



ingevuld. Om de formulieren te downloaden gaat u naar de auteursinstructies van de betreffende rubriek: [www.ntvg.nl/auteurs/instructies](http://www.ntvg.nl/auteurs/instructies)  
3. Toestemmingsverklaring patiënt Bevat uw manuscript een casus of afbeeldingen afkomstig van een patiënt? Het publiceren van verhalen over patiënten of beeldmateriaal brengt verantwoordelijkheid over de privacy van de patiënt met zich mee. We willen van alle patiënten een toestemmingsverklaring.  
Kijk ook goed naar onze instructies voor auteurs op de website, die scherpen we van tijd tot aan.

#### Deadline

Wij ontvangen de herziene versie van uw manuscript graag vóór 10-05-2020.

Met vriendelijke groet,

(10)(2e)

(10)(2e)

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

---

Antwoorden op de standaardvragen die we aan de referenten stellen, per vraag en per referent

#### Reviewer's Responses to Questions

Is het probleem voor lezers van het NTvG relevant?

Reviewer #1: jazeker

Reviewer #2: Heel erg

Reviewer #3: zeker

Reviewer #4: zeker

-----

Is er een heldere vraagstelling?

Reviewer #1: nee

Reviewer #2: Kan beter

Reviewer #3: nee. 'De rol van...' is breed en wordt niet toegespits in een precieze vraagstelling

Reviewer #4: nee

-----

Past het onderzoeksdesign bij de vraagstelling?

Reviewer #1: nu nog niet

Reviewer #2: Mwoah

Reviewer #3: er lopen meerdere designs door elkaar heen

Reviewer #4: ja, waarschijnlijk wel maar erg onduidelijk opgeschreven; bovendien zijn het meerdere kleine onderzoeken met ieder een eigen design

-----

Kloppen de meetmethoden en de analyse?

Reviewer #1: er lopen teveel methoden door elkaar

Reviewer #2: Zie onder

Reviewer #3: waarschijnlijk wel, maar lastig te beoordelen

Reviewer #4: niet te beoordelen

-----

Kloppen de figuren en tabellen?

Reviewer #1: zie hieronder

Reviewer #2: Ja

Reviewer #3: in grote lijnen wel ja

Reviewer #4: ja (maar ik zou kiezen voor een andere manier van weergave van data; zie onder)

-----

Is de beschouwing logisch opgebouwd?

Reviewer #1: nee, zie onder

Reviewer #2: Nee

Reviewer #3: nee

Reviewer #4: nee

-----

Ik mis de volgende referenties:

Reviewer #1: (No Response)

Reviewer #2: (No Response)

Reviewer #3: nvt

Reviewer #4: (No Response)

-----  
 Losse opmerkingen redactie en referenten

Reviewer #1:

Algemeen:

Het artikel hinkt op drie gedachten: het bevat originele data over familie overdracht, het geeft overzicht over percentage ziekte van kinderen op basis van ziekenhuisgegevens in ons land en op basis van serologie prevalentie van infectie. Dit maakt het artikel nogal onoverzichtelijk en het is daarmee onduidelijk waar het artikel over gaat. Dat blijkt meteen uit de titel. De rol van kinderen in de overdracht van COVID-19. Als dat het onderwerp van studie was dan zou je een specifiekere vraagstelling naar voren willen brengen. Ik neem aan dat in de titel bedoeld wordt: Zijn kinderen de bron van SARS-CoV-2 infectie in ouderen met een verhoogd risico op ernstig verloopende COVID-19 ( de ziekte). Mijn advies: het stuk tot de FFX- achtige studie te beperken en die goed uit te werken , de 54 families. Dit heeft het voordeel dat dan de structuur van het artikel helder wordt en geschikter voor de lezersgroep van artsen. Door het hele artikel de term SARS-CoV-2 als virus, zoals in SARS-CoV-2 infectie en de term COVID-19 als ziekte gebruiken. Het gaat om overdracht van virus. Focus hele stuk op kinderen, dat maakt dat andere transmissie paren er niet toe doen. Ik zou het transmissie onderzoek tot kinderen die kinderen infecteren, kinderen die ouderen infecteren beperken en ouderen die kinderen infecteren in de context van het familie onderzoek plaatsen.. De transmissie paren kan deels naar inleiding deels naar de discussie ..  
 De titel: jonge kinderen als bron van SARS-CoV-2 infectie : een interim analyse

Abstract: Doel en Methode geheel afstemmen op de 54 familie studie en ook de conclusie daarop afstemmen, wat valt er uit die studie af te leiden

opbouw van artikel, klassiek en gefocusseerd op de 54 families

Inleiding  
 Materiaal en Methoden  
 Resultaten  
 Discussie

De onderdelen Aanleiding, Kenmerken, Transmissie paren, NIVEL, internationale literatuur moeten tot een inleiding ( en deel naar discussie, waar relevant ter ondersteuning) samengevat met als leidraad: wat bepaald besmettelijkheid: hoeveelheid virus in neuskeelholte, niezen en hoesten (symptomen), porte entree, praten (in school situaties relevant:, afstand van elkaar, aan het einde wie besmet wie( kind naar leraar, leraar thuis besmet is belangrijk punt, kind naar kind, leraar naar kind)

Tekst Aanleiding pg 2: Deze beleidsoverwegingen zijn mi niet voor dit stuk relevant en kunnen naar M+M waar nodig, maar meeste kan weggelaten

Tekst Kenmerken pg 2: naar inleiding en beperken tot getallen, caveats kunnen hier achterwegen blijven, Figuur 1 is onnodig

Tekst transmissie paren pg 3: beperken in inleiding of discussie: alles wat niet over kinderen gaat als infector of geïnfecteerde uit de tekst en de twee kerngegevens, de term infector vervangen door bron van infectie en geïnfecteerde:

kinderen als bron van infectie: 7: (linker helft van figuur 2is alles wat we nodig hebben hier) 1 kind van 5-10 infecteert kind van 10,15, dit zijn enige relevante nu voordat de middelbare scholen ook open gaan. een kind tussen 10-15 infecteert 45-50, en dan heb je 5 kinderen op de middelbare school die ouderen infecteren thuis, en daar haakt dan de familie studie bij aan, dit is inleidingspunt. Het kind als bron.

Tekst studie in gezinnen, pg 4: precies in M+M opschrijven hoe een FFX studie werkt en de karakteristieken van de 54 families in epidemiologische termen:

Hier moeten een tabellen en een of meer figuren overgaan: demografie, familiesamenstelling, SES, opleidingsnivo, evt leefstijl factoren, evt huur of koopwoning of vierkante meters, leeftijd ouders en kinderen, lengte en gewicht ook misschien ziekten in familie, grootouders inwonend etc. Nu wordt de M+M niet van resultaten gescheiden, raad ik wel aan.

Tabel 1 is onvoldoende en moet resultaten van basis, klachtenboekje en afrondende vragenlijst bevatten, verdeeld over M+M en Resultaten.

Dan speelt selectie van PCR een rol.

Dan de uitslag viral load pg 4/5

Hier ontbreekt volstrekt de rol van hoeveelheid virus in de keel. ik zou dat graag zien geanalyseerd als in Terry Jones en (10)(2e) paper: An Analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age.

Kunnen de auteurs de resultaten uit deze studie bevestigen, dat virale load even hoog bij kinderen is als bij volwassenen en kinderen. Er moeten semikwantitatieve data of zelfs kwantitatieve data zijn.

Dit moet dan ook bediscussieerd. (Zie discussie van Drosten in hun paper, goede leidraad en ook wijze van analyseren.

Hier dus ook figuur over leeftijdsverdeling en load zou helpen. Een verdeling in leeftijden, geslacht en symptomen is hier als confounder van belang. Immers ouderen hebben vaker ernstige klachten.

Tekst is moeilijk te lezen, figuur zou helpen.

Dan de uitslag serologie pg5

Ook hierbij is beschrijving lastig te volgen, zou opnieuw tabellen en figuur voorstellen DE conclusie gaat bij deze kleine getallen ver, ik zou willen suggereren voorzichtiger te zijn in uitspraken, ook zou ik viral load willen zien, zie PCR commentaar.

Wie is wie, gekoppeld aan PCR data is niet af te leiden. Je raakt nu spoor snel bijster .

Voor zover ik het kan volgen:

- 54 huisgezinnen, 227 deelnemers, 173 huisgenoten ( samenstelling gezinnen?) -alle 173 PCR gedaan ( basis onderzoeksgroep, wie en wat zijn overige 54??

-selectie ( hoe en wat?) 121 huisgenoten van de 173 serologie op dag 1 -selectie ( hoe en wat?) 43 uit 121 (?)

Tabel 2 zou ik willen voorstellen met viral load en PCR percentage op dag 1 zijn nu kern!

Uit alles moet dan naar voren komen wat argumenten zijn om geen infectiegevaar te zien vanuit de kinderen als bron.

Beschouwing

Pro's en Con's bespreken van kinderen als bron en gevaar voor mede leerlingen in termen van infectie en risico op ziekten.

Maar ook vooral wat als een leraar besmet wordt en in ziekenhuis beland, contact tracing, testing, vergelijkbaar met waar ziekenhuis personeel besmet wordt.

Ook de argumenten van onze duitse collegae bespreken ,die nog niet zo overtuigd zijn dat kinderen geen bron kunnen zijn.

Deze familie studie geeft daar wel degelijk de ontbrekende schakel voor met redelijk mooie aanwijzingen aanwijzingen voor ,maar dan moet absoluut de viral load, zoals Drosten aanvoert en bestudeert, in de discussie betrokken.

Mijn conclusie is dat dit een mooi stuk kan worden, mits grondig herzien zoals duidelijk moge zijn

(10)(2e), MD, PhD  
Department of Epidemiology | Harvard T.H. Chan School of Public Health  
677 Huntington Avenue, Room (10)(2e) Boston, MA 02115

o (10)(2e)  
 (10)(2e) @hsph.harvard.edu

#### Reviewer #2: Vraagstelling

In de "aanleiding" die ik "inleiding" zou noemen in een onderzoeksartikel wordt aangegeven dat het onderzoek is uitgevoerd om erachter te komen wat de rol is van kinderen bij de COVID-epidemie. Ik zou die vraag aanscherpen naar: "Wat is de rol van kinderen bij de transmissie van het coronavirus". Als je de vraag echt maatschappelijk relevant wil maken, zou ik daarbij nog een uitsplitsing maken naar basisschoolleerlingen en leerlingen van het voortgezet onderwijs, en het vooral willen hebben over transmissie naar risicogroepen, want we willen volgens mij voorkomen dat mensen doodgaan en op de IC terecht komen en misschien juist wel enige verspreiding onder niet risicogroepen bevorderen. Ook kan je de vraag nog verder aanscherpen naar de transmissie van kind naar kind van ongeveer dezelfde leeftijd (dus op school) en dan van dat kind naar risicogroep (over het algemeen niet de ouders, maar de opa en oma). Al met al luistert het nogal nauw wat je hier opschrijft.

Uit die vraagstelling volgt vervolgens het onderzoeksdesign. Omdat de vraag niet scherp is, wordt het artikel ook een beetje een ratjetoe. Er volgt een hele serie onderzoekjes en observaties, maar de rangschikking daarvan blijft onduidelijk.

Vraag 1 is misschien: Kunnen kinderen überhaupt het coronavirus oplopen? Antwoord "ja" 211x aangetoond. Ik ben dan benieuwd of die kinderen symptomatisch waren of getest zijn in het kader van contactonderzoek. Dan wordt waarschijnlijk duidelijk dat kinderen asymptomatisch kunnen zijn bij bewezen pos corona PCR. Dat sluit de deur naar een visie dat kinderen zonder klachten sowieso nooit transmissievector kunnen zijn.

Vraag 2 is misschien: Krijgen ze het net zo makkelijk, vaak, ernstig als volwassenen. Over dit onderwerp staat her en der iets in het stuk, maar eigenlijk heeft deze kwestie niet persé een relatie met transmissie, omdat we waarschijnlijk al hebben vastgesteld dat kinderen vaak a- of minimaal symptomatisch zijn. Ook zit je met het probleem dat we bij volwassenen weten dat de PCR heel vaak negatief blijft bij zeer zeer sterke verdenking op COVID. Is dat probleem bij kinderen mogelijk nog ernstiger. Maw: hebben ze echt minder, of detecteren we het minder?

Vraag 3 is misschien of asymptomatische dragers (volwassen of kinderen) ook effectief overdragen. Daarover staat niet in het stuk

Vraag 3 zou de echte vraag kunnen zijn: hoe effectief of hoe vaak verspreiden kinderen (met welke karakteristieken qua leeftijd, symptomen vs geen symptomen) het virus?

- Daarvoor kun je kijken of er clusters zijn rondom kinderen in NL (antwoord "nee") of elders (mogelijk in (10)(2a)). Dan wil ik ook weten of in die clusters dan vooral andere kinderen zitten of ouders of ook echte risicogroepen, en of die dan weer een cluster maken bij social distancing met open scholen).

- Daarvoor kun je kijken naar transmissieparen. Vervolgens hebben de auteurs het over 422 paren. Is het toeval dat dit 2x211 positieve testen is? Dat denk ik wel, want volgens mij gaat dit over paren van alle leeftijden, zoals weergegeven in figuur 2. Deze figuur zou moeten aantonen dat transmissie vooral gebeurt tussen leeftijdsgenoten, maar die conclusie wordt vooral getrokken obv van de veel oudere clusters. Als ik kijk naar de -18 personen in de figuur dan is de transmissie toch vooral ook richting 45-70 jarigen (ouders en opa's oma's die oppassen?). De getrokken conclusie is niet houdbaar voor kinderen obv deze gegevens.

Al met al levert dit allemaal heel erg weinig op.

#### Andere zaken:

Zin 11-23 op pagina 3 begrijp ik niet

Zin 1-5 op pagina 4: is logisch als je test voor snotneuzen, die vrij veel voorkomen onder (jonge) kinderen. De noemer is dan gewoon veel groter. Ik weet niet of we iets hebben aan dit gegeven.

Paragraaf vanaf regel 54 op pagina 4: welke rol speelt dit in de discussie? Dit gaat over de ontwikkeling in de symptomatologie bij kinderen, maar hoe relateert dit aan transmissie?

Het artikel lijkt eronder dat er geen goede structuur is, omdat de goede vraag/vragen ontbreken. Ook is het over het algemeen moeilijk om aan te tonen dat iets niet heel vaak gebeurt of zelden tot iets ernstigs leidt. Ten eerste is het fenomeen blijkbaar zeldzaam (anders zou je de vraag niet zo stellen) en ten tweede is de vraag wat je dan definieert als "niet heel vaak" of "niet heel ernstig". Dat zullen de auteurs toch moeten expliciteren. Ik denk dat je dan sowieso met een kleine "n" en grote onzekerheid over je uitspraken komt te zitten. Daarnaast hebben we alleen data in één context (dichte scholen), terwijl we iets proberen te voorspellen over een andere context (open scholen). Al met al moet je misschien zeggen: we weten het niet maar de viersprong: kind -> ander kind/leraar -> kwetsbare burger -> IC opname/dood is heel erg onwaarschijnlijk. Daarvoor moet je het ook hebben over de overige sprongen in die cascade.

Ook wil ik weten waar het idee vandaan komt om met halve klassen te starten. Kinderen houden echt geen anderhalve meter afstand op scholen en voor het halveren van de cohorten (15 ipv 30/klas of 200 ipv 400 per school) lijkt me echt geen enkele invloed hebben op de transmissie als we al überhaupt niks kunnen zeggen over de rol van kinderen bij transmissie. Het creëert alleen maar heel erg veel gedoe voor ouders, leerlingen, leraren.

Reviewer #3: Het stuk leest lastig en na 2 pagina's raak je makkelijk de draad kwijt. Schrijf het op als een 'normaal' onderzoeksartikel met

een inleiding die eindigt in een scherpe vraagstelling, dan methode-sectie, dan resultaten en discussie. Als deze secties goed op elkaar aansluiten moet het goed leesbaar worden. Zaken die niet door de auteurs zelf zijn onderzocht maar wel relevante context verschaffen behoren vervolgens in de beschouwing.

Ik zou de auteurs willen aanmoedigen dit herschrijven serieus ter hand te nemen, zodat onze lezers beter kunnen begrijpen hoe data waarop o.a. regeringsbeleid wordt gebaseerd tot stand komen en geanalyseerd worden.

Reviewer #4: Het manuscript betreft een belangrijk en actueel onderwerp, maar is zo lastig te lezen dat de lezer het spoor bijster raakt en ook niet goed kan beoordelen of de conclusies wel valide zijn. Dit komt omdat een duidelijke en gebruikelijke (Inleiding, Methode, Resultaten, Beschouwing/Conclusie) structuur ontbreekt. Daarnaast is de vraagstelling onduidelijk ('... rol van kinderen in de epidemie in Nederland'; dat is wel erg globaal). Op de volgende punten moet het stuk m.i. worden aangepast:

Inleiding: beschrijf hier kort de achtergrond/aanleiding voor het onderzoek en formuleer concrete vragen. Deze zijn: 1. Hoe groot is de kans dat een kind na contact met het coronavirus geïnfecteerd raakt? 2. Hoe groot is de kans dat een kind dat geïnfecteerd is dit virus overdraagt op anderen? Daarbij lijkt het me belangrijk om vast te stellen welke kinderen de grootste verspreiders zijn (en zo mogelijk: onder welke omstandigheden) en naar wie ze verspreiden. Dat zullen namelijk de data zijn, waarop het advies omtrent openstelling van scholen, verpleeghuizen, campings etc. gebaseerd zal moeten worden. In het huidige manuscript ontbreekt een concrete vraagstelling

Methode: uit de vraagstelling moet de methode volgen, waarmee de vragen beantwoord kunnen worden. Deze methode-sectie ontbreekt in dit manuscript. Tussen de regels door lees ik wat er zoal gedaan is, maar belangrijke gegevens ontbreken, zoals: wie werden getest (kinderen met klachten, kinderen zonder klachten in kader van contactonderzoek), op welke momenten werd getest (tabel 1 beschrijft onderzoeksdagen, maar de momenten in het klinisch beloop lijken me belangrijker), wat werd er getest? Vervolgens: hoe werden de gegevens geanalyseerd en eventueel statistisch getoetst?

Resultaten: in de huidige vorm is dat een mengelmoes van data, waarin de lezer geen enkele structuur kan herkennen omdat goede omschrijving van vraagstelling en methode ontbreekt. Het lijkt alsof er hap-snap wat databestanden zijn opengetrokken. Wat de Osiris-data betreft: ik zou beginnen met een 'klassieke tabel 1': hoeveel kinderen, onderverdeeld in leeftijdsklassen, symptomatisch (eventueel aard van symptomen)/asymptomatisch, bekend broncontact etc. Effect van schoolsluiting zou ik hier niet noemen, maar bij de beschouwing. Idem met betrekking tot artikel 26 meldingen. Paragraaf over transmissieparen is interessant (want dat zou idealiter een antwoord kunnen geven naar wie kinderen verspreiden), maar erg onduidelijk. Waarin verschilt Osiris van HPZone? En hoe vond dat contactonderzoek bij kinderen (met veelvuldige, vaak jonge contacten die mij doorgaans moeilijk te achterhalen lijken) plaats? Waarom worden de gezondheidsmedewerkers genoemd? Deze onzekerheden moeten besproken worden in de Beschouwing. Data huisartsenpeilstations: ik zou vooral benieuwd zijn hoeveel personen < 20 jaar in de eerste week van april waren getest. De paragraaf over de internationale literatuur zou ik verplaatsen naar de Beschouwing, waar eigen data worden geplaatst in het perspectief van andere gegevens uit de literatuur. De paragraaf 'Studie in gezinnen' vind ik erg onduidelijk. De alinea 'Uitslag PCR...' is een rijstebrij aan gegevens waar de lezer volstrekt in verstrikt raakt en waarbij onduidelijk is waar deze data op duiden.

Beschouwing: gebruik hiervoor de gangbare opbouw: samenvatting van wat gevonden is, hoe verhoudt zich tot dat wat elders gevonden is (bijvoorbeeld de paragraaf 'Internationale literatuur, die nu onder de Resultaten staat) en benoem de sterke en zwakke punten (bijvoorbeeld hoe betrouwbaar de PCR is om infecties bij kinderen vast te stellen) en tot slot een heldere conclusie. Deze zorgvuldige beschouwing mist in dit manuscript.

-----  
-----  
Technische standaardopmerkingen redactie:

Kijk ook goed naar onze instructies voor auteurs op de website, die scherpen we van tijd tot aan. U kunt de auteursinstructies vinden op: <https://www.ntvg.nl/auteurs/instructies>

Figuren en tabellen:

- Lever figuren en overig beeldmateriaal aan in high resolution. Meer informatie hierover kunt u vinden bij de auteursinstructies: <https://www.ntvg.nl/auteurs/instructies>
- Zorg voor losse overtrektekeningen van figuren (zoals röntgenfoto's of histopathologische coupes) voor onze illustrator.
- Figuren met stroomschema's (bijvoorbeeld patiëntenstromen, beslisbomen etc.) willen we juist graag wel als bewerkbare tekstvakken in Word hebben.
- Tabellen willen we ook graag als bewerkbaar bestand ontvangen.
- Lever grafieken behalve in JPEG of TIFF ook aan als Excel-bestand opdat we zo nodig zelf een grafiek kunnen maken in onze huisstijl.
- We stellen bewegend beeld zeer op prijs. Lever echo's, MRI, CT en angiografieën ook aan als videofilmmpjes.

Lengte:

Ondanks alle wensen van referenten en de redactie moeten artikelen kort en krachtig zijn. Dat betekent dat u altijd binnen het aantal woorden van de artikelsort moet blijven. In onze instructies voor auteurs kunt u precies lezen hoe lang een artikel mag zijn (<http://www.ntvg.nl/auteurs/instructies>). We zullen uw herziene versie niet op 10 woorden afwijzen, maar herziene versies die 10% langer zijn dan toegestaan, zullen we niet voor herbeoordeling accepteren.

---

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ntvg/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.