



Associatie van Academische Werkplaatsen VB

Versie 1 06-05-2020

M.C. van Bruggen

A. Oppewal

D.A.M Festen

“Is er enige evidentie of smaak- en geurverlies bij covid-19 een symptoom is van enige relevantie. In die zin dat mensen die daar last van hebben al getest moeten worden op corona zonder dat er van ander symptomen sprake is?” 01-05-2020

Samenvatting en take home message

Vanuit het RIVM wordt verminderd of volledig reukzin verlies (anosmie of hyposmie), al dan niet in combinatie met verminderd of volledig smaakzin verlies (ageusie of hypogeusie) beschreven als een atypisch symptoom van de klinische presentatie van COVID-19. Vanuit de literatuur lijkt er een associatie te zijn tussen het plotselinge voorkomen van deze symptomen en COVID-19 besmetting. Daarbij worden reuk- en smaakstoornissen ook als enig of eerste symptoom beschreven. Er is weinig evidence en literatuur beschikbaar over wanneer er bij welke symptomen getest moet worden. Zorgmedewerkers worden getest bij klachten van koorts, neusverkoudheid of hoesten. Per 29 mei is het verlies van reuk- of smaak toegevoegd aan de lijst symptomen die een indicatie zijn voor het testen op COVID-19. Mensen met een verstandelijke beperking binnen een zorginstelling vallen meestal in de risicogroep, wat betekent dat zij door hun woonomgeving of comorbiditeit een hogere kans hebben op het doorgeven van of besmet raken met het virus of dat er ernstige gevolgen zullen zijn bij COVID-19 besmetting. Deze groep kan getest worden op COVID-19 ter bescherming van zichzelf of van medebewoners op indicatie van de arts. Binnen een huisartsenpraktijk kan diagnostiek naar COVID-19 worden ingezet indien dit belangrijke gevolgen heeft voor de geteste patiënt of zijn directe omgeving.



Question

What is the clinical relevance of anosmia and ageusia in diagnosing a COVID-19 infection? Do people who solely experience anosmia and ageusia need to be tested for COVID-19?

Lay summary and take home message

The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) states that a partial or complete loss of taste (anosmia) and/or smell (ageusia) is an atypical symptom of COVID-19. The evidence found in this rapid review, showed an association between the sudden development of these symptoms and the development of a COVID-19 infection. Anosmia and ageusia have also been described as the first or only symptoms of a COVID-19 infection. There is no study available (yet) that provides evidence about COVID-19 test policy when a patient only suffers from ageusia or anosmia. Health care workers are tested for COVID-19 when they show symptoms of fever, nasal cold, cough or sudden loss of taste and smell. People with an intellectual disability are often part of the so called 'risk group', a group that because of its comorbidity or home environment are at higher risk to transfer the virus or to experience grave consequences because of a COVID-19 infection. Testing them for COVID-19 occurs when the physician has an indication. In the practice of a GP there is only an indication when testing positive for COVID-19 has consequences for the patients' health or their direct environment.

Achtergrond

De richtlijn van het RIVM voor artsen en verpleegkundigen besteedt aandacht aan atypische symptomen, zoals ook het verlies van reuk- en smaakzin bij een COVID-19 infectie (1). Dit is een symptoom dat niet specifiek is voor COVID-19, omdat er ook andere oorzaken zijn van reuk- en smaakverlies zoals een verkoudheid of een atopische oorzaak als hooikoorts. Toch lijkt het plotselinge verlies van vooral de reukzin ook vanuit de literatuur gerelateerd te zijn aan COVID-19. Dit is een van de redenen waarom deze symptomen toch ook bij triage op verschillende SEH-posten worden uitgevraagd bij binnenkomende patiënten. Reuk- en smaakverlies worden vaak in één adem genoemd, omdat de klachten vaak gepaard gaan in de praktijk. In de wetenschappelijke bronnen is er met name gekeken



Associatie van Academische Werkplaatsen VB

naar reukverlies al dan niet in combinatie met smaakverlies. Daarbij worden deze symptomen in veel bronnen onder dezelfde noemer geschaard.

Wetenschappelijke bronnen beschrijven dat reuk- en smaakverlies mogelijke symptomen zijn bij COVID-19 (2, 3). Vaira et al., het artikel dat de vraagsteller noemde, berekende dat 19,4% van 320 Italiaanse COVID-19 patiënten reuk- en smaakverlies had als één van de symptomen (4). Nadien zijn er meerdere cross-sectionele studies verricht om te bekijken hoe vaak dit symptoom voorkwam onder COVID-19 patiënten. In een review op de literatuur bevestigt Sedaghat et al. dat op basis van verschillende onderzoeken er een verband bestaat tussen plotseling reukverlies en COVID-19 besmetting (5). Tevens beschreven verschillende studies dat reukverlies het eerste symptoom was bij COVID-19 positieven. Enkele case-studies lieten ook zien dat patiënten met enkel hypo- en anosmie COVID-19 positief waren getest, maar dit is nog niet in een grotere studie naar voren gebracht (5, 6). In een Europese studie kwam 11,8% van de 417 COVID-19 patiënten met reukverlies als eerste symptoom (7). In een studie waar wereldwijd uit verschillende landen data werd verzameld (oa. Italië, Engeland, VS en Mexico) was reukverlies het eerste gerapporteerde symptoom bij 26,6% van de 237 COVID-19 patiënten (8). In een onderzoek bij gezondheidsmedewerkers met COVID-19 en milde symptomen had 46,8% van de COVID-19 positieve deelnemers reukverlies, in vergelijking tot 3,7% van de COVID-19 negatieve deelnemers (9). De auteur geeft op basis van deze resultaten aan dat reukverlies waarschijnlijk een hoge positief voorspellende waarde heeft voor het besmet zijn met COVID-19.

De bestaande literatuur geeft dus aan dat reuk- en smaakverlies een symptoom kan zijn van COVID-19. Toch bestaat er een grote heterogeniteit tussen deze observationele studies. In een meta-analyse en systematische review van Tong et al. wordt de gepoolde proportie van deze klachten uitgerekend op basis van 10 populatieonderzoeken in verschillende landen (10). In totaal zijn er gegevens van 1627 patiënten meegenomen in deze meta-analyse, met een spreiding van 59 tot 417 patiënten per studie. Het risico op bias, het risico op een vertekening of systematische fout, in de studies meegenomen in deze meta-analyse, was middelmatig tot hoog. Het percentage reukverlies bij COVID-19 patiënten varieerde van 5,14% tot 98,33% binnen de 10 studies (10). Het uitgerekende percentage van reukverlies over alle studies kwam uit op 52,73% (95%BHI 29,64%-75,23%). Voor smaakverlies werd over 1390 patiënten gekeken wat het berekende percentage is. Dit kwam uit op 43,93% (95%BHI 20,46%-68,95%). Een niet gevalideerde methode voor het meten van reukverlies bij COVID-19 patiënten is zelfrapportage. Gevalideerde methoden waren vragenlijsten als de sQOD-NS (the short version of the Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements), de NHANES (the National Health and Nutrition Examination Survey), een reporting tool ontwikkeld voor artsen en een test voor reukverlies: de UPIST (the University of Pennsylvania Smell Identification Test) (8, 10). Subgroepanalyse op de gebruikte methode



Associatie van Academische Werkplaatsen VB

voor het meten van het reukverlies zorgde voor een versmalling van het betrouwbaarheidsinterval voor reukverlies, maar ook voor een verkleining van de gebruikte studies en sample size, wat de kwaliteit van de evidence minder sterk maakt. De kwaliteit van de tot nu toe uitgebrachte studies beperken dus nog het trekken van duidelijke conclusies.

Op basis van dit onderzoek zou er gezegd kunnen worden dat met name reukverlies een belangrijk symptoom is van COVID-19, met de kanttekening dat de heterogeniteit en het risico op bias van de studies hoog was. Er wordt daarnaast in de literatuur niet voldoende gefundeerd advies gegeven of er daadwerkelijk getest moet worden bij enkel reuk- of smaakverlies in de huidige praktijk. Voor 1 juni werd dit nog niet gedaan. Zorgmedewerkers werden enkel getest bij koorts, neusverkoudheid of hoestklachten (11). Vanaf 1 juni is ook het plotseling verlies van reuk of smaak toegevoegd aan de lijst symptomen die een indicatie vormen voor een test op COVID-19. De adviezen omtrent testbeleid hangen niet alleen samen met de literatuur, maar ook met de bekostiging en de beschikbaarheid van de COVID-19 testen en de gevolgen voor de patiënt. Ook bestaan er (nog) geen cijfers over het voorkomen van deze symptomen bij personen met een verstandelijke beperking. Binnen een huisartsenpraktijk kan diagnostiek naar COVID-19 worden ingezet indien dit belangrijke gevolgen heeft voor de geteste patiënt of zijn directe omgeving (12). Volgens de richtlijnen van de RIVM vallen personen boven de 18 jaar met ernstige gedragsproblematiek en/of een gestoord oordeelsvermogen die in een instelling wonen in de risicogroep (13). Deze groep kan op indicatie van de arts getest worden op COVID-19.

Sterkte van onderbouwing

De GRADE-methodiek (<https://www.gradeworkinggroup.org>) vormt het kader waarin de zekerheid van evidentie en sterkte van de aanbevelingen wordt bepaald. De methodiek helpt om de onzekerheid in de kwaliteit van evidentie te bepalen en deze uit te drukken in de sterkte waarmee aanbevelingen voor de praktijk (gezondheidszorg) kunnen worden gedaan.

Kwaliteit van evidentie wordt uitgedrukt in (1) hoog, (2) redelijk, (3) laag en (4) zeer laag. Bij (1) hoog is er veel vertrouwen dat de geschatte sterkte van een effect dicht in de buurt ligt van het werkelijke effect. Bij (4) is dat vertrouwen zeer laag. Bepalend voor de kwaliteit van evidentie zijn onderzoeksdesign (gerandomiseerd gecontroleerd of observationeel onderzoek), inconsistentie tussen bevindingen, indirectheid van bevindingen, onzuiverheid, publicatiebias, sterkte van effecten, confounders, en dosis-respons samenhang. Nadere uitleg is te vinden bij [Zhang et al. \(2019\)](#).



**Associatie van
Academische
Werkplaatsen VB**

Dit stuk is niet gebaseerd op systemisch wetenschappelijk onderzoek en is dus niet volgens de GRADE methode te classificeren. De hoeveelheid onderzoek en literatuur is nog dermate klein, dat (nog) geen stellige uitspraken kunnen worden gedaan.



Zoekstrategie

EMBASE

1. (('SARS-related coronavirus'/exp OR (SARS OR COVID19 OR ((COVID OR COV OR nCoV) NEXT/1 (19 OR 2019)) OR ((SARS) NEAR/3 (corona OR coronavirus)) OR ((SARS) NEXT/1 (COV) NEXT/1 (2)) OR ((severe) NEXT/1 (acute) NEXT/1 (respirator*) NEXT/1 (syndrome))):ab,ti)) AND ('anosmia'/exp OR 'hyposmia'/exp OR gustat*:ti,ab OR olfact*:ti,ab OR 'hypogeusia'/exp OR 'ageusia'/exp)
2. (('SARS-related coronavirus'/exp OR (SARS OR COVID19 OR ((COVID OR COV OR nCoV) NEXT/1 (19 OR 2019)) OR ((SARS) NEAR/3 (corona OR coronavirus)) OR ((SARS) NEXT/1 (COV) NEXT/1 (2)) OR ((severe) NEXT/1 (acute) NEXT/1 (respirator*) NEXT/1 (syndrome))):ab,ti)) AND ('anosmia'/exp OR 'hyposmia'/exp OR gustat*:ti,ab OR olfact*:ti,ab OR 'hypogeusia'/exp OR 'ageusia'/exp) AND 'intellectual impairment'/exp OR 'intellectual disabilities'/exp OR ((intellectual NEXT/1 disability):ti,ab)

PUBMED

1. (((((((((anosmia) OR anosmia[MeSH Terms]) OR hypogeusia[MeSH Terms]) OR ageusia[MeSH Terms]) OR hypogeusia) OR ageusia) OR hyposmia) OR gustat*[tiab]) OR olfact*[tiab]) OR smell[tiab] OR taste[tiab] AND (((COVID-19[tiab]) OR coronavirus[MeSH Terms]) OR coronavirus[tiab]) → **systematic review gevonden**
2. (((((((((anosmia) OR anosmia[MeSH Terms]) OR hypogeusia[MeSH Terms]) OR ageusia[MeSH Terms]) OR hypogeusia) OR ageusia) OR hyposmia) OR gustat*[tiab]) OR olfact*[tiab]) OR smell[tiab] OR taste[tiab] AND (((((((((coronavirus[MeSH Terms]) OR coronavirus[tiab]) OR coronavirus, sars[MeSH Terms]) OR coronavirus, sars associated[MeSH Terms]) OR coronavirus, sars related[MeSH Terms]) OR sars[tiab]) OR sars cov[MeSH Terms]) OR COVID-19[tiab]) OR COVID19[tiab]) OR severe respirator* syndrome [tiab])



Referenties

1. RIVM. COVID-19 2020 [Available from: https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19#index_Ziekte--Besmettelijkheid].
2. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020.
3. Mcintosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention 2020 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>].
4. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope.* 2020.
5. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 With Public Health Significance. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020:194599820926464.
6. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review of the current evidence. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020.
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020.
8. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC, 3rd. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020:194599820922992.
9. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(16).
10. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020:194599820926473.
11. RIVM. Zorgmedewerkers inzet en testbeleid 2020 [updated 11-05-2020. Available from: <https://lci.rivm.nl/lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/zorgmedewerkersinzetentestbeleid>].
12. NHG. testbeleid huisartsenpraktijk 2020 [Available from: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/20200402_testbeleid_huisartsenpraktijk.pdf].



**Associatie van
Academische
Werkplaatsen VB**

13. RIVM. Testbeleid risicogroepen COVID-19 2020 [Available from: <https://lci.rivm.nl/testbeleid-risicogroepen-covid-19>].