

## De gevolgen van de coronapandemie op de fysieke en geestelijke gezondheid: Een systematische review en literatuurdatabank met een focus op kwetsbare groepen

### ***Doelstelling en Onderzoeksvragen***

Om een grote databank op te bouwen die verschillende aspecten en thema's dekt over de psychosociale en fysieke impact van de coronauitbraak. Dit is met het oog op toekomstige kennissynthesen op basis van duidelijke en replicerbare methoden: Dezelfde databank zou dan regelmatig bijgewerkt kunnen worden om dezelfde onderzoeksvragen te testen in het kader van een update.

De volgende onderzoeksvragen worden beantwoord:

- Wat is de mogelijke impact van de corona-uitbraak en bijbehorende maatregelen op de mentale en lichamelijke gezondheid, op basis van de beschikbare (inter)nationale literatuur en hoe sterk is de huidige wetenschappelijke evidentie?
- Verschilt deze impact voor verschillende populatiegroepen (incl. coronapatiënten, ouderen, jongeren, vrouwen, mannen, specifieke beroepsgroepen, mensen met bepaalde (co)morbiditeiten)
- Zijn er specifieke risico- (bijv. eenzaamheid, lager socioeconomische status) of beschermende factoren te onderscheiden?

### **Plan van aanpak**

#### ***Selectiecriteria***

De volgende in- en exclusiecriteria worden a-priori gesteld voor de identificatie/selectie van relevante studies:

- 1) Gepubliceerd (of geaccepteerd) in peer-review\*\* tijdschriften tussen december 2019 t/m 2021, gebaseerd op originele resultaten van wetenschappelijk onderzoek;
- 2) Epidemiologische studies van observationeel ontwerp (bijvoorbeeld: cohort/longitudinaal, cross-sectioneel, case-control);
- 3) Focus op de context van de coronaepidemie, inclusief de impact van beleid en preventieve maatregelen (bijv. quarantaine en avondklok);
- 4) Afhankelijke variabelen zijn specifieke (zelfgerapporteerde of klinisch vastgestelde) gezondheidsproblemen en -aandoeningen, gezondheidsstatusscores, gemeten tijdens of in de nasleep van de huidige covid19-pandemie. Metingen van welzijn en kwaliteit-van-leven en ook uitkomsten zoals isolatiegevoelens, attitudes/percepties en eenzaamheid worden meegenomen.
- 5) Studies over de pathogenese en virologische mechanismen van infectieoverdracht van SARS-CoV-2 worden niet geïnccludeerd.
- 6) Studies met dieren worden niet meegenomen;
- 7) Er wordt in principe geen beperking ingesteld voor de publicatietaal; Een groot deel van de literatuur betreft studies uit China waar de context van de uitbraak erg anders is in vergelijking met Europese landen. Verder worden veel Chinese studies gepubliceerd in eigen taal. Sommigen includeren ook een Engelse samenvatting van de bevindingen. In een latere fase wordt er bepaald of die studies geïnccludeerd worden.

- 8) Er wordt geen beperking ingesteld voor de onderzochte populatie qua demografische kenmerken of gezondheidsstatus. Studies zowel op de algemene bevolking als corona- (of andere) patiënten en hun nabestaanden en ook op medisch personeel worden wel meegenomen.
- 9) Gezien de brede en uitvoerige zoekstrategie zullen we ook in staat zijn om studies over de indirecte gevolgen van de uitbraak te identificeren, inclusief de mogelijke “beschermende” effecten (lagere griepprevalentie, milieuvervuiling).

Studies van andere ontwerpen (bijv. experimenteel) en zonder de inclusie van duidelijke (gezondheids)uitkomsten worden geëxcludeerd. Hetzelfde geldt voor editorials, anekdotische beschrijvingen en grijze literatuur\*\*. Wij zullen bovenstaande soorten artikelen echter in alle gevallen inventariseren in de vorm van een referentielijst binnen de database. Dit is wel haalbaar tijdens de eerste fase van de screening (zie sectie over “Procedure”).

De zoekstrategie wordt gebaseerd op een uitgebreid literatuuronderzoek in de grootste databases (zie onderstaande sectie). De primaire literatuurstrategie wordt gericht op studies die sinds 1 januari 2020 zijn gepubliceerd. De gedetailleerde methodologie van de review wordt ook voor- geregistreerd en openbaar gepubliceerd in de vorm van een protocol op het PROSPERO platform (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

*\*Nederlandse rapporten worden wel meegenomen, als uitzondering.*

### **Primaire zoektocht**

Als eerste stap maken we een inventarisatie van belangrijke publicaties op dit thema, op basis van een pilot-zoektocht. Ten tweede ontwikkelen we ons literatuuronderzoekstrategieënprotocol op basis van relevante zoektermen uit de geïdentificeerde artikelen en uitwisseling van feedback binnen het projectteam. De zoekstrategie zal gebaseerd worden op een uitgebreid literatuuronderzoek in de volgende hoofddatabases:

- *Pubmed incl. alle records van Medline (US National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, MD)*
- *Web of Science (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA)*
- *PsycINFO (American Psychological Association, Washington, DC)*
- *Embase (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands)*

### **Additionele databronnen**

*We zullen ook een additionele zoektocht uitvoeren in de volgende relevante online databases:*

- World Health Organization database:  
<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>
- CDC Library:  
<https://www.cdc.gov/library/researchguides/2019novelcoronavirus/databasesjournals.html>  
LitCOVID database  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>

Verder zullen we in de referentiesectie van recente ( $\pm 3$  maanden) publicaties (systematische reviews) nagaan of potentieel relevante studies met onze zoekcriteria niet werden gevonden en die alsnog includeren.

### **Zoektermen**

Een combinatie van een breed scala aan relevante zoektermen zal worden gebruikt om de zoekstrategie te vormen (zie Tabel 1). De strategie wordt breed aangevlogen en richt zich op een combinatie van categorieën en termen. Voordat de definitieve strategie en zoektermselectie ontwikkeld gaat worden, zal een Pilot search op Pubmed/Medline uitgevoerd worden, waar het aantal/de toepasselijkheid van diverse zoektermen getest wordt – op basis daarvan kan het team beoordelen of de strategie/zoektermen verder verwerkt zullen worden. De gedetailleerde zoektocht per hoofddatabase zal in een digitale bijlage gepresenteerd worden.

**Tabel 1.** Voorbeeld van mogelijke zoektermen per onderzocht aspect.

<b>Context</b>	Covid-19, Covid, Covid19, Coronavirus, Corona virus, SARS-CoV-2, SARS-CoV
<b>Uitkomsten</b>	Anger, Lifestyle, Coping, Disability, Annoyance, Frustration, Burnout, Poverty, Lack of support, Stress*, Behavior, Quality of life, QoL, Neurological, Loneliness, Care utiliz(s)ation, help-seeking, Social, Mood, Personality, Medication use, Use of medication, Medication consumption, Medicine use, Sleep*, Insomnia, Suicid*, Insecurity, Isolation, Quarantine, Divorce, Societal, Emotion*, Vulnerab*, Symptom*, Physical symptom*, Somatic symptom*, Well-being, Subjective symptom*, Self-reported symptom*, Psychiatric, Non-specific symptom*, Somatoform, Mental, Distress, Somatization, Psychosomatic, Psychological, Psychogenic, Psychosocial, Psycho-social, Medically unexplained, Functional somatic, Symptom attribution, Attribution of symptoms, Hypochondri*, Anxiety, Depress*, Fear, Phobia, Illness anxiety, Somatic symptom disorder
<b>Methodologie</b>	Observational, Cohort, Longitudinal, Cross-sectional, Prospective, Retrospective, Case-control, population-based, epidemiological
<b>Publicatiedatum</b>	vanaf 1 januari 2020 -

### **Procedure**

De literatuurdatabase zal verschillende thema's/onderwerpen dekken, met als doel dat een aantal review-artikelen geproduceerd worden per onderwerp (de lijst met thema's is in ontwikkeling). Tijdens de eerste fase van de screening zal de hoofdonderzoeker de dubbele records uit de pool van geïdentificeerde studies uitsluiten en samen met de andere leden van het projectteam onafhankelijk van elkaar eerst de titels van de geïdentificeerde studies screenen (behoefte qua capaciteit/aantal onderzoekers per thema wordt besproken en geregeld, afhankelijk van het aantal studies en complexiteit van de bepaalde thema's). Dit wordt gedaan door het gebruik van het selectieprotocol (gevormd op basis van de eerdergenoemde bredere inclusie- en exclusiecriteria). Met behulp van een gespecialiseerd programma ("Rayyan", Ouzzani et al., 2016) worden de "inclusiestatus" (relevant/niet relevant/"twijfelachtig") van elke gescreende studie en waar mogelijk al het thema van elke potentieel relevante studie en ook opmerkingen/bijzonderheden gedocumenteerd tijdens de screening. Studies die duidelijk niet voldoen aan de inclusiecriteria in deze fase van het screeningproces zullen worden uitgesloten.

In de tweede screeningsfase worden de abstracts van de studies gescreend die gemarkeerd zijn als “relevant” of “twijfelachtig”. Ook in deze fase worden waar mogelijk het thema van elke potentieel relevante studie en ook opmerkingen/bijzonderheden gedocumenteerd. Studies die duidelijk niet voldoen aan de inclusiecriteria in deze fase van het screeningproces zullen worden uitgesloten. Mogelijk in aanmerking komende studies ondergaan volledige tekstbeoordeling (derde screeningsfase) waar er besloten wordt welke studies definitief relevant/geïncludeerd zijn. Om haalbaarheids- en tijdcapaciteitsredenen zullen niet dezelfde studies worden gescreend door alle reviewers. Om hiermee om te gaan en de betrouwbaarheid van de studiekeuze te testen en versterken, wordt een representatief deel ( $\pm 30\%$ ) van de potentieel relevante studies (voor elke thema apart) onafhankelijk beoordeeld door steeds twee (of meer) onderzoekers. Raters zullen niet blind zijn voor details van de studies, maar wel voor elkaars beoordeling. Inter-rater betrouwbaarheid zal worden geëvalueerd op basis van Cohen's kappa voor binaire beoordelingen (Landis & Koch, 1977; Mandrekar, 2011). Verder, in het geval van onzekerheden qua inclusie/exclusie, worden alle gescreende studies die in de tweede fase als “twijfelachtig” zijn beoordeeld, in een aparte submap gezet in de database en worden opnieuw onafhankelijk beoordeeld door alle betrokken reviewers. Verdere discrepanties tijdens de screening/studieselectie worden opgelost door discussie en consensus tussen de projectteamleden.

We zullen het selectieproces in voldoende detail documenteren om een PRISMA-stroomdiagram te maken (Moher 2009). Voor de extractie van gegevens zullen we een gegevensverzamelingsformulier gebruiken, dat getest zal worden op een selectie ( $n=\pm 10$ ) definitief geïncludeerde studies. Nadat er overeenstemming is bereikt over het formulier, zullen twee onderzoekers de gegevens extraheren, coderen en importeren in Tabellen. Een derde onderzoeker zal de nauwkeurigheid van de extractie controleren door de gegevens in de systematische review te vergelijken met de gegevens in de gepubliceerde artikelen.

Verschillen in inzicht/waardering worden opgelost door overleg tussen de onderzoekers. De volgende kenmerken zullen in principe geëxtraheerd en gecodeerd worden voor elke studie:

- *Publicatiereferentie & publicatiejaar*
- *Studieontwerp*
- *Land waar de steekproef getrokken was*
- *Aantal en sociodemografische kenmerken van de deelnemers/steekproef*
- *Type populatiegroep (bijv. algemene bevolking, medisch personeel, coronapatiënten)*
- *Type en evaluatie gezondheidsuitkomsten*
- *Moment waarop de afhankelijke variabele gemeten was (eerste of tweede coronagolf)*  
*Rekening houdend met de heterogeniteit tussen landen m.b.t de tijd van de eerste en tweede golf, wordt er verder binnen het team een definitie besproken en bepaald)*
- *Beschrijving hoofdbevindingen*
- *Studiekwaliteit*

Alle geïncludeerde studies worden geïnventariseerd en ingedeeld per populatiegroep (zie Tabel 1, pagina 6), gebaseerd op:

*Kraaij-Dirkzwager, M.M., Tromp, M.Y. and van der Torn, P., 2020. COVID-19: over welke mensen maken we ons extra zorgen?. TSG-Tijdschrift voor gezondheidswetenschappen, pp.1-6.*

### **Beoordeling van studiekwaliteit/risico van bias**

Sinds de eerste fases van de coronacrisis is er een enorm aantal studies gepubliceerd, binnen een ontzettend korte periode. Dat kan vaak een grote impact hebben op de kwaliteit van het onderzoek. Het beoordelen van de studiekwaliteit zorgt ervoor dat de geïncludeerde studies methodologisch degelijk zijn.

De kwaliteit van elk van de opgenomen studies zal onafhankelijk worden beoordeeld door ten minste twee onderzoekers met behulp van de instrumenten voorzien door de instrumenten van de National Institutes of Health (NIH, US) (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>) die gericht zijn op observationeel onderzoek.

Inter-rater betrouwbaarheid zal weer worden geëvalueerd m.b.t. de beoordelingen van de onderzoekers. Ook rekeninghoudend met de evaluatie van studiekwaliteit, zullen de geëxtraheerde data/evidentie hiërarchisch georganiseerd/beoordeeld worden op basis van evidentiesterkte: 1) cohort/longitudinale studies, 2) case-control, 3) cross-sectioneel, in lijn met de "Quality Rating Scheme for Studies and Other evidence" (Robinson et al., 2008).

### ***Kwantitatieve synthese van de evidentie (meta-analyse)***

De opgenomen studies (per thema/onderwerp) zullen ook gescreend worden op geschiktheid voor meta-analyse. Er zijn specifieke en strenge voorwaarden voor de uitvoering van een meta-analyse, zoals vergelijkbaarheid van studieontwerp, populatie, uitkomsten en metingmethoden. Bovendien moeten de effect sizes van de gerapporteerde associaties beschikbaar zijn in de artikelen, of op zijn minst afleidbaar. Dus alleen vergelijkbare studies qua ontwerp, populatiegroep en (operationalisatie van) de afhankelijke (gezondheidsuitkomsten) variabelen.

Op basis van de type beschikbare data zullen de bijbehorende effects sizes (ES) gegenereerd worden (bijv. "standardized mean differences" voor continue uitkomsten of odds ratios voor binair). Rekeninghoudend met de mogelijke heterogeniteit tussen de opgenomen studies, zullen in principe DerSimonian-Laird random effects meta-analyses (DerSimonian en Laird, 1986) worden uitgevoerd. Om statistische heterogeniteit te evalueren, zal de  $I^2$ -maat worden gebruikt die de procentuele variatie tussen studies beschrijft als gevolg van heterogeniteit in plaats van toeval (Higgins et al., 2003). De kans op publicatiebias zal worden beoordeeld met behulp van de Egger test (Egger et al., 1997).

Waar mogelijk zullen we ook gevoeligheidsanalyses uitvoeren om de robuustheid van de resultaten te beoordelen, op basis van minder en/of meer restrictieve inclusiecriteria. Er zullen ook moderator- en gestratificeerde analyses worden uitgevoerd om te bepalen of de ES voor de onderzochte uitkomsten variëren als functie van studie- en/of steekproefkenmerken.

### **Randvoorwaarden**

- De openbare registratie en online-publicatie van een reviewprotocol bijdraagt aan het bevorderen van methodologische transparantie, replicerbaarheid en disseminatie van het onderzoek.
- Om met de potentieel grote hoeveelheid gescreende studies om te gaan en knelpunten m.b.t. inclusie- en exclusiecriteria op te lossen, zal het onderzoeksteam regelmatig overleggen om de vooruitgang te bespreken en feedback en input uit te wisselen. Verder zijn alle betrokkenen gemakkelijk bereikbaar en bereid om elkaar te ondersteunen als er een probleem is dat direct opgelost moet worden.
- Het komt vaak voor dat belangrijke informatie onduidelijk is in een bepaald artikel, zoals methodologische aspecten (bijv. effect sizes van associaties/effecten, steekproefgrootte, mogelijke overlap met andere publicaties die gebaseerd zijn op dezelfde data/patiënten). Dat is een obstakel, vooral voor de inclusie van een bepaalde studie in de meta-analyse en vaak ook een erg tijdrovende procedure. Als de opgevraagde (missende) data/informatie niet verkregen kan worden voor een bepaalde studie (na 3 weken na eerste contact met auteurs en 2 reminders) dan wordt die studie geëxcludeerd van de review.
- Onze onderzoekstrategie en de protocollen worden ontwikkeld met als doelstelling om de kans zo klein mogelijk te houden dat we iets missen door te zorgen voor een hoge "sensitiviteit" van

de onderzoekstrategie. Daarom zullen we een nogal uitgebreide onderzoekstrategie uitvoeren op basis van multi-pele domeinen en zoektermen tegelijkertijd.

**Tabel 1** Overzicht van extra kwetsbare groepen voor bepaalde negatieve neveneffecten van COVID-maatregelen

Risicogroepen	Negatieve neveneffecten van COVID-maatregelen
Alleenstaanden (onder wie jongeren, ouderen en chronisch zieken)	Minder sociale contacten → versombering, vereenzaming, minder regie over het eigen leven
Asielzoekers/statushouders	Verlies van regie, minder toekomstperspectief en inactiviteit → versombering; minder participatie in de samenleving
Bewoners van instellingen voor langdurige zorg	Bezoekbeperkingen en minder (geen) dagbesteding → minder informele zorg, versombering, vereenzaming
Dak- en thuislozen	Meer onzekerheid en minder ondersteuning bij per definitie verhoogde kwetsbaarheden door onder andere leefomstandigheden
Ex-gedetineerden	Beperkingen van de participatiemogelijkheden → minder re-integratie/meer terugval
Flexwerkers, zzp'ers, kleine zelfstandigen, werkgevers/werknemers in kwetsbare sectoren, zoals de cultuur-, sport- en horecasector	Financiële gevolgen → armoede, toekomstperspectief werkloosheid, positie op de woningmarkt
Kinderen op de basisschool	(Onveilige) thuissituatie en inactiviteit → fysieke en mentale gezondheidseffecten Thuisonderwijs → leer- en ontwikkelingsachterstand
Kinderen op de middelbare school	Beperkingen onderwijs (inclusief stages), minder sociale contacten en minder regie over het leven → leer- en ontwikkelingsachterstanden (Onveilige) thuissituatie en inactiviteit → fysieke en mentale gezondheidseffecten
Leerkrachten	Hoge werkdruk en minder werkvreugde → versombering, angst/zorg, frustratie
Mantelzorgers (zie ook vrijwilligers)	Wegvallen van de reguliere zorg en dagbesteding → angst om dierbaren, hoge werkdruk, relatie met zorgvrager onder druk door toegenomen afhankelijkheid, minder zingeving/voldoening
Mensen met een fysieke en/of mentale (chronische) aandoening	Verskillende COVID-maatregelen → verschillende effecten op de fysieke en mentale gezondheid, het dagelijks leven, de bewegingsvrijheid, sociale contacten, het steunnetwerk, participatie en de toegang tot zorg
Mensen met een fysieke, zintuigelijke, verstandelijke en/ of meervoudige beperking	Verandering in (mantel)zorg, steunstructuren en dagbesteding, afhankelijk van woonomstandigheid → angst, onzekerheid, versombering, vereenzaming, minder participatie in en toegang tot de zorg
Naasten van overledenen	Beperkte aanwezigheid bij afscheid en sterven → verstoorde rouwverwerking/traumatisch verlies
Naasten van bewoners van instellingen voor langdurige zorg	Bezoekbeperking → zorgen en angst vanwege de fysieke en mentale gezondheid van de bewoner
Ouderen	Minder sociaal contact en inactiviteit → versombering, vereenzaming, fysieke en mentale achteruitgang, minder participatie in en toegang tot de zorg
Ouders met jonge (schoolgaande) kinderen	Combinatie van thuiswerken en thuisonderwijs (en soms toegenomen mantelzorg) → druk op thuissituatie, hoge werk- en zorgbelasting
Studenten	Minder sociale contacten en minder regie over het leven → vereenzaming, versombering Minder onderwijs, stagemogelijkheden en (bij)banen → studievertraging, beperkte ontplooiingsmogelijkheden; financiële gevolgen en minder toekomstperspectief
Vrijwilligers	Minder activiteiten en minder dagbesteding → minder voldoening/zingeving, versombering en vereenzaming
Zorgverleners	Hoge werkdruk en andere (benarde) omstandigheden → overbelasting, versombering en <i>moral injury</i>