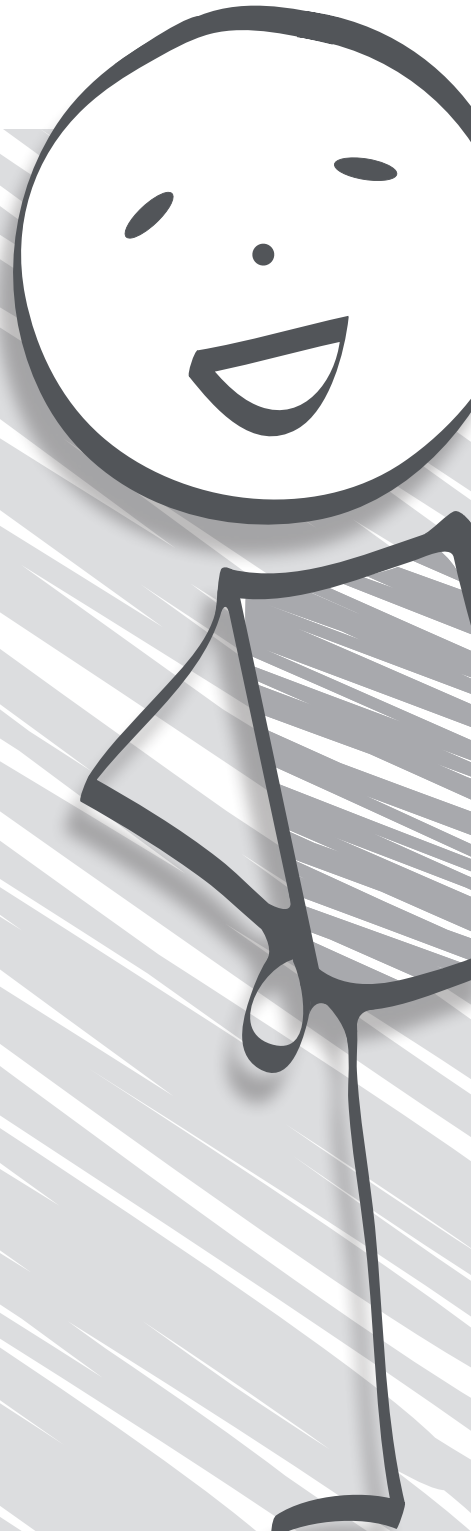


Samenvatting



INLEIDING

In Nederland wordt ieder jaar bij ongeveer 650 kinderen kanker geconstateerd. Steeds meer kinderen overleven kanker; momenteel circa 75%. Sinds de overlevingskansen toenemen, is er meer onderzoek gericht op (preventie van) late effecten als gevolg van de ziekte en de behandeling. Zo bleek uit een studie dat ongeveer 75% van de overlevers van kinderkanker één of meer late effecten heeft; fysieke, psychosociale en/of cognitieve late effecten [1]. Een veel voorkomend gevolg van de chemo- en/of radiotherapie is een verminderde fysieke fitheid. Kinderen geven reeds tijdens de behandeling, maar ook in de periode hierna, geregeld aan problemen te hebben met spierkracht en/of een lage verminderde fitheid [2-6]. Kinderen met kanker tijdens en na behandeling hebben tevens een risico op het ontwikkelen van psychosociale problemen [7-11] en rapporteren een lagere kwaliteit van leven dan gezonde kinderen [12-13].

In de klinische praktijk worden in de Nederlandse kandoncologische centra psychologische interventies aangeboden door kinder- en jeugdpsychologen. Echter, er is nog weinig bekend over de effectiviteit van dergelijke interventies op de kwaliteit van leven en het psychosociaal functioneren van de kinderen met kanker. Onderzoek bij volwassenen met kanker heeft laten zien dat gecombineerde revalidatieprogramma's met een fysieke training en psychosociale ondersteuning, effectief kunnen zijn in het verbeteren van fysieke fitheid en kwaliteit van leven [14-16]. Bij kinderen met kanker zijn weliswaar enkele studies gedaan naar de effectiviteit van fysieke training, maar deze studies hebben methodologische beperkingen en, anders dan bij het voornoemde onderzoek bij volwassenen, maakte psychosociale ondersteuning geen deel uit van de interventie [17-21].

Voor zover wij weten, is de effectiviteit van een gecombineerde fysieke en psychosociale interventie bij kinderen met kanker nog niet eerder onderzocht. Vandaar dat deze Quality of Life in Motion (QLIM)-studie is opgestart met het doel om de effectiviteit en haalbaarheid van een gecombineerde fysieke en psychosociale interventie voor kinderen met kanker (8-18 jaar), tijdens of in het eerste jaar na einde van de behandeling, te onderzoeken. De hypothese was dat als het fysieke niveau van functioneren zou verbeteren, dit een positief effect zou hebben op het psychosociaal functioneren van de kinderen. En

omgekeerd, dat verbetering in het psychosociaal functioneren de motivatie en bereidheid om fysiek te trainen zou vergroten. Door het aanbieden van een gecombineerde fysieke en psychosociale interventie wilden we de kwaliteit van leven van de kinderen verbeteren. Dit proefschrift rapporteert over de resultaten van dit onderzoek.

SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 biedt meer uitgebreide achtergrondinformatie over deze studie.

De opzet van deze gerandomiseerde gecontroleerde studie, die werd uitgevoerd in vier kinderoncologische centra in Nederland, wordt in hoofdstuk 2 verder uiteengezet. In deze studie werd een gecombineerde fysieke en psychosociale interventie van 12 weken aangeboden aan kinderen met kanker (8-18 jaar) tijdens hun behandeling of binnen een jaar na einde daarvan. Doel van de studie was om de noodzaak voor zo'n interventie bij de patiënten te onderzoeken, alsmede de toepasbaarheid en de effectiviteit van de interventie, zodat op basis hiervan kan worden overwogen of deze interventie als onderdeel van standaardzorg zou moeten worden aangeboden aan alle kinderen met kanker.

In hoofdstuk 3 is gekeken naar de factoren die deelname van kinderen met kanker aan deze studie hebben beïnvloed. Van de 174 kinderen die in aanmerking kwamen voor deelname aan de studie heeft 40% daadwerkelijk deelgenomen. Aan de niet-deelnemers werd gevraagd om eenmalig een aantal vragenlijsten in te vullen over hun redenen om niet mee te doen, hun dagelijkse fysieke activiteiten, hun kwaliteit van leven en hun gedrag. De deelnemers vulden dezelfde vragenlijsten in bij de eerste (baseline) meting. 57,5% van de niet-deelnemers hebben eenmalig deze vragenlijsten ingevuld. Het tijdrovende aspect van de interventie en de ervaren last van de interventie waren de belangrijkste redenen om niet mee te doen. Een grotere reisafstand van huis naar het ziekenhuis leidde tot minder deelname aan de studie. Er werden geen verschillen gevonden tussen de deelnemers en niet-deelnemers voor wat betreft leeftijd, kwaliteit van leven, gedragsproblemen (zoals gerapporteerd door de ouders), sportdeelname, schooltype, Body Mass Index (BMI) en ervaren gezondheid. In het algemeen beoordeelden de niet-deelnemers hun fysieke fitheid als beter dan de deelnemers. Kinderen met meer zelf-gerapporteerde

(internaliserende) gedragsproblemen leken meer geneigd om deel te nemen aan de studie. Heel voorzichtig kunnen we concluderen dat deze studie vooral de kinderen heeft bereikt die behoefte hadden aan een fysieke dan wel psychosociale interventie.

Omdat het psychosociale deel van de interventie niet eerder onderzocht was, presenteert **hoofdstuk 4** een exploratieve studie naar de toepasbaarheid van deze geïndividualiseerde en gestructureerde psychosociale interventie. De interventie had tot doel het sociaal-emotioneel functioneren van de kinderen te bevorderen en de coping-vaardigheden in het omgaan met ziekte-gerelateerde zaken, zoals bijvoorbeeld moeilijke medische ingrepen, maar ook bijvoorbeeld in het omgaan met veranderingen in vriendschappen of het gezin, te vergroten. De interventie bestond uit zes tweewekelijkse sessies van de kinderen bij een psycholoog in het behandelende kinderoncologisch centrum, en twee sessies van de ouders bij dezelfde psycholoog (aan het begin en einde van de interventie). In de interventie werd psycho-educatie geboden en werden cognitief-gedragstherapeutische technieken aangeleerd. Vragenlijsten bij zowel de uitvoerende psychologen als de kinderen zelf zijn gebruikt om de haalbaarheid van de interventie te kunnen toetsen. Van de 30 kinderen in de interventiegroep (gemiddelde leeftijd 13,0 (SD 3,0); 53,3% jongens; 30% tijdens behandeling) zijn 2 kinderen uitgevallen als gevolg van een medische complicatie en 1 wegens gebrek aan tijd. In totaal heeft 90% van de kinderen de gehele interventie doorlopen. De kinderen waardeerden hun deelname (score 2,8 - 4,2 op 5-puntschaal op verschillende aspecten) en waren positief over hun psychologen (score 8,1 op 10-puntschaal). Ook de psychologen zelf waren tevreden met de interventie op verschillende aspecten zoals theoretische achtergrond, doel van de interventie, bruikbaarheid van het handboek en enthousiasme over het uitvoeren van de interventie (score 7,1 - 8,6 op 10-puntschaal op verschillende aspecten). Kleine aanpassingen werden voorgesteld door de kinderen en de psychologen; zo werd als suggestie gegeven om de interventie meer 'op maat' te maken voor de leeftijd, en om de aanpak nog meer af te stemmen op het individuele kind. Zowel kinderen, ouders als de psychologen gaven aan dat het uiten van gevoelens een zeer belangrijk onderdeel van de interventie was, evenals het versterken van het zelfbeeld. Ouders hechtten meer waarde aan de aandacht voor verbetering van coping-vaardigheden dan de kinderen en de psychologen. Aan de andere kant hechtten de kinderen zelf meer waarde aan het praten over veranderingen binnen hun gezin dan de ouders en de psychologen. Aangezien de meeste

kinderen de gehele interventie hebben doorlopen en zowel de kinderen als de psychologen tevreden waren met de interventie, hebben we geconcludeerd dat deze psychosociale interventie haalbaar is voor kinderen met kanker (8-18 jaar) tijdens of kort na einde van hun behandeling.

Hoofdstuk 5 rapporteert over de effecten van de QLIM interventie op het psychosociaal functioneren en de kwaliteit van leven van de kinderen. Op baseline, na 4 maanden (kort na de interventie) en 12 maanden na de interventie, zijn vragenlijsten afgenomen voor het meten van de kwaliteit van leven (zelfrapportage en ouderrapportage), depressieve symptomen (zelfrapportage), gedragsproblemen (zelfrapportage vanaf 11 jaar, en ouderrapportage alle leeftijden) en zelfwaardering (zelfrapportage). De interventie liet geen positieve effecten zien voor de kwaliteit van leven en het psychosociaal functioneren van de kinderen met kanker. Slechts een bescheiden positief effect van de interventie werd door de ouders gerapporteerd voor pijn-gerelateerde kwaliteit van leven. Geen effecten werden gevonden gebaseerd op zelfrapportage van de kinderen.

Hoofdstuk 6 rapporteert over de korte en lange termijneffecten van de QLIM interventie op de primaire studie-uitkomst fysieke fitheid (cardiorespiratoire fitheid en spierkracht) en op de secundaire fysieke uitkomstmaten. Tevens is het mogelijke mediërende effect van veranderingen in het fysiek en psychosociaal functioneren op de algemene kwaliteit van leven onderzocht. Lange termijn follow-up (12 maanden na de interventie) liet alleen een significant positief effect zien op de spierkracht in het onderste deel van het lichaam. Op de korte termijn (4 maanden na de interventie) werden geen effecten gevonden. Significante mediërende factoren werden in deze studie niet gevonden. De fysieke training bleek, net als de psychosociale training, haalbaar en toepasbaar; 67% heeft de hele training doorlopen en de zes kinderen (van de 30) die de training niet helemaal doorliepen, hebben een aanzienlijk deel (10-23) van de 24 sessies wel afgerond.

SLOTCONCLUSIE

Vanuit een psychologisch perspectief kunnen we concluderen, dat in tegenstelling tot onze verwachtingen, een gecombineerde fysieke en psychosociale interventie

voor kinderen met kanker (8-18 jaar) tijdens of kort na einde van hun behandeling, hun kwaliteit van leven en/of psychosociaal functioneren niet heeft bevorderd. Enige uitzondering was de bevinding dat de pijn-gerelateerde kwaliteit van leven vanuit het perspectief van de ouders meer verbeterde bij de kinderen die deel hebben genomen aan de interventie. In fysiek opzicht liet de training op de langere termijn een positief effect zien voor de spierkracht in de heupen, knieën en enkels. Echter op de primaire uitkomstmaat (cardiorespiratoire fitheid) werd geen interventie-effect gevonden. Aangezien de effecten van de huidige gecombineerde interventie gering zijn, is geen wetenschappelijke onderbouwing gevonden voor een standaard implementatie van deze interventie in de klinische zorg voor het kind met kanker.

Met de kanttekening dat slechts 40% van de kinderen die in aanmerking kwamen voor deelname ook daadwerkelijk deelnam, heeft de huidige studie ons wel geleerd dat het implementeren en organiseren van een dergelijke intensieve (tijdrovende) interventie voor een deel van de kinderen en hun ouders wel haalbaar bleek en de therapietrouw goed was. Ook werd de interventie als goed gewaardeerd door de kinderen. Het is dus mogelijk om in de toekomst andere interventies te onderzoeken op hun effect op het psychosociaal en/of fysiek functioneren van kinderen met kanker tijdens en na behandeling.

REFERENTIES

1. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, Jaspers MW, Koning CC, Oldenburger F, Langeveld NE, Hart AA, Bakker PJ, Caron HN, van Leeuwen FE. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007, 297: 2705-2715.
2. Warner JT, Bell W, Webb DK, Gregory JW. Daily energy expenditure and physical activity in survivors of childhood malignancy. *Pediatr Res* 1998, 43: 607-613.
3. Van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJ. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia* 2005, 19: 13-17.
4. San Juan AF, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz JL, Fernández del Valle M, Cardona C, Hernández M, Madero L, Pérez M, Ramírez M, Lucia A. Functional capacity of children with leukemia. *Int J Sports Med*. 2008, 29: 163-167.
5. Aznar S, Webster AL, San Juan AF, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz JL, Moral S, Pérez M, García-Castro J, Ramírez M, Madero L, Lucia A. Physical activity during treatment in children with leukemia: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006, 31: 407-413.
6. Van Brussel M, Takken T, van der Net J, Engelbert RH, Bierings M, Schoenmakers MA, Helders PJ. Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia. *Pediatr Rehabil* 2006, 9: 267-274.
7. Rourke MT, Hobbie WL, Schwartz L, Kazak AE. Posttraumatic stress disorder (PTSD) in young adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 49: 177-182.
8. Kazak AE, Derosa BW, Schwartz LA, Hobbie W, Carlson C, Ittenbach RF, Mao JJ, Ginsberg JP. Psychological outcomes and health beliefs in adolescent and young adult survivors of childhood cancer and controls. *J Clin Oncology* 2010, 28: 2002-2007.
9. Jacobs LA, Pucci DA. Adult survivors of childhood cancer: the medical and psychosocial late effects of cancer treatment and the impact on sexual and reproductive health. *J Sex Med* 2013, 10: 120-126.
10. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, Yeazel M, Recklitis CJ, Marina N, Robison LR, Oeffinger KC. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *JAMA* 2003, 290:1583-1592.
11. Schwartz L, Drotar D. Posttraumatic stress and related impairment in survivors of childhood cancer in early adulthood compared to healthy peers. *J Pediatr Psychol* 2006, 3: 356-366.
12. Fakhry H, Goldenberg M, Sayer G, Aye SS, Bagot K, Pi S, Ghazzaoui R, Vo N, Gowrinathan S, Bolton M, IsHak WW. Health-related quality of life in childhood cancer. *J Dev Behav Pediatr* 2013, 34: 419-440.
13. Van Litsenburg RRL, Huisman J, Van Dalen E, Kremer L, Kaspers GJL, Gemke RJJ. Quality of life during and after treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. In: Van Litsenburg RRL: *Pediatric acute lymphoblastic leukemia: quality of life and cost-effectiveness of treatment* (thesis) (p. 23-46). Rotterdam: Optima Grafische Communicatie, 2012.
14. May AM, Van Weert E, Korstjens I, Hoekstra-Weebers JE, van Der Schans CP, Zonderland ML, Mesters I, van den Borne B, Ros WD. Improved physical fitness of cancer survivors: a randomised controlled trial comparing physical training with physical and cognitive-behavioral training. *Acta Oncol*. 2008, 47: 825-834.
15. Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, Tankel K, Basi S, Chua N, Mazurek A, Reiman T. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 2009, 27: 4605-4612.
16. Van Waart H, Stuiver MM, Van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, De Maaker-Berkhof M, Boven E, Schrama J, Geenen MM, Meerum Terwogt JM, Van Bochove A,

-
- Lustig V, Van den Heiligenberg SM, Smorenburg CH, Hellendoorn-Van Vreeswijk JA, Sonke GS, Aaronson NK. Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2015, 33: 1918-1927.
17. Braam KI, Van der Torre P, Takken T, Veening MA, Van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJL. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 30: 1-57.
 18. San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz JL, Moral S, Pérez M, Cardona C, Del Valle MF, Hernández M, Ramírez M, Madero L, Lucia A. Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. *Med Sci Sports Exerc* 2007, 39: 13-21.
 19. Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SM, Kemper HC, Hop WC, van den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009, 53: 64-71.
 20. Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004, 42: 127-133.
 21. Takken T, van der Torre P, Zwerink M, Hulzebos EH, Bierings M, Helders PJM, van der Net JJ. Development, feasibility and efficacy of a community-based exercise training program in pediatric cancer survivors. *Psycho-oncology* 2009, 18: 440-448.