

Auteurs: Sandra Lammertse en Cathrien Beishuizen, aios huisartsgeneeskunde Amsterdamumc, locatie AMC, en Jip de Jong, senior wetenschappelijk medewerker NHG, docent EBM, AMC

Titel: Transmissie van SARS-CoV-2 door mensen met COVID-19 en gastro-intestinale klachten (diarree/braken)

Inleiding: Momenteel kampen wij met een pandemie van COVID-19, veroorzaakt door het SARS-CoV-2 virus. Deze startte eind 2019 in Wuhan, China. Er wordt vanuit gegaan dat het virus een zoönose is die vanuit vleermuizen en/of schubdieren is overgegaan op mensen, en zich nu direct van mens-op-mens verspreidt. Op 27-2-2020 werd de eerste patiënt in Nederland gemeld. De belangrijkste transmissieroute van SARS-CoV-2 is via druppels uit hoesten en niezen en aerosolen. Van andere coronavirussen is aangetoond dat transmissie behalve via druppels en aerosolen ook via de faeco-orale route kan verlopen.¹ Het SARS-CoV-2 virus veroorzaakt bij het overgrote deel van de mensen luchtwegklachten. Echter, een klein deel heeft diarree (5%) en/of braken (4%) als symptoom.² Het RIVM meldde dat SARS-CoV-2 in rioolwater aantoonbaar is.³ Het is tot nu toe nog onbekend of SARS-CoV-2 ook via de faeco-orale route verspreid kan worden. Medisch-ethisch is het niet mogelijk om dit experimenteel in mensen te onderzoeken. Echter, indien de faeco-orale route een belangrijke rol speelt bij verspreiding van het virus zou men verwachten dat dit uit epidemiologische onderzoeken blijft, zoals bij de situatie van de SARS uitbraak in het Amoy Gardens appartementencomplex in Hong Kong in 2004.⁴

In de huisartsenzorg zijn de maatregelen om besmetting tegen te gaan momenteel voornamelijk gericht op druppel en aerosol transmissie. Met deze PICO willen wij uitzoeken of er ook rekening gehouden moet worden met faeco-orale transmissie van COVID-19.

Vraagstelling: Moet er rekening gehouden worden met een faeco-orale transmissie route bij mensen met COVID-19 en gastro-intestinale klachten (braken/diarree)?

PICO

P: mensen geïnfecteerd met Sars-CoV-2 (bewezen met een PCR-test)

I: het hebben van (uitsluitend) gastro-intestinale klachten (diarree/braken)

C: patiënten met bewezen COVID-19 en geen of weinig GI klachten

O: kans op transmissie van COVID-19 via faeco-orale route

Zoekstrategie: De LCI-richtlijn COVID-19 leverde geen onderzoeken op die onze onderzoeksvraag direct konden beantwoorden. Het COVID-19 dossier van de WHO vermeldt dat er tot op heden geen rapportage is van faeco-orale transmissie van Covid-19 maar dat 1 Chinees onderzoek wel rapporteert dat ze het virus konden kweken uit een faeces sample.⁵

Op 10-4-2020 doorzochten wij Pubmed met de volgende search:

```
("COVID-19"[Title/Abstract] OR "COVID-2019"[Title/Abstract] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "2019nCoV"[Title/Abstract] OR ("Wuhan"[Title/Abstract] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[Title/Abstract]) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT])))
```

```
AND ("Diarrhea"[Mesh:noexp] OR "Gastroenteritis"[Mesh] OR "Diarrhea*"[Title/Abstract] OR "Gastroenteritis"[Title/Abstract] OR "Vomiting"[Mesh:noexp] OR "Vomit*"[Title/Abstract] OR "feces"[MeSH Terms] OR "feces"[Title/Abstract] OR "fecal"[Title/Abstract]) AND
```

("transmission" [Subheading] OR "Disease Transmission, Infectious"[Mesh] OR "transmission"[Title/Abstract] OR "viral load"[MeSH Terms] OR ("viral"[Title/Abstract] AND "load"[Title/Abstract]) OR "viral load"[Title/Abstract])

Deze zoekstrategie leverde 30 hits op. Een vergelijkbare zoekstrategie met All fields leverde dezelfde resultaten op. De gevonden artikelen hebben wij in duplo gescreend op titel/abstract. Hiervan waren er 4 relevant. Bij het lezen van de full tekst viel er alsnog 1 onderzoek af omdat dit een preklinische modellingsstudie betrof. Zo hielden we 3 artikelen over om de onderzoeksvraag te beantwoorden: Cheung et al.⁶, Zhang et al.⁷ en Li et al.⁸.

Vervolgens hebben we onze search verbreed door de "O" (zoektermen voor "transmission") uit de PICO weg te laten. Dit leverde aanvullend 42 hits op. Bij title/abstract screening bleek 1 artikel relevant voor onze onderzoeksvraag: Wong et al.⁹.

Bij de kritische beoordeling van de geïnccludeerde artikelen hebben we gebruikt gemaakt van de Amstar-checklist¹⁰.

Resultaten: Het artikel van Cheung et al.⁶ betrof een systematische review plus meta-analyse en een cohortonderzoek met als onderzoeksdoel het samenvatten van bestaande data over gastro-intestinale manifestaties van SARS-CoV2 op basis van gepubliceerde data en op basis van eigen cohort van COVID-19 patiënten in Hong Kong. Met de systematische review werden 1427 unieke onderzoeken gevonden. Dit grote aantal unieke onderzoeken was het resultaat van een erg brede search met als zoekterm alleen "Sars-Cov-2" en synoniemen. Uiteindelijk werden er dan ook maar 69 onderzoeken geïnccludeerd (4243 patiënten). Het grootste onderzoek bevatte 1099 patiënten en er werden 12 case studies geïnccludeerd met maar 1 patiënt. Het merendeel van de onderzoeken kwam uit China. Het artikel van Zhang et al.⁷ is ook opgenomen in de systematische review van Cheung et al en beschrijven wij daarom niet apart. De artikelen van Li et al.⁸ en Wong et al.⁹ waren narratieve reviews over onder andere gastro-intestinale manifestaties van COVID-19 en de rol van faeco-orale transmissie.

Prevalentie van gastro-intestinale klachten bij COVID-19

Het cohortonderzoek van Cheung et al. betrof 59 Hongkongse patiënten met bewezen COVID-19. 15 van de 59 hadden gastro-intestinale klachten (25%). In de systematische review van Cheung et al was de gepoolde prevalentie van alle gastro-intestinale symptomen 17.6% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 12.3–24.5) heterogeniteit: $p < 0.001$; $I^2 = 91.5\%$). De prevalentie was beduidend lager in de Chinese onderzoeken versus de niet-Chinese onderzoeken: 16.1% (95% BI: 10.9–23.0) versus 33.4% (95% BI: 15.2–58.3).

Li et al. beschreef 10 onderzoeken (1602 patiënten) die de prevalentie van gastro-intestinale symptomen bij COVID-19 geven en komen op een prevalentie van 5,6% voor diarree en 4,5% voor misselijkheid/braken. Wong et al. beschrijft een prevalentie van diarree variërend tussen de 2.0% en 35.6%.

Aanwezigheid virus in faeces

Het cohort onderzoek van Cheung et al. beschrijft dat 9 van de 59 covid-19 patiënten viraal RNA in de ontlasting (15%) had, de gemiddelde viral load was 4.7 (range: 3.4–7.6) log₁₀ copies per mL (cpm). Ter vergelijking, de gemiddelde piek viral load in een keelwab is een factor 10 tot 100 hoger¹¹. De onderzoekers suggereren dat de patiënten met diarree een hogere viral load in de ontlasting hebben dan de patiënten zonder diarree. Echter, het blijft onduidelijk hoeveel patiënten diarree hadden en hoeveel geen diarree, het gaat om zeer kleine aantallen patiënten, en dit zegt nog niets over het besmettingsrisico. Cheung et al. vond verder 12 onderzoeken (138 patiënten) die keken naar viraal RNA in de ontlasting. Bijna de helft van deze patiënten had naast een positieve respiratoire PCR test

ook een positieve test uit de faeces. Deze patiënten werden vervolgd en 87 patiënten behielden een positieve PCR van faeces wanneer de respiratoire PCR alweer negatief was geworden (gepoolde prevalentie: 70.3%, 95% BI: 49.6–85). Li et al. en Wong et al. benoemen ook de bevinding dat RNA van het virus langer in de ontlasting en in anale swabs aantoonbaar blijft dan in respiratoire testen.

Transmissierisico

Geen van de geïncludeerde artikelen heeft direct onderzocht of faeco-orale transmissie van Sars-CoV-2 kan plaatsvinden. Li et al. concludeert dat nog niet direct is aangetoond dat COVID-19 via de faeco-orale route verspreid kan worden.

Kritische beschouwing: De reviews van Li et al. en Wong et al. hebben beperkte bewijskracht omdat ze niet systematisch zijn en geen datasynthese hebben verricht. De systematische review van Cheung et al is bij beschouwing middels de Amstar-checklist een 'Critically low quality review'. Op vrijwel alle domeinen is de methodologie summier. De studiesselectie is niet volledig in duplo gedaan, redenen van exclusie worden niet genoemd, de kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken wordt niet beoordeeld en dus ook niet meegenomen bij de interpretatie van de resultaten, bij de meta-analyses is er sprake van een hoge heterogeniteit maar er wordt niet geprobeerd deze te verklaren en publicatie bias wordt niet onderzocht. Toch hebben we besloten het artikel wel op te nemen in deze PICO, omdat het tot nu toe het enige systematische overzicht is van gastro-intestinale manifestaties van SARS-CoV-2. Daarnaast hebben de onderzoekers in dit artikel veel Chinese onderzoeken geïncludeerd, waarvan een deel in de Chinese taal is gepubliceerd. Door dit artikel te includeren, includeren we dus ook artikelen die we normaal hadden moeten excluseren door de taal en worden ze op deze manier toch in de "body of evidence" meegenomen.

Conclusie: Virus-RNA van COVID-19 is gevonden in faeces samples en anale swabs. Het virus RNA kan nog in faeces of anale samples aangetoond worden terwijl dit oraal/respiratoir niet meer aantoonbaar is. Over de overdraagbaarheid van mensen met diarree en COVID-19 valt met de huidige studies nog weinig te concluderen. Er zijn nog geen epidemiologische onderzoeken verschenen waaruit faeco-orale transmissie van Sars-Cov-2 blijkt. De cohortstudie van Cheung et al. lijkt te suggereren dat mensen met diarree een hogere viral load hebben in de ontlasting, maar is gebaseerd op een zeer klein patiëntenaantal.

Deze onderzoeken zijn relatief aan het begin van de COVID-19 pandemie gepubliceerd, toen er nog weinig oog was voor gastro-intestinale symptomen en faeco-orale transmissie. Hierdoor kan er sprake zijn van onderrapportage.

Betekenis: Met de huidige beschikbare onderzoeken kunnen wij onze onderzoeksvraag niet beantwoorden en dus geen uitspraak doen over hoe groot de transmissiekans is van COVID-19 via de faeco-orale route.

Literatuur

1. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/sars> [accessed 21-4-2020 2020].
2. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19> [accessed 17-4-2020 2020].
3. <https://www.rivm.nl/nieuws/nieuwe-coronavirus-aangetroffen-in-rioolwater> [accessed 17-4-2020 2020].
4. Yu ITS, Li Y, Wong TW, et al. Evidence of Airborne Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome Virus. *New England Journal of Medicine* 2004;350(17):1731-39. doi: 10.1056/NEJMoa032867
5. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> [accessed 17-4-2020 2020].

6. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020 doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065 [published Online First: 2020/04/07]
7. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections* 2020;9(1):386-89. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071 [published Online First: 2020/02/18]
8. Li LY, Wu W, Chen S, et al. Digestive system involvement of novel coronavirus infection: prevention and control infection from a gastroenterology perspective. *Journal of Digestive Diseases*;n/a(n/a) doi: 10.1111/1751-2980.12862
9. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2020;35(5):744-48. doi: 10.1111/jgh.15047 [published Online First: 2020/03/28]
10. https://amstar.ca/mascripts/Calc_Checklist.php [accessed 17-4-2020 2020].
11. Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(4):411-12. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4