuis.nl  
20 Tel: 023 224 5729

## Disclaimer:

RPZ: geen  
BLH: geen  
MAVH: geen

## 25 Trefwoorden:

COVID-19, gezinnen, kinderen, antistoffen

## Samenvatting

De rol van kinderen bij de COVID-19 pandemie blijft onduidelijk. Dit artikel bespreekt casus van 5 jonge gezinnen, waarvan ten minste één gezinslid positief is getest op SARS-CoV-2. Alle gezinsleden hebben een uitgebreid dagboek ingevuld en zijn postinfectieus op antistoffen getest. Hierbij werd een variërend ziektebeloop gezien met bij kinderen doorgaans mildere en korter durende klachten. Ouders bleken vaker de indexpatiënt, waarbij ook de transmissie vaker naar volwassen gezinsleden plaatsvond. Antistoffen werden vaker gevonden bij volwassenen en bij een ernstiger ziektebeloop, waarbij er sprake was van koorts.

## Summary

The role of children in the COVID-19 pandemic remains unclear. This article discusses case series of 5 young families, of which at least one family member was tested positive for SARS-CoV-2. All family members completed an extensive diary about their complaints and they were tested for antibodies after infection. A varying disease course was found with in children generally milder complaints and a shorter duration of symptoms. Parents were more often found to be the index patient, with transmission to adult family members occurring more often. Antibodies were more often found in adults and in a severe cases, especially when having had fever.

## Inleiding

Op 11 maart 2020 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de uitbraak van het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2) uitgeroepen tot een pandemie.<sup>1</sup> Kinderen lijken mildere klachten te hebben dan volwassenen van COVID-19.<sup>2</sup> Daarnaast blijkt uit voorlopige resultaten van het PIENTER corona onderzoek dat kinderen minder vaak antistoffen hebben dan volwassenen.<sup>3</sup> Van de personen onder de 20 jaar heeft ongeveer 1-2% antistoffen en van de volwassenen ongeveer 4%.<sup>3</sup> Kinderen lijken geen belangrijke bron van infectie te zijn. De bronpatiënt binnen clusters is vrijwel altijd een volwassene.<sup>4,5</sup> Desondanks blijft de exacte rol van kinderen bij de transmissie van SARS-CoV-2 nog onduidelijk. Dit artikel bespreekt COVID-19 casus binnen vijf gezinnen met jonge kinderen, waarvan ten minste één gezinslid positief is getest op SARS-CoV-2. Alle gezinsleden hebben een uitgebreid dagboek ingevuld en zijn 5 weken of later na de eerste ziektedag op antistoffen getest.

## Casus

### Methoden

Bij de hier beschreven gezinnen is in eerste instantie door een behandelend arts bij één gezinslid een actieve COVID-19 infectie vastgesteld met behulp van een kwalitatieve SARS-CoV-2 PCR in het kader van routinediagnostiek.<sup>6</sup> Omdat in deze gezinnen vervolgens één of meerdere andere gezinsleden ook klachten kregen, zijn meerdere gezinsleden ook met PCR onderzocht en is later in overleg met de consulerend arts-microbioloog en/of kinderarts serologie verricht in het hele gezin, om ook ongedetecteerde infecties achteraf te kunnen vaststellen. De aanwezigheid van antistoffen is bepaald met een lateral flow test (COVID-19 IgG/IgM Rapid Test, BIOZEK Medical) uitgevoerd op serum, verkregen na centrifugeren van capillair bloed vanuit een vingerprik (Hem-Col No Additive stolbuis, Labonovum B.V.). Bij alle tien volwassenen is ter verificatie ook veneus bloed afgenomen.

Vervolgens zijn alle gezinsleden gevraagd om retrospectief de klachten te documenteren welke zijn ontstaan rondom de SARS-CoV-2 detectie, aan de hand van een uitgebreid dagboek. Hierbij konden zij de klachten classificeren als afwezig, mild, matig of ernstig. Ook is op elke ziektedag de subjectieve gezondheid gescoord van 0 tot 100.<sup>7</sup> Dit is gebruikt om te bepalen wanneer de piek van de klachten was.

### Tijdslijn

Per gezin is een tijdslijn gemaakt waarin het beloop van de klachten wordt getoond. De kleur en het getal geven aan hoe de deelnemer de gezondheid heeft gescoord, de lengte van deze lijn geeft de duur van de klachten aan. In de rij daaronder wordt de lichaamstemperatuur weergegeven, een rood kruis is koorts ( $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$ ), oranje bol is verhoging, een oranje uitroepteken betekent dat de deelnemer zich koortsig voelde, maar de temperatuur niet is gemeten. De lichaamstemperatuur is rectaal (gezin 1 t/m 4) dan wel axillair (gezin 5) gemeten. In de onderste rij wordt weergegeven of er een uitstrijkje is afgenomen en of deze positief was voor SARS-CoV-2. Als er in deze rij ook een huisje staat, is de deelnemer opgenomen in het ziekenhuis.

### Gezin 1

**Huishouden:** moeder (47 jaar), vriend (45 jaar), zoon (11 jaar) en dochter (8 jaar).

Gezin 1	Week 1						Week 2						Week 3		Week 10		
	Dag 0	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7	Dag 8	Dag 9	Dag 10	Dag 11	Dag 12	Dag 13		Dag 14	Dag 15
Zoon (11)		70	55	60	90												IgG: negatief IgM: negatief
			✓ 37	✓ 37													
Dochter (8)		60	60	70	90												IgG: negatief IgM: negatief
Moeder (47)					80	80	70	40	30	40	60	65	60	80	90		IgG: positief IgM: negatief
							!	!	38	38,5	38,5	37,5					PCR +
Vriend (45)													80	80	90		IgG: negatief IgM: negatief

Zowel **zoon** als **dochter** kregen als eerste klachten van hoesten. Deze klachten bestonden voor beiden uit verstopte neus, hoesten en een pijnlijke keel. **Zoon** had ook nog klachten van milde benauwdheid, hoofdpijn en eenmalig waterdunne ontlasting. Hij is iets zieker geweest dan zijn zus. Voor beiden hebben de klachten in totaal 4 dagen geduurd, beiden hebben in die periode geen koorts gehad.

Bij **moeder** startten de klachten 3 dagen later met hoofdpijn, spierpijn en later hoesten, een verstopte neus, benauwdheid en koorts. Op dag 7 werd er een keeluitstrijk afgenomen. Deze was positief voor SARS-CoV-2. Hierna werden de klachten minder en na een totale duur van 11 dagen was zij volledig hersteld.

**Vriend** kreeg 9 dagen na start klachten van **moeder** klachten. Deze bestonden uit milde luchtwegklachten met een verstopte neus, benauwdheid, hoesten en een pijnlijke keel. Ook was er een verminderde eetlust, milde hoofdpijn en matige spierpijn. Na 3 dagen had hij geen klachten meer.

**Serologie (10 weken post-infectie):** alleen moeder was bewezen PCR positief en had IgG antistoffen tegen SARS-CoV-2. Bij de overige gezinsleden is geen PCR verricht en werden geen antistoffen aangetoond.

### Gezin 2

**Huishouden:** vader (46 jaar oud), moeder (45 jaar), zoon (15) en dochter (10).

Gezin 2	Week 1						Week 2						Week 3				Week 5					
	Dag 0	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7	Dag 8	Dag 9	Dag 10	Dag 11	Dag 12	Dag 13	Dag 14	Dag 15		Dag 16	Dag 17	Dag 18	Dag 19	Dag 20
Moeder (45)		70	55	45	50	65	70	65	65	70	75	80	80	85								IgG: positief IgM: negatief
		✗ 38,9	!	!	!	!																PCR +
Zoon (15)					50	60	75	85	90													IgG: positief IgM: negatief
				!	!																	PCR +
Vader (46)							75	80	85	90	90	90	90									IgG: positief IgM: negatief
						!																PCR -
Dochter (10)																55	55	70	80	85	95	IgG: positief IgM: negatief
															!	!						PCR +



Acht dagen na moeder kregen zowel **dochter 1** als **dochter 2** klachten, beiden hadden in totaal 5 dagen klachten. **Dochter 1** had klachten van een matig verstopte neus en verminderde eetlust. **Dochter 2** had klachten van milde benauwdheid, verminderde eetlust en 1 tot 3 keer per dag waterdunne ontlasting.

**Vader** had gelijktijdig met zijn dochters, gedurende 2 dagen klachten van matige benauwdheid, pijnlijke keel, verminderde eetlust, spier- en hoofdpijn, verminderde geur en smaak en koorts. Vervolgens was hij 2 dagen klachtenvrij, waarna de klachten terugkwamen. De klachten bestonden uit ernstige benauwdheid, pijn bij het ademen, pijnlijke keel en matig verstopte neus. Daarnaast was er geen eetlust, ernstige spier- en hoofdpijn, geen geur en smaak en 40 graden koorts. In verband met deze ernstige klachten is **vader** kortdurend opgenomen geweest in het ziekenhuis. Gedurende 2 dagen was hij opgenomen ter observatie, zonder extra zuurstof ondersteuning, zijn zuurstofsaturatie bleven tussen de 96 en 100%. Vanaf dag 9 knapte hij langzaam weer op, waarbij het herstel weken heeft geduurd.

**Serologie (5 weken post-infectie):** bij **vader** en **moeder** was de diagnose met PCR bevestigd en beiden hadden IgG antistoffen. **Vader** had initieel ook IgM antistoffen, dat 6 weken later niet meer aantoonbaar was. Bij de dochters is geen PCR verricht om de diagnose vast te stellen. Alleen **dochter 2** had IgG antistoffen.

#### Gezin 4

**Huishouden:** vader (44 jaar), moeder (39 jaar), dochter 1 (2 jaar) en dochter 2 (8 maanden).

Gezin 4	Week 1						Week 2						Week 3						Week 4				Week 5	Serologie:		
	Dag 0	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7	Dag 8	Dag 9	Dag 10	Dag 11	Dag 12	Dag 13	Dag 14	Dag 15	Dag 16	Dag 17	Dag 18	Dag 19	Dag 20	Dag 21	Dag 22		Dag 23	Dag 24
Moeder (39)		65	65	65	75	45	30	30	50	65	65	70	70	80	80	90										
					✖ 38,5	✖ 38,5	○ 38,5	○ 38	○ 36,9																	
					PCR +																					
Dochter 1 (2)				60	60	60	60	60	60	75																
Dochter 2 (8m)								70	70	70	70	70										55	55	75	80	
																						○ 37,9				
Vader (44)									30	40	40	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	
									✖ 38,5	✖ 38,5	○ 38															

**Moeder** begon met klachten van een verstopte neus, koorts, weinig eetlust, misselijkheid en verlies van geur- en smaak. Op dag 5 werd zij positief getest op SARS-CoV-2. Na 8 dagen zijn de klachten nagenoeg verdwenen, er is nog ongeveer een week sprake geweest van geur- en smaakverlies en energieverlies.

**Dochter 1** kreeg bijna gelijktijdig met moeder klachten. Dit bestond uit een ernstig verstopte neus, matig hoesten, een mild pijnlijke keel, een rochelende ademhaling en een wisselend ontlastingspatroon. Na een week waren de klachten nagenoeg verdwenen, maar bleef de loopneus bestaan. Ongeveer 10 dagen na deze klachten was in haar feces en nasofarynx SARS-CoV-2 niet aantoonbaar.

**Dochter 2** kreeg borstvoeding. Zes dagen na moeder kreeg zij klachten van een verstopte neus, hoesten en een verminderde eetlust. Tien dagen daarna kreeg zij opnieuw klachten met een ernstig verstopte neus, mild hoesten en eenmalig temperatuursverhoging, deze klachten hielden ongeveer een

week aan. Tussen deze twee episodes in was in zowel haar feces als nasofarynx geen SARS-CoV-2 aantoonbaar.

Een week na moeder kreeg **vader** klachten, dit bestond uit hoesten, benauwdheid en een pijnlijke keel. Daarbij was er sprake van koorts en matige spier- en hoofdpijn. In totaal zijn er 14 dagen klachten geweest, waarbij er na dag 4 met name sprake was van kortademigheid, moeheid en geur- en smaakverlies. Op dag 11 is bij vader nasofarynxuitstrijk afgenomen, die was positief voor SARS-CoV-2.

**Serologie (5 weken post-infectie):** bij **moeder** en **vader** is de diagnose bevestigd met PCR. Vijf weken na start klachten bij moeder, konden allen bij **moeder** IgG antistoffen in het serum worden aangetoond. In de moedermelk konden geen antistoffen tegen SARS-CoV-2 worden aangetoond.

### Gezin 5

**Huishouden:** moeder (44), vader (43), zoon 1 (10 jaar), dochter (9 jaar), zoon 2 (7 jaar).

Gezin 5	Week 1							Week 2							Week 3							Week 4				Week 5	Serologie
	Dag 0	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7	Dag 8	Dag 9	Dag 10	Dag 11	Dag 12	Dag 13	Dag 14	Dag 15	Dag 16	Dag 17	Dag 18	Dag 19	Dag 20	Dag 21	Dag 22	Dag 23	Dag 24		
Moeder (44)		75	75	75	75	75	75	55	80	80	80	80	80	80	80	80										IgG: positief IgM: negatief	
Vader (43)															70	70	70									IgG: negatief IgM: negatief	
Zoon 2 (7)																70	50	70	70	70	70	70	70			IgG: positief IgM: negatief	
Zoon 1 (10)																						80	80	80		IgG: negatief IgM: negatief	
Dochter (9)																										IgG: negatief IgM: negatief	

**Moeder** kreeg als eerste klachten, bestaande uit een pijnlijke keel, een verstopte neus, hoesten, koorts, spierpijn en geur- en smaakverlies. Op dag 10 werd zij positief getest op SARS-CoV-2. In totaal hebben de klachten 15 dagen geduurd.

**Vader** had gedurende 3 dagen milde klachten van spierpijn en vermoeidheid.

**Zoon 2** had milde luchtwegklachten van hoesten, een verstopte neus en een pijnlijke keel. Deze klachten waren gedurende 7 dagen aanwezig, op dag 2 was er éénmalig sprake van koorts.

**Zoon 1** heeft gedurende 3 dagen klachten gehad van zich minder lekker voelen en verminderde eetlust.

**Dochter** heeft geen klachten gehad.

**Serologie (5 weken post-infectie):** alleen **moeder** (PCR positief) en **zoon 2** (geen PCR) hadden IgG antistoffen. **Vader**, **zoon 1** en **dochter** (allen geen PCR) waren IgM en IgG negatief.

## Beschouwing

Wij beschreven het klachtenbeloop van COVID-19 binnen vijf jonge gezinnen. Kinderen hadden doorgaans mildere en klachten van kortere duur dan hun ouders. Ondanks dat veel gezinsleden in nauw contact met elkaar verbleven en klachten kregen, hebben wij niet in alle gevallen kunnen bevestigen dat deze door SARS-CoV-2 werden veroorzaakt. Er werd vaker een negatieve serologie test bij kinderen gevonden. IgG antistoffen konden bij 8 van de 9 PCR positieve patiënten aangetoond.

## Symptomen

COVID-19 kent een variabel beloop met een breed scala aan klachten, wat wij bevestigen in onze beschrijving.<sup>8</sup> De meest voorkomende klachten waren neusverkoudheid, hoesten en een pijnlijke keel.

Een deel had klachten van spier- en hoofdpijn, waar anderen juist meer klachten van benauwdheid hadden. Koorts, verhoging of een koortsig gevoel werd vooral gezien bij de volwassen deelnemers (80% vs. 50%). Dit wordt ook in de literatuur beschreven.<sup>9</sup>

Kinderen hadden minder vaak koorts, mildere klachten en van kortere duur dan bij hun ouders, met een klachtenduur van 4,8 dagen ten opzichte van 11,8 dagen. Een systematische review laat zien dat kinderen een milder beloop hebben met sneller herstel.<sup>2</sup> Een ander review laat zien dat symptomen erg verschillen van volwassenen en dat koorts en luchtwegklachten niet zo typisch zijn voor COVID-19 als bij volwassenen.<sup>10</sup> Asymptomatische infectie op basis van positieve serologie werd in deze gezinnen niet gezien.

Er zijn een verschillende hypothesen waarom kinderen mildere klachten hebben dan volwassenen. Kinderen worden veelvuldig blootgesteld aan virussen, wat kan zorgen voor een boost van het immuunsysteem en competitie tussen de virussen.<sup>11</sup> Er zijn ook suggesties dat SARS-CoV-2 bindt aan het ACE2 enzym. Kinderen zijn hierdoor mogelijk beschermd omdat bij hen dit eiwit nog niet voldoende is ontwikkeld.<sup>12,13</sup>

## Transmissie

In de vijf gezinnen kon met PCR en serologie transmissie worden vastgesteld naar 3 van de 5 volwassen gezinsleden (60%), en naar 4 van de 11 kinderen (36%). In vier gezinnen begonnen de klachten bij één van de ouders. Alleen in gezin 1 waren de klachten begonnen bij beide kinderen, maar bij hun is geen PCR verricht en beiden hadden geen antistoffen. Hun moeder kreeg 3 dagen later klachten, hetgeen relatief kort is voor COVID-19, met een gemiddelde incubatietijd van 5 tot 6 dagen.<sup>14</sup> De klachten zijn dus mogelijk veroorzaakt door een andere verwekker.

Transmissie werd vooral waargenomen tussen volwassenen of van volwassenen naar kinderen, blijkt ook uit de FFX-studie van het RIVM.<sup>4</sup> Echter zijn deze en onze resultaten wel uit een periode dat de scholen gesloten waren, wat kan zorgen voor een onderschatting van het aantal COVID-19 gevallen bij

kinderen. Een recente review laat ook zien dat kinderen niet vaker de indexpatiënt dan volwassenen en dat transmissie naar kinderen voornamelijk verliep binnen de gezinnen.<sup>15</sup> Op korte termijn zal een studie starten naar de rol van kinderen in de transmissie binnen cohorten van drie verschillende leeftijdsgroepen.

## 5 **Diagnostiek**

Om SARS-CoV-2 aan te tonen is gebruik gemaakt van een real-time PCR. Deze test is specifiek, maar niet 100% sensitief, afhankelijk van de ziektedag.<sup>16</sup> In deze gezinnen had echter alleen de vader van gezin 2 een negatieve PCR ondanks positieve serologie, waarschijnlijk doordat de afname niet tijdens de actieve SARS-CoV-2 infectie plaatsvond.

10 Voor de serologiebepaling is gebruik gemaakt van de Biozek lateral flow test. Bij uitvoering in het laboratorium met serum heeft deze test voor IgG een specificiteit van 98.2% en sensitiviteit van 98.5% op 10-14 dagen na de eerste ziektedag.<sup>17</sup> De positief en negatief voorspellende waarde in de Nederlandse volwassen bevolking lag daarmee op respectievelijk 69.5% en 99.9%, uitgaande van een prevalentie van 4% zoals destijds door het RIVM gemeten. Bij alle volwassenen zijn de capillaire  
15 serologie uitslagen bevestigd met de veneuze afnames.

## **Resultaten**

Van de volwassenen had 70% (7/10) antistoffen tegen SARS-CoV-2, bij de kinderen was dat 36% (4/11). Dit is in vergelijking meer (16%) dan bij de kinderen onder 12 jaar van de FFX-studie.<sup>4</sup> Alle deelnemers met seroconversie hebben koorts gehad of hebben zich koortsig gevoeld. Alle PCR-  
20 bewezen COVID-19 deelnemers hadden antistoffen, behalve vader van gezin 4. Mogelijk waren er te lage titers of helemaal geen antistoffen, hoewel er geen sprake was van een mild ziektebeloop dat de negatieve uitslag zou kunnen verklaren.

## Conclusie

5 Introductie van SARS-CoV-2 in het gezin verliep meestal via een van de ouders, waarbij transmissie relatief vaker plaatsvond naar volwassen gezinsleden dan naar de kinderen. Kinderen hadden veelal mildere klachten dan hun ouders. De volwassenen hadden langer klachten en vaker koorts. Er werd vaker een negatieve serologie test bij de kinderen gevonden, ondanks de aanwezigheid van klachten. Aangezien er geen PCR was verricht, kon de diagnose COVID-19 in die gevallen echter niet met zekerheid worden vastgesteld. Antistoffen lijken vooral te worden gevonden na een ernstiger klachtenbeloop, waarbij er sprake is van koorts en/of een langere duur van klachten. Dit zou de afwezigheid van seroconversie bij deze kinderen kunnen verklaren, hoewel andere virale infecties als  
10 bron voor de klachten niet uitgesloten kunnen worden.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het klachtenpatroon bij COVID-19 is variërend.
2. Kinderen hebben mildere klachten dan volwassenen.
3. Volwassenen lijken vaker de bronpatiënt dan kinderen.
- 15 4. Transmissie vind vaker plaats naar volwassenen dan naar kinderen.
5. Antistoffen tegen SARS-CoV-2 worden vaker gevonden bij ernstigere klachten.

## Referenties

- 1 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Te raadplegen via: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- 5 2 Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2020; **109**: 1088–95.
- 3 Kinderen en COVID-19 | RIVM. Te raadplegen op: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/kinderen>.
- 4 De rol van kinderen in de transmissie van SARS-CoV-2 | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2020; **164**:D5140.
- 10 5 Fretheim A. The role of children in the transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19) – a rapid review. 2020. Te raadplegen via: <http://www.epistemonikos.org/documents/2067fbb359023e8664bfded84be7ffc039871a25>.
- 6 Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, *et al.* Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Eurosurveillance* 2012; **17**(39).
- 15 7 EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York)* 1990; **16**: 199–208.
- 8 Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1708–20.
- 20 9 Mehta N, Mytton O, Mullins E, *et al.* SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *SSRN Electron J* 2020.
- 10 de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020; **55**: 1892–9.
- 11 Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, *et al.* Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; **116**: 27142–50.
- 25 12 Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc R Soc B Biol Sci* 2015; **282**.
- 13 Wrapp D, Wang N, Corbett KS, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; **367**: 1260–3.
- 30 14 LCI-richtlijn COVID-19. Te raadplegen via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>.
- 15 Rajmil L. Role of children in the transmission of the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review. *BMJ Paediatr Open* 2020; **4**(1): 1-6.
- 16 Yang Y, Yang M, Shen C, *et al.* Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. medRxiv. 2020; : 2020.02.11.20021493.
- 35 17 Rapportage Status validatie van point-of-care serologie testen voor diagnostiek van SARS-CoV-2; overwegingen voor gebruik. 2020. Te raadplegen via: [https://www.nvmm.nl/media/3611/status-en-resultaten-validatie-sneltesten\\_20200616\\_final.pdf](https://www.nvmm.nl/media/3611/status-en-resultaten-validatie-sneltesten_20200616_final.pdf).