



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Using structural equation modeling to investigate change in health-related quality of life

Verdam, M.G.E.

**Publication date**

2017

**Document Version**

Other version

**License**

Other

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

Verdam, M. G. E. (2017). *Using structural equation modeling to investigate change in health-related quality of life*.

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## Samenvatting

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (*health-related quality of life*; HRQL) wordt in toenemende mate erkend als een belangrijk eindpunt in de geneeskunde en gezondheidszorg. Metingen van HRQL worden gebruikt om een meer volledig beeld van het welzijn van patiënten te verkrijgen, als aanvulling op klinische informatie zoals de duur van overleving of ziekte progressie. Evaluatie van HRQL in de klinische praktijk geeft inzicht in de gevolgen van de ziekte en behandeling voor het leven van patiënten, en levert daarmee een belangrijke bijdrage aan de interpretaties en conclusies van klinische studies.

De evaluatie van verandering in HRQL wordt belemmerd doordat patiënten hun referentiekaders kunnen veranderen bij het beantwoorden van vragen naar kwaliteit van leven. Dat wil zeggen, een patiënt met dezelfde kwaliteit van leven kan toch anders scoren op de kwaliteit van leven vragenlijst, doordat er sprake is van *response shift*. Response shift verwijst naar een verandering in de betekenis van de zelfrapportage, veroorzaakt door een verandering van de interne standaarden bij het invullen van de vragenlijst (rekalibratie), een verandering in het relatieve belang van verschillende subdomeinen (reprioritering), of een verandering in de definitie van het te meten construct (reconceptualisering). De interpretatie van verandering in kwaliteit van leven uitkomsten wordt dus bemoeilijkt door het feit dat er verschillende soorten verandering kunnen optreden.

*Structural equation modeling* (SEM) is een statistische techniek waarmee verschillende soorten verandering – waaronder response shift – in HRQL uitkomsten kunnen worden onderzocht. Met SEM kunnen de verschillende soorten response shift geoperationaliseerd worden door middel van verandering in specifieke model-parameters. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het bestaande model voor onderzoek naar meetinvariantie, waarbij schendingen van meetinvariantie – ofwel *measurement biases* – een indicatie geven voor de aanwezigheid van response shift. De SEM methode voor response shift detectie heeft als voordelen dat het de drie verschillende soorten response shift kan detecteren en een meer nauwkeurige meting van de ‘werkelijke’ verandering in het onderliggende construct (bv. HRQL) kan geven door rekening te houden met het optreden van eventuele response shift effecten.

Dit proefschrift richt zich specifiek op een aantal methodologische aspecten van de SEM methode voor de detectie van response shift en heeft daarmee als doel onderzoekers te helpen met het onderzoek naar, en de interpretatie van, verandering in HRQL uitkomsten.

### Vergelijking met de toenmeting methode

In [Hoofdstuk 2](#) wordt de SEM methode voor response shift detectie vergeleken met de zogenaamde toenmeting methode. De toenmeting is een retrospectieve voormeting die op het moment van de nameting wordt afgenomen, waarbij patiënten wordt gevraagd om hun HRQL ten tijde van de voormeting opnieuw te beoordelen. De toenmeting methode is ontwikkeld om recalibratie response shift te detecteren (onder de aanname dat alle response shift van het

type rekaliibratie is; de rekaliibratie assumptie), operationaliseert de ‘werkelijke’ verandering door nameting en toenmeting met elkaar te vergelijken (onder de aanname dat deze metingen worden ingevuld met hetzelfde referentiekader; de consistentie assumptie), en veronderstelt dat patiënten in staat zijn om hun HRQL ten tijde van de voormeting correct te herinneren (de herinnering assumptie). Daarnaast werd de toenmeting geïntegreerd in de SEM methode zodat de onderliggende assumpties van de toenmeting konden worden getoetst. In vergelijking met de toenmeting methode heeft de SEM methode als voordelen dat het de mogelijkheid biedt om response shift te detecteren zonder aanvullende metingen, en dat het gebruikt kan worden om verschillende soorten response shift te detecteren. Beide methoden werden toegepast op HRQL-gegevens van 170 kankerpatiënten die behandeld waren met invasieve chirurgie, waarbij de kwaliteit van leven voor de operatie (voormeting) en drie maanden na de operatie (nameting en toenmeting) met behulp van de SF-36 Health Survey en de Multidimensional Fatigue Inventory werd gemeten. De SEM methode detecteerde niet alleen rekaliibratie, maar ook reprioritering en reconceptualisering (d.w.z. schending van de rekaliibratie assumptie). Daarnaast werd gevonden dat de referentiekaders van patiënten niet gelijk waren voor de nameting en toenmeting (d.w.z. schending van de consistentie assumptie). Daarentegen werd er geen bewijs gevonden voor incorrecte herinnering van de HRQL ten tijde van de voormeting (d.w.z. ondersteuning van de herinnering assumptie). Bovendien lieten de resultaten van beide methoden grotendeels een vergelijkbaar patroon van verandering zien. Met behulp van de SEM methode werden er meer response shift effecten gedetecteerd waardoor er enkele verschillen in de grootte en richting van de verandering optraden. Dit hoofdstuk laat zien dat SEM kan worden gebruikt voor een inhoudelijke vergelijking tussen verschillende methoden voor de detectie van response shift. Daarnaast is de mogelijkheid om met behulp van SEM de onderliggende assumpties van de toenmeting te testen nuttig voor het bepalen van de validiteit van de toenmeting methode.

### **Response shift onderzoek in longitudinale studies met een groot aantal metingen**

Response shift detectie wordt met name toegepast in het geval dat er twee metingen zijn, zoals een voor- en nameting. Echter, longitudinale klinische studies omvatten vaak meer meetmomenten, zoals uitgebreide follow-up metingen om lange termijn effecten te onderzoeken. Om data-analyse van dergelijke longitudinale studies te vergemakkelijken, wordt in [Hoofdstuk 3](#) beschreven hoe SEM kan worden gebruikt voor onderzoek naar verandering in multivariate longitudinale gegevens met behulp van het *longitudinal three-mode model* (L3MM). Toepassing van het L3MM zorgt voor een aanzienlijke vermindering van het aantal parameterschattingen (d.w.z. zuinigere modellen) en geeft afzonderlijke parameterschattingen voor de relaties tussen variabelen en de verandering in deze relaties in de loop van de tijd (d.w.z. verbeterde interpretatie van verandering). Deze methode werd geïllustreerd met behulp van HRQL-gegevens van 682 patiënten met pijnlijke botmetastasen; gemeten op 13 meetmomenten: voor, en elke week na behandeling met radiotherapie. Deze data zijn een onderdeel van de Dutch Bone Metastases Study (DBMS), waarbij HRQL werd gemeten met behulp van de EQ-5D, Rotterdam

Symptom Checklist, en de EORTC QLQ-C30. Uit de resultaten bleek dat de correlaties tussen variabelen van het eerste en tweede meetmoment kleiner waren dan de correlaties tussen variabelen van het tweede en derde meetmoment, en zo verder. Dit patroon van verandering wijst erop dat patiënten zich over de tijd heen meer homogeen gedragen in hun antwoorden op de vragenlijsten. Daarnaast werd geïllustreerd hoe inhoudelijke hypothesen over de verandering in de relaties tussen variabelen en verandering in gemiddelden van de onderliggende factoren (HRQL) kunnen worden getoetst. Dit hoofdstuk laat zien dat het L3MM niet alleen de analyse van complexe longitudinale gegevens vergemakkelijkt, maar ook meer inzicht kan geven in de loop van de verandering.

In Hoofdstuk 4 wordt uitgelegd hoe meetinvariantie onderzocht kan worden in het L3MM. Er worden extra parameter matrices geïntroduceerd om mogelijke schendingen van meetinvariantie te modelleren en daarmee de detectie van measurement bias in individuele model-parameters mogelijk te maken. Deze methode voor meetinvariantie onderzoek in het L3MM werd toegepast op dezelfde HRQL-gegevens die in Hoofdstuk 3 werden gebruikt, waarbij de gedetecteerde measurement bias (d.w.z. response shift) werd gemodelleerd met behulp van lineaire en niet-lineaire curves. De interpretatie van o.a. een lineaire, kwadratische, en inverse trend werd geïllustreerd aan de hand van drie gedetecteerde response shifts. De beschreven methode kan dus worden gebruikt om trends in gedetecteerde response shift effecten te laten zien, wat inzicht geeft in de ontwikkeling van deze effecten. Dit hoofdstuk laat zien dat het L3MM een belangrijke bijdrage kan leveren aan de interpretatie van resultaten van omvangrijke longitudinale studies.

In Hoofdstuk 5 wordt een multigroep SEM methode gebruikt voor response shift detectie in groepen patiënten met verschillende patronen van ontbrekende gegevens. Hiertoe werden HRQL-gegevens van 1029 patiënten geanalyseerd uit dezelfde DBMS database die werd gebruikt in de voorgaande twee hoofdstukken, waarbij drie groepen patiënten op basis van hun patroon van uitval werden onderscheiden: korte overleving (3-5 metingen;  $n = 144$ ), gemiddelde overleving (6-12 metingen;  $n = 203$ ), en een lange overleving ( $> 12$  metingen;  $n = 682$ ). Het gebruik van het L3MM vereenvoudigt de analyse van HRQL-gegevens van respectievelijk 3, 6 en 13 metingen van deze verschillende patiëntengroepen. De multigroep benadering maakt het mogelijk om verschillen in patronen van verandering tussen groepen patiënten te onderzoeken. De resultaten toonden aan dat het patroon van verandering in HRQL verschillend was voor patiënten met korte, gemiddelde en lange overleving. Bovendien werd de verandering in de verschillende groepen patiënten niet in gelijke mate beïnvloedt door response shift. Dit hoofdstuk laat zien dat SEM niet alleen kan worden gebruikt om response shift en verandering in een omvangrijk aantal metingen te onderzoeken, maar ook om verschillen in het optreden van response shift en het patroon van verandering tussen groepen patiënten te onderzoeken.

### **Response shift onderzoek in discrete data**

SEM is met name geschikt voor de analyse van continue gegevens. Echter, HRQL-gegevens zijn vaak niet continu, maar discreet. Daardoor wordt SEM meestal toegepast op continue

item scores of op de som van discreet-ordinale item scores (d.w.z. op sub-schaal niveau). Om de toepassing van SEM voor response shift detectie op andere soorten gegevens mogelijk te maken, wordt in [Hoofdstuk 6](#) beschreven hoe de SEM methode kan worden uitgebreid met een onderdeel waarin geobserveerde discrete variabelen worden gemodelleerd met behulp van onderliggende continue variabelen (Onderdeel 1). Dit onderdeel geeft schattingen van gemiddelden, varianties en covarianties die voor de detectie van response shift en de meting van verandering kunnen worden gebruikt in het volgende onderdeel (Onderdeel 2). De detectie van response shift in discrete data werd geïllustreerd met behulp van de (ordinale) item scores van de SF-36. Deze vragenlijst was afgenomen bij 485 kankerpatiënten, voor en na de start van de chemo- of radiotherapie behandeling. Response shift werd gedetecteerd in de items van vijf van de acht subschalen van de SF-36. Patiënten lieten een verbetering zien op mentale gezondheid, terwijl hun fysieke gezondheid, vitaliteit en sociaal functioneren verslechterden. Er werd geen verandering gevonden voor de andere subschalen van de SF-36. Dit hoofdstuk laat zien hoe de SEM methode voor discrete data het mogelijk maakt om response shift en verandering te onderzoeken op item-niveau, en daarmee het inzicht in response shift en de interpretatie van verandering in kwaliteit van leven gegevens kan verbeteren.

In [Hoofdstuk 7](#) wordt de SEM methode voor discrete data in een multigroep context toegepast om geslacht- en leeftijd-gerelateerde measurement bias te detecteren in een angst en depressie vragenlijst (Hospital Anxiety and Depression Scale). Deze gegevens werden verkregen van 1068 patiënten die een huisarts raadpleegden. Er worden twee SEM methoden voor de detectie van measurement bias geïllustreerd: de multigroep SEM methode en de multidimensionele SEM methode. Bovendien worden de resultaten vergeleken met de resultaten van de ordinale logistische regressie, itemresponstheorie en kruistabellen methoden zoals gerapporteerd door Cameron, Scott, Adler, en Reid (2014)<sup>1</sup>. De resultaten van de SEM methoden kwamen grotendeels overeen met de resultaten van Cameron et al., maar de SEM methoden detecteerden over het algemeen meer measurement bias. Voordelen van de SEM methode zijn de mogelijkheid om zowel uniforme en niet-uniforme measurement bias te detecteren, en de mogelijkheid om rekening te houden met eventuele measurement bias voor een meer valide vergelijking van ‘werkelijke’ verschillen tussen groepen. Bovendien heeft de multidimensionele SEM methode praktische en statistische voordelen, omdat deze methode gebruikt kan worden om measurement bias ten gevolge van meerdere variabelen tegelijk, en met verschillende meetniveaus te detecteren. Dit hoofdstuk laat zien dat SEM een flexibel instrument is voor het onderzoek naar measurement bias in gezondheidsvragenlijsten.

### **De klinische relevantie van response shift**

De procedure voor response shift detectie wordt geleid door statistische significantie toetsen. Echter, statistische significantie geeft geen informatie over de klinische relevantie van de

---

<sup>1</sup> Cameron, I. M., Scott, N. W., Adler, M., & Reid, I. C. (2014). A comparison of three methods of assessing differential item functioning (DIF) in the Hospital Anxiety Depression Scale: Ordinal logistic regression, Rasch analysis and the Mantel chi-square procedure. *Quality of Life Research*, 23, 2883–2888.

effecten. In Hoofdstuk 8 wordt uitgelegd hoe effectmaten voor verandering kunnen worden berekend en geïnterpreteerd als indicatie voor klinische relevantie. Wanneer response shift met SEM wordt onderzocht kan de geobserveerde verandering worden onderverdeeld in: 1) verandering als gevolg van recalibratie response shift, 2) verandering als gevolg van reprioritering en / of reconceptualisering response shift, en 3) verandering als gevolg van verandering in de onderliggende factoren ('werkelijke' verandering). Vervolgens kunnen effectmaten voor verandering gebruikt worden voor de evaluatie en interpretatie van de grootte van de response shift effecten, en de impact van response shift op de geobserveerde en 'werkelijke' verandering. Om klinische interpreteerbaarheid van de resultaten te vergroten, wordt uitgelegd hoe de gebruikte effectmaat voor verandering, de *standardized response mean*, omgezet kan worden naar andere soorten effectmaten, namelijk de *probability benefit*, *probability net benefit*, en *number needed to treat to benefit*. HRQL-gegevens van de voor- en nameting van Hoofdstuk 2 werden gebruikt voor de berekening en interpretatie van de genoemde effectmaten. De gedetecteerde response shifts hadden een klein effect op de verandering in de geobserveerde variabelen, en een klein effect op de 'werkelijke' verandering in de onderliggende factoren. Dit hoofdstuk laat zien hoe effectmaten gebruikt kunnen worden om een indicatie van de klinische relevantie van response shift te geven, en daarmee inzicht in de invloed van response shift op de verandering in kwaliteit van leven.

## **Conclusie**

Dit proefschrift heeft als doel onderzoekers te helpen met toepassingen van de SEM methode voor response shift detectie. Hiertoe werd de SEM methode voor response shift detectie vergeleken met de toenmeting methode, één van de meest gebruikte methodes is voor het detecteren van response shift (Hoofdstuk 2). Daarnaast werd de SEM methode voor response shift detectie uitgebreid voor toepassingen in situaties waarbij er meerdere meetmomenten zijn (Hoofdstukken 3, 4 en 5), en voor het analyseren van discrete data (Hoofdstukken 6 en 7). Tot slot werd getoond hoe effectmaten voor verandering berekend en geïnterpreteerd kunnen worden om zodoende een indicatie te geven van de klinische relevantie van response shift (Hoofdstuk 8). Hiermee beoogt dit proefschrift bij te dragen aan een beter begrip van het fenomeen response shift en verandering in HRQL.