

Samenvatting

Hoofdstuk 1 leidt het onderwerp van dit proefschrift in, te weten het bestuderen van de Gezondheidsgerelateerde Kwaliteit van Leven bij kinderen van 0 tot 12. Doordat het aantal medische successen toenam, ontstond er behoefte aan een uitkomstmaat die de verschillende manieren waarop kinderen kunnen reageren op bepaalde fysieke problemen tot uitdrukking brengt. Al houdt de individuele kinderarts wel rekening met de verschillen tussen kinderen, een systematisch en kwantificeerbare uitkomstmaat ontbrak. Daar is in voorzien door de introductie van het construct Gezondheidsgerelateerde Kwaliteit van Leven (GGKvL), ook wel genoemd Kwaliteit van Leven (KvL). Omdat een algemeen geaccepteerde definitie of theoretisch raamwerk ontbreekt, definiëren wij GGKvL als: de door de persoon waargenomen problemen in diens gezondheidstoestand, gecombineerd met de affectieve reactie op dergelijke problemen. Dat wat een persoon zelf waarneemt als diens gezondheid noemen we de Gezondheidstoestand (GT). De 'gezondheids' component in GGKvL bestaat uit het fysiek, psychologisch en sociaal functioneren. Tevens onderschrijven we dat GGKvL multi-factoreel is (fysiek, psychologisch en sociaal welzijn), door de patiënt zelf moet worden verschaft, subjectief is en veranderlijk over de tijd. In dit proefschrift werd de bruikbaarheid van deze definitie onderzocht.

Hoofdstuk 2 tot en met 6 beschrijven hoe GGKvL bij kinderen moet worden gedefinieerd en gemeten. In **Hoofdstuk 2** wordt de ontwikkeling van de 56-vragen bevattende TNO-AZL Child Quality Of Life (TACQOL) vragenlijst gepresenteerd. De vragenlijst is ontwikkeld om tegemoet te komen aan de behoefte naar een betrouwbaar en valide instrument voor het meten van GGKvL bij kinderen. GGKvL werd gedefinieerd als GT in zeven schalen plus de emotionele reactie op problemen in GT. De TACQOL geeft expliciet de mogelijkheid aan respondenten om onderscheid te maken tussen hun functioneren en hoe ze zich daarbij voelen. Een aselechte steekproef van 1789 ouders van 6 t/m 11 jarigen en 1159 kinderen van 8 t/m 11 jaar zelf, vulden de TACQOL in. Multipele correspondentie analyses tonen aan dat de antwoordcategorieën ordinaal zijn, en dat de TACQOL schalen als metrisch kunnen worden beschouwd. Cronbach's alpha varieerde van 0,65 t/m 0,84. Slechts 57% van de gerapporteerde GT problemen gingen samen met negatieve emoties, daarmee onze definitie van GGKvL ondersteunend. Intraclass correlatie coëfficiënten tussen ouder en kind versie

Samenvatting

varieerden van 0,44 t/m 0,61. Pearson correlatie coëfficiënten tussen de TACQOL en de Nederlandse versie van een Duits GGKvL instrument (KINDL) varieerden van 0,24 t/m 0,60. Uni-variate variantie analyses lieten zien dat kinderen met chronische ziektes en kinderen onder medische behandeling lagere TACQOL scores hadden dan gezonde kinderen. Het onderzoek laat zien dat met de TACQOL de GGKvL van kinderen kan worden gemeten op betrouwbare en valide wijze. Bovendien leverde het onderzoek een grote norm groep op voor kinderen van 6 t/m 11 jaar.

In Hoofdstuk 3 en 4 is de relatie bestudeerd tussen kinder- en ouder rapportage aangaande de GGKvL van het kind. **Hoofdstuk 3** evalueert de overeenstemming tussen kinder- en ouder rapportage in een representatieve steekproef van 1105 Nederlandse kinderen (leeftijd 8 t/m 11). Zowel de kinderen als hun ouders vulden de TACQOL in. De Pearson correlaties tussen kind en ouder rapportage lagen tussen de 0,44 en 0,61 ($p < 0,001$) en de intraclass correlations tussen de 0,39 en 0,62. Gemiddeld genomen rapporteerden de kinderen een significant lagere GGKvL dan ouders op de schalen: fysieke klachten, motorisch functioneren, zelfredzaamheid, cognitief functioneren en positieve emoties (gepaarde t-toets: $p < 0,05$). Op alle schalen was de overeenstemming gerelateerd aan de hoogte van de GGKvL scores en bij sommige schalen tevens aan enkele achtergrond variabelen (sekse, leeftijd, tijdelijke ziektes, arts bezoek). Volgens Multitrait-Multimethod analyses zijn de GGKvL evaluaties van zowel kind als ouder valide. Het is daarom aan te bevelen om zo mogelijk beide evaluaties te gebruiken.

Hoofdstuk 4 bestudeert de overeenstemming tussen kinder- en ouder rapportage aangaande de GGKvL van kinderen, in een steekproef van 416 Nederlandse kinderen met een chronische ziekte (leeftijd 8 t/m 15). Zowel de kinderen als hun ouders vulden de TACQOL in. De correlaties tussen kind en ouder rapportage varieerden van -0,10 t/m 0,99 tussen de verschillende chronische condities. Kinderen rapporteerden een lagere GGKvL op de schalen: fysieke klachten, motorisch functioneren en positieve emoties. Ouders rapporteerden een lagere GGKvL op de sociaal functioneren en negatieve emotie schalen. Op alle schalen was de overeenstemming gerelateerd aan de soort chronische ziekte. Kind en ouder verschaffen ieder andere informatie over GGKvL. Door kennis te nemen van beide evaluaties kan de zorg voor kinderen met een chronische ziekte en hun ouders verbeterd worden.

Hoofdstuk 5 beschrijft de ontwikkeling van de 46-vragen bevattende TNO-AZL Pre-school Quality Of Life (TAPQOL) vragenlijst. GGKvL is hier gedefinieerd als GT in 13 schalen plus de emotionele reactie op problemen in GT. De TAPQOL dient te worden ingevuld door de ouders. Een steekproef van 121 ouders van prematuur geboren kinderen en 362 ouders van kinderen in de open populatie vulden de TAPQOL in. Op basis van Cronbach's alpha, itemrest correlaties en factor analyses zijn de TAPQOL schalen geconstrueerd, daarbij gebruik makend van de data van de prematuren groep. De psychometrische prestaties van deze schalen werden geëvalueerd met zowel de premature groep als de open populatie groep. Cronbach's alpha varieerde van 0,66 t/m 0,88 bij de prematuren groep en van 0,26 t/m 0,85 voor de open populatie groep. De uni-dimensionaliteit van de afzonderlijke schalen werd in beide groepen bevestigd door de principale component analyse. De Pearson correlaties tussen de schalen waren laag. De T-toetsen tonen dat zeer prematuren en kinderen met chronische ziektes lagere scores hadden (dus slechtere GGKvL) op de TAPQOL schalen dan gezonde kinderen. Dit onderzoek heeft laten zien dat de TAPQOL een goed instrument is voor het meten van GGKvL bij peuters en kleuters. Desalniettemin is er meer onderzoek nodig waarbij de psychometrische prestaties van de TAPQOL ook in andere klinische groepen worden geëvalueerd.

In **Hoofdstuk 6** is de relatie tussen vroeggeboorte en GGKvL onderzocht bij kinderen van 1 t/m 4 jaar. Van de onderzoeksgroepen uit Hoofdstuk 5 zijn drie groepen geselecteerd volgens zwangerschapsduur: < 32 weken (n=65), 32-37 weken (n=41), 37 weken (n=54) en ook een referentie groep uit de open populatie (n=50). Hoofdinstrument is de TAPQOL, die zowel GGKvL als GT scores verschaft en werd ingevuld door de ouders. Ter aanvulling werden enkele andere uitkomstmaten verkregen van ouders of neonatologen. Kinderen geboren op < 32 weken hadden een significant lagere GGKvL dan de referentie groep voor de schalen longen, maag, eetproblemen, motorisch functioneren, communicatie en angst. We vonden verschillen tussen de neonatoloog en de ouder in hun waarneming van de situatie van het kind, wat klinische consequenties kan hebben. Ouders van zeer prematuur geboren kinderen vermeldten veel motoriek problemen (=GT), maar beschouwden de emotionele impact (=GGKvL) als minder dan zou worden verwacht op grond van het aantal problemen. De beoordeling van de neonatoloog relateerde aan GT maar niet aan GGKvL. Dit betekent dat ouders motoriek problemen als minder emotioneel belastend zagen dan de neonatologen.

Samenvatting

Daar tegenover staat dat ouders problemen gerelateerd aan longen, maag en slaap als meer emotioneel belastend zagen dan de neonatologen. Er kan worden geconcludeerd dat neonatale intensive-care na de geboorte gevolgen heeft voor alle kinderen, maar vooral voor kinderen geboren na een zwangerschap van minder dan 32 weken.

Hoofdstuk 7 t/m 10 behandelt GGKvL in een longitudinaal perspectief. **Hoofdstuk 7** exploreert de veranderlijkheid van KvL door de tijd bij kinderen tussen de 0 en 12 jaar. Dit is gedaan middels een systematisch overzicht van oorspronkelijke onderzoeken, met minstens twee KvL metingen, gepubliceerd in de periode 1966-1998. De publicaties werden geïdentificeerd uit medische en psychologische computerbronnen middels een gecomputeriseerde zoekstrategie, gevolgd door handmatige selectie. Tweeëndertig publicaties werden geselecteerd en bediscussieerd aan de hand van hun algemene karakteristieken, KvL meting, longitudinale KvL onderzoeksopzet en de ideeën over waardoor KvL veranderd wordt. Het bleek dat slechts twee publicaties tegemoet kwamen aan zowel alle voorwaarden voor een KvL meting (multi-factorieel, door de patiënt zelf verschaft, subjectief) als aan de voorwaarden voor een longitudinale studie (duidelijke beschrijving van afname periode, referentie periode, steekproef-grootte aan het einde van de studie, longitudinale statistische methoden). De benadering van verandering in KvL ten grondslag aan de 32 publicaties kan worden beschreven als: stabiele fysieke gezondheid geeft stabiele KvL, en veranderingen in fysieke gezondheid verandert de KvL. Er werd zelden rekenschap gegeven van het feit dat psychologische, sociale en situationele variabelen ook de KvL kunnen veranderen. Er is behoefte aan meer onderzoeken die zowel voldoen aan de voorwaarden voor KvL metingen als aan die voor longitudinale metingen. In de toekomst is discussie nodig over wat precies KvL veranderd, omdat dit de planning van metingen beïnvloed en een leidraad is bij het interpreteren van veranderingen.

Hoofdstuk 8 en 9 bestuderen beide een steekproef bestaande uit 688 kinderen, te vroeg geboren in 1983 met een zwangerschapsleeftijd van minder dan 32 weken en/of een geboortegewicht van minder dan 1500 gram. Waar Hoofdstuk 8 de nadruk legt op de methodologie, benadrukt Hoofdstuk 9 de pediatrische details.

Hoofdstuk 8 presenteert een strategie voor het analyseren van longitudinale KvL-data, lijdend aan het gebruik van verschillende

Samenvatting

meetinstrumenten gedurende de tijd. De strategie is toegepast bij een longitudinale data set van een cohort te vroeg geboren kinderen. GT-data, verschillend gedefinieerd op 5, 9, en 10 jaar, is geprepareerd voor longitudinale analyses met behulp van kwalitatieve en kwantitatieve item selectie. Expertoordelen sorteerden de variabelen volgens fysieke, psychologische en sociale GT domeinen. Principale component analyse (PCA) is gebruikt voor het aan elkaar paren van data afkomstig van de verschillende meetmomenten. Longitudinale PCA's zijn uitgevoerd met de gepaarde GT-data. Er is bestudeerd wat de invloed was van achtergrond variabelen als sekse en geboortegewicht op GT veranderingen. Deze strategie voor het reconstrueren en combineren van een onvolkomen dataset verschaft waardevolle informatie over de ontwikkeling van GT bij te vroeg geboren kinderen.

Hoofdstuk 9 beschrijft het lange termijn effect van de complicaties die een vroeggeboorte vergezellen. De GT van een cohort van te vroeg geboren is bestudeerd op 5 en 10 jarige leeftijd, teneinde de impact van vroeggeboorte op GT ontwikkeling te bepalen. Prospectief verzamelde GT-variabelen, verkregen van de ouders, zijn geanalyseerd in een longitudinaal perspectief, daarbij gebruik makend van principale component analyses. Eenderde van de studiegroep had geringe tot ernstige GT problemen op beide gemeten leeftijden. Eenderde had problemen tijdens slechts een van de metingen. De rest van de groep had geen GT problemen op beide leeftijden. De analyses groepeerden de GT-variabelen in drie combinaties: Problemen in basaal functioneren, zoals mobiliteit en spraak, namen af met de leeftijd. Negatieve stemmingen namen substantieel toe, en concentratie problemen namen licht toe. Het meeste risico (op GT-probleem) liepen te vroeg geboren kinderen met handicaps, jongens en kinderen die te klein voor de zwangerschapsduur waren. Concluderend, volgens de ouders had eenderde van het cohort geen GT problemen op beide leeftijden. Het patroon van GT problemen bij de te vroeg geboren kinderen veranderde tussen 5 en 10 jaar.

In **Hoofdstuk 10** zijn de veranderingen in GGKvL en zelfwaardering bestudeerd bij kinderen met een Idiopathische Kleine Gestalte (IKS) participierend in een prospectief gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek naar het effect van Groei Hormoon (GH) behandeling. De steekproef bestond uit veertig prepubertale kinderen (leeftijd 4 t/m 10 jaar bij aanvang) met IKS (lengte < -2SDS). De kinderen werden aselekt toegewezen aan een behandel of controle groep. GGKvL

Samenvatting

en zelfwaardering werden drie keer gemeten: kort na de randomisering (T1), een jaar (T2) en twee jaar later (T3). Kinderen met IKS, hun ouders en de kinderarts vulden de vragenlijsten in. Op T1 bleken kinderen met IKS geen lagere GGKvL en zelfwaardering te hebben dan de norm-populatie, behalve voor de schaal sociaal functioneren zoals gerapporteerd door kinderen en ouders. Kinderen, ouders en arts beoordeelden de GGKvL verschillend: Op T3 rapporteerden kinderen uit de behandelgroep bij enkele schalen een lagere GGKvL en zelfwaardering dan de controlegroep. De ouder rapportage verschilde niet tussen de groepen, maar de arts rapporteerde verbeterde GGKvL bij de behandelgroep. Veranderingen in GGKvL en zelfwaardering tussen T2 en T3 relateerden nauwelijks aan groei (objectief gemeten of als waargenomen door het kind). Daar in tegen relateerden enkele GGKvL- en zelfwaarderings-schalen aan de waardering van de lengte door de kinderen zelf. De aanname dat GH-behandeling de GGKvL zou verbeteren bij kinderen met IKS, kan niet worden gesteund door dit onderzoek.

Hoofdstuk 11 bevat de algemene discussie van dit proefschrift. Vier thema's die relevant zijn bij het bestuderen van GGKvL van kinderen zijn besproken. Ten eerste is aangetoond dat zowel kinderen als ouders een onderscheid maken tussen de GT-problemen die zij observeren en de emotionele waardering van deze problemen zoals opgenomen in GGKvL. Dit rechtvaardigt het onderscheid dat we maakten tussen de definities van GGKvL en GT. Ten tweede kan geconcludeerd worden dat wetenschappelijke instrumenten aanwezig zijn waarmee GGKvL bij kinderen kan worden gemeten. Twee instrumenten zijn uitputtend beschreven in dit proefschrift (TACQOL en TAPQOL) en blijken betrouwbaar en valide. Ten derde blijkt dat kinderen, ouders en artsen GGKvL verschillend inschatten. Omdat alle drie de rapportages hun waarde hebben wordt aanbevolen om, waar mogelijk, alle informanten te gebruiken. Tenslotte is benadrukt dat wanneer de term GGKvL wordt gebruikt men er rekenschap van dient te geven dat gezondheid zowel fysieke, psychologische als sociale gezondheid bevat. Dit impliceert dat wanneer de fysieke gezondheid bij kinderen met een chronische ziekte niet kan worden veranderd, dat dan veranderingen in psychologische en sociale gezondheid mogelijk de GGKvL van deze kinderen kunnen verbeteren.