

## Minder moe na kanker door aandachtsgerichte cognitieve therapie

*Marije L. van der Lee<sup>1</sup> en Bert Garssen<sup>1</sup>*

### SAMENVATTING

Ongeveer eenderde van de mensen die succesvol zijn behandeld voor kanker blijven langdurig en ernstig vermoeid. In deze studie is onderzocht of ernstige chronische vermoeidheid na kanker vermindert door aandachtsgerichte cognitieve groepstherapie. Deelnemers werden random toegewezen aan de interventie of wachtlijstcontrolegroep. De analyses zijn gebaseerd op 59 deelnemers in de interventiegroep en 24 in de wachtlijstgroep. De ernst van de vermoeidheid (Checklist Individual Strength), de functiebeperkingen (Sickness Impact Profile) en het welbevinden (Health and Disease Inventory) werden voor en na de negen weken durende interventie bepaald. De interventiegroep had zes maanden na de interventie nog een follow-up meting. Het percentage deelnemers aan de interventie met klinische relevante verbeteringen was bij de nameting 30%, versus 4% bij de wachtlijstgroep ( $\chi^2(1) = 6.71; p = 0.007$ ). De gemiddelde vermoeidheidsscore bij de nameting was significant lager bij de interventiegroep dan bij de wachtlijstcontrolegroep gecorrigeerd voor het vermoeidheidsniveau voor de behandeling. Welbevinden was significant hoger bij de nameting in de interventiegroep dan in de wachtlijstgroep gecorrigeerd voor niveau van welbevinden voor de behandeling. Het effect van de behandeling bleef bestaan bij de follow-up meting.

*<sup>1</sup>Helen Dowling Instituut, psychologische zorg bij kanker  
Postbus 80, 3720 AB, Bilthoven*

*Correspondentie adres: Marije L. van der Lee, Helen Dowling Instituut, psychologische zorg bij kanker, postbus 80, 3720 AB, Bilthoven. E-mail: mvanderlee@hdi.nl*

Dit artikel is een bewerking van Van der Lee, M.L., & Garssen, B. (2012). Mindfulness-based cognitive therapy reduces chronic cancer-related fatigue: a treatment study. *Psychooncology* 21, 264-272. Het onderzoek dat beschreven wordt werd gesteund door het Zorg Innovatie Fonds. De subsidiegevers zijn niet betrokken geweest bij het ontwerp van het onderzoek of het onderzoek zelf, noch bij de verzameling, het beheer, de analyse, of interpretatie van data, bij het schrijven van het rapport of bij de beslissing het manuscript in te dienen voor publicatie.

na zes maanden. Er werden tussen de twee groepen geen verschillen gevonden wat betreft functiebeperkingen. Aandachtsgerichte cognitieve therapie lijkt een effectieve behandeling voor chronische vermoeidheid na kanker.

## INLEIDING

### *Chronische vermoeidheid na kanker*

Chronische vermoeidheid is één van vervelendste late gevolgen van (de behandeling van) kanker (Kangas, Bovbjerg, Montgomery, 2008; Vogelzang, Breitbart, Cella, et al., 1997). De vermoeidheid kan jaren na de behandeling aanhouden en heeft een sterke invloed op het leven van de patiënt, ook omdat het de reïntegratie in werk en dagelijkse activiteiten in de weg staat (Curt 2000; Spelten et al., 2003). Chronische vermoeidheid na kanker (CVNK) verschilt van 'gewone' vermoeidheid in termen van prevalentie (Servaes, Verhagen & Bleijenberg, 2002) en ernst en hardnekkigheid (Cella, Davis, Breitbart et al., 2001). Ongeveer eenderde van de mensen die succesvol zijn behandeld voor kanker worden jarenlang gekweld door ernstige vermoeidheid (Prue, Rankin, Allen, et al., 2006; Servaes et al., 2002; Sugawara, Akechi, Okuyama, et al., 2005; Vogelzang et al., 1997; Young & White, 2006).

Hoewel vermoeidheid een heel bekend symptoom is bij de behandeling van kanker, is de oorzaak van het voortduren van vermoeidheid na kanker niet duidelijk. In de literatuur wordt veelal geen relatie gevonden tussen het type behandeling (chirurgische ingreep, chemotherapie, radiotherapie of een combinatie) en het risico op chronische vermoeidheid (De Jong, Courtens, Huijjer Abu-Saad & Schouten, 2002; Haghighat et al., 2003; Nieboer et al. 2006; Prue et al., 2006; Servaes et al., 2002). Patiënten die een minder intensieve behandeling krijgen lijken wel minder risico te lopen op aanhoudende vermoeidheid (So, Dodgson, Tai, 2003), terwijl vrouwen die in de overgang raken door de behandeling weer meer risico lopen op langdurige vermoeidheid (Gielissen, 2007). Hoewel CVNK wel gerelateerd blijkt te zijn aan pijn, medicijngebruik, depressie, angst en slaapkwaliteit (Prue, Rankin, Allen, Gracey & Cramp, 2006; Smets, Garssen, Schuster-Uitterhoeve & De Haes, 1993; Goldstein et al., 2006; Savard & Morin, 2001), blijft onduidelijk of dit gevolgen zijn van de vermoeidheid of juist de oorzaak van vermoeidheid. Het meest waarschijnlijk is dat CVNK multifactorieel bepaald is en mogelijk speelt ook een verhoogde gevoeligheid van de hersenen voor pijn, stress en cytokinen daarin een rol (Van Doornen, 2012).

### *Ontwikkeling van chronische vermoeidheid gerelateerd aan kanker*

Op basis van een kwalitatief onderzoek beschrijven Magnusson en collega's (Magnusson, Moller, Ekman & Wallgren, 1999) hoe CVNK zich kan ontwikkelen. Kort gezegd komt het erop neer dat het vooral van belang is hoe mensen met CVNK omgaan, welke copingstrategieën ze hanteren. Vaak hebben

mensen voor ze ziek werden al allerlei strategieën geleerd om met 'gewone' vermoeidheid om te gaan. Na behandeling voor kanker kan blijken dat deze strategieën, zoals even rustig aan doen, of een nacht goed slapen, de vermoeidheid niet (voldoende) meer verhelpen. Als deze eerder geleerde strategieën niet meer werken, en het lukt niet om een manier te vinden die wel werkt, bestaat de kans dat de tijdelijke vermoeidheid overgaat in een chronische vermoeidheid (Magnusson et al., 1999). Deels heeft dit ook te maken met het verwerkingsproces. Vaak zien we in de praktijk dat iemand na afronding van de behandeling zo graag weer het leven op wil pakken en 'normaal' verder wil, dat het heel lastig kan zijn te accepteren dat er nog beperkingen zijn (door bijvoorbeeld lymfeoedeem, of een minder lichamelijke conditie). Wanneer het iemand niet lukt dit te accepteren en men wil bewijzen dat alles weer bij het oude is, gaat men vaak over grenzen, terwijl tegelijkertijd de conditie verder achteruitgaat.

### *Mindfulness*

Aandachtgerichte cognitieve therapie (ook bekend als Mindfulness-based Cognitieve Therapie, MBCT) kan patiënten helpen zich bewust te worden van hun eventuele automatische reacties (gevoelens, gedachten en gedragingen) die een aanpassing aan de situatie niet ten goede komen. Vervolgens kan het patiënten helpen deze automatische piloot te stoppen en bewust te kiezen voor ander gedrag. Verschillende studies laten zien dat mindfulness interventies positieve effecten kunnen hebben op psychologische en fysiologische symptomen na kanker (Ledesma & Kumano, 2009). In een gerandomiseerde studie werd een groot effect gevonden van MBCT op depressie en angst (Foley et al., 2010). In één onderzoek werd het effect van mindfulness op aan kanker gerelateerde vermoeidheid onderzocht. Dit onderzoek liet zien dat na de therapie de vermoeidheid significant verbeterde. Bij dit onderzoek werd echter geen controlegroep gebruikt. Daarom kan niet worden uitgesloten dat andere factoren het positieve effect hebben beïnvloed (Carlson & Garland, 2005).

Het doel van het huidige onderzoek is de werkzaamheid van MBCT te evalueren, door het aanbieden van een groepstherapie gericht op het verminderen van ernstige vermoeidheid bij mensen die succesvol werden behandeld voor kanker. Daarnaast werd het effect op welbevinden en beperkingen in het functioneren onderzocht. Ernstige vermoeidheid werd gedefinieerd als een score  $\geq 35$  op de subschaal ernst van vermoeidheid van de Checklist Individual Strength (CIS; zie beschrijving hieronder).

## **METHODEN**

### *Steekproef*

Tussen maart 2006 en september 2007 werden deelnemers voor het onderzoek geworven via advertenties in regionale kranten, nieuwsbrieven per

e-mail en websites van patiëntenorganisaties van KWF Kankerbestrijding. Deelnemers moesten aan de volgende inclusiecriteria voldoen:

- De laatste behandeling tegen kanker (alle soorten kanker werden toegelaten) was tenminste een jaar geleden afgerond;
- Geen recidief of uitzaaiingen;
- Ouder dan 18 jaar;
- Een score  $\geq 35$  op de subschaal ernst van vermoeidheid op de CIS;
- Geen andere somatische aandoeningen of medicatiegebruik die de vermoeidheid zou kunnen verklaren of beïnvloeden.

De onderzoeker screende alle potentiële deelnemers telefonisch om te zien in hoeverre de aangemelde personen geschikt waren voor deelname. De ernst van de vermoeidheid werd vastgesteld met de CIS, die per post werd toegezonden. Bovendien moesten alle deelnemers hun arts een verwijfsbrief vragen voor deelname aan dit onderzoek. In deze brief gaf de arts aan of de kanker succesvol behandeld was. De onderzoeker had geen toegang tot de medische dossiers. Vervolgens kregen de deelnemers een individueel intake gesprek met één van de twee therapeuten die ook de MBCT gaven. Bij de intake stelden de therapeuten de psychiatrische morbiditeit vast om personen met een hoog risico op psychoses of ernstige depressie uit te sluiten. Tevens werd uitgelegd dat er gedurende de studie geen andere therapie gericht op vermoeidheid gevolgd mocht worden. Samengevat waren exclusie criteria voor de interventie:

- Geschiedenis van ernstige depressie;
- Hoog risico op psychoses;
- Andere behandelingen voor vermoeidheid gedurende de studie.

### *Setting*

De interventie werd gegeven bij het Helen Dowling Instituut, een tweedelijns GGZ instelling gericht op de psycho-oncologie, met een afdeling wetenschappelijk onderzoek. Patiënten worden naar het instituut verwezen door hun specialist of huisarts.

### *Randomisatie procedure*

Na informed consent van de deelnemers werden de deelnemers een week voor de start van iedere groep willekeurig toegewezen aan ofwel de interventiegroep of de wachtlijstgroep. Met behulp van SPSS syntax werden steeds twaalf deelnemers random geselecteerd uit alle kandidaten die op dat moment geschikt bevonden waren voor deelname. Het aantal geschikte kandidaten varieerde van 14 tot 22. Omdat we het aantal deelnemers per groep steeds gelijk wilden houden op 12, werden elke keer 12 deelnemers aselekt getrokken voor de interventiegroep. De overige kandidaten kwamen in de wachtlijstcontrolegroep. Wanneer er bijvoorbeeld 20 geschikte kandidaten waren, werden er 12 random geselecteerd voor de interventie en de andere 8

kwamen in de wachtlijstcontrolegroep. Alle deelnemers ontvingen een brief van de onderzoeker waarin informatie stond over de conditie waar ze ingeloot waren. Patiënten in de wachtlijstgroep kregen te horen dat zij aan een MBCT groep konden deelnemen na hun nameting (negen weken later). De willekeurige selectie werd uitgevoerd met SPSS Versie 15 voor Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). In totaal hebben er zes MBCT groepen plaatsgevonden. Aan deelname waren geen kosten verbonden.

### *Interventie*

Mindfulness gaat uit van de veronderstelling dat mensen vaak op de automatische piloot functioneren, waardoor zij zich mogelijk niet bewust zijn van hun ineffektieve copingstrategieën. Het doel van MBCT is mensen vaardigheden te leren waardoor ze zich meer bewust zijn van hun ervaringen in het hier-en-nu (Teasdale, Segal, Williams, 2000). Als mensen bewust ervaren, kunnen ze leren te kiezen voor een effectievere manier om met vermoeidheid om te gaan. MBCT voegt elementen van cognitieve therapie (Segal, Williams, Teasdale, 2001) toe aan het op mindfulness gebaseerde stressreductieprogramma van Kabat-Zinn (Kabat-Zinn, Lipworth & Burney, 1985). Deelnemers worden bijvoorbeeld aangemoedigd een lijst te maken van de automatische negatieve gedachten waarvan zij zich bewust zijn geworden. In tegenstelling tot cognitieve gedragstherapie (CGT) legt MBCT niet de nadruk op het veranderen van de inhoud of de specifieke betekenis van automatische negatieve gedachten, maar op het nemen van afstand tot (de-identificatie van) de gedachte, bijvoorbeeld door te leren dat een gedachte geen feit is, waardoor escalatie van automatische negatieve denkspiralen kan worden voorkomen (Teasdale et al., 2000). In dit onderzoek bestond de MBCT uit een geprotocolleerde groepstherapie van negen weken (Segal, Williams, Teasdale, 2001).

### *MBCT voor chronische vermoeidheid na kanker*

De MBCT die in dit onderzoek werd gebruikt is vergelijkbaar met de MBCT voor depressie zoals beschreven door Segal et al. (2001), met uitzondering van de punten die hieronder worden beschreven. Het trainen van de aandacht door middel van aandachtsoefeningen en het in de groep uitdiepen van ervaringen met de oefeningen is van essentieel belang in MBCT. Feedback werd gegeven zoals in het boek staat beschreven. Echter, waar Segal et al. de ervaring en interpretatie van deelnemers in verband brengen met het terugvallen in depressie, relateren de therapeuten hun feedback aan de instandhouding van vermoeidheid. De reader die de deelnemers ontvingen bevatte geen specifieke informatie over depressie, maar wel over de relatie tussen kanker en vermoeidheid, hoe vermoeidheid chronisch kan worden en hoe MBCT kan helpen om te gaan met vermoeidheid. De beschreven casus gaat over een patiënt met kanker gerelateerde vermoeidheid en zijn gedrag op de automatische piloot en niet over een patiënt met depressie. Onze MBCT bevatte niet de video 'genezen

van binnenuit', en ook niet de gedichten van Mary Oliver. Er was wel een verhaal van Portia Nelson en een gedicht: 'Yesterday is history, tomorrow is a mystery, today is a gift. That's why they call it the present'. Segal et al. (2001) hebben uit hun interventie een dag van zes uur oefenen in stilte weggelaten. Wij hebben deze dag wel in ons MBCT programma opgenomen. Ons programma bestond daarmee uit acht sessies van 2,5 uur en een lange sessie van 6 uur. Plus een follow-up sessie van 2,5 uur, twee maanden na de negende sessie.

#### *Vragenlijstafname*

Ernst van de vermoeidheid, functiebeperkingen en welbevinden werden gemeten voor en na de interventie van negen weken. De interventiegroep had zes maanden daarna nog een follow-up meting. De deelnemers ontvingen de vragenlijsten thuis per post en stuurden deze per post terug. In de week voor de start van de interventie vulden zij de eerste vragenlijst in en de tweede vragenlijst werd in de week na de negende sessie ingevuld.

#### *Primaire uitkomstvariabelen*

Vermoeidheid werd beoordeeld met de subschaal 'ernst van vermoeidheid' van de Checklist Individuele Spankracht (CIS) (Vercoulen, Alberts & Bleijenberg, 1999). Deze lijst is een betrouwbaar en valide instrument en gevoelig voor veranderingen (Beurskens, Bultmann, Kant, et al., 2000). De subschaal bestaat uit acht items, waarvan elk op een 7-punts Likert schaal wordt gescoord (range 8-56). Op basis van eerder onderzoek met chronische vermoeidheidspatiënten en mensen met ernstige vermoeidheid na kanker is een afkapwaarde bepaald: een score van 35 of hoger geeft ernstige vermoeidheid aan (Vercoulen, Swanink, Fennis, et al., 1994; Gielissen, Verhagen, Witjes, et al., 2006). De vragenlijst is eerder gebruikt in onderzoek naar mensen met ernstige vermoeidheid na kanker (Gielissen, Verhagen, Witjes, et al., 2006). In het huidige onderzoek werd een goede interne consistentie voor de CIS gevonden (Cronbach's  $\alpha$  bij baseline = 0.90; bij nameting = 0.91; bij follow-up = 0.95).

#### *Secundaire uitkomstvariabelen*

Beperkingen in het dagelijks functioneren werd gemeten met het Sickness Impact Profile (Bergner, Bobbitt, Carter, et al., 1981; Bruin, Witte, Stevens, et al., 1992). Deze lijst bevatte de volgende zes subschalen: huishouden, mobiliteit, maatschappelijke interacties, lopen, werk en recreatie en ontspanning. De SIP-subschalen alertheid en slaap hebben we niet opgenomen vanwege de te verwachten overlap met de andere vragenlijsten in de studie. De respondenten werd gevraagd aan te geven (met 'ja' of 'nee') of zij in één of meer van deze categorieën niet goed functioneerden ten gevolge van hun vermoeidheid. De scores worden gewogen op basis van het oordeel van artsen en patiënten over de ernst van het item wat betreft disfunctioneren (Jacobs, Luttik, Touw-Otten, et al., 1990), en de som van de gewogen scores wordt gedeeld door de hoogst

*Week 1: Thema: niet streven.*

Informatie over 'Omgaan met stress' en de 'automatische piloot'. Inleiding tot 'bewust eten' en 'lichaamsverkenning'. Huiswerk: 'bewust eten' en de aandachtsoefening 'lichaamsverkenning'.

*Week 2: Thema: niet oordelen.*

Informatie over omgaan met pijn en vermoeidheid tijdens de 'lichaamsverkenning' en over hoe men om moet gaan met gedachten tijdens de oefening 'aandacht voor de ademhaling'. Huiswerk: 'aandacht voor de ademhaling' en de 'lichaamsverkenning' en gedachten en gevoelens opmerken op prettige of gelukkige momenten.

*Week 3: Thema: grenzen accepteren.*

Onplezierige ervaringen herkennen. Zich bewust worden van hoe men met lichamelijke en emotionele grenzen omgaat. Drie minuten aandachtsoefening

*Week 4: Thema: geduld.*

Automatische piloot leren herkennen, ervaringen die de dagelijkse stress verhogen herkennen en zien wat de emotionele invloed ervan is, keuze bevorderen in hoe men de dagelijkse stress aanpakt.

*Week 5: Thema: loslaten.*

Leren om te gaan met negatieve emoties door deze te accepteren. 'Toestaan wat er is'. Huiswerk: 'Toestaan wat er is' bij heftige gevoelens, afgewisseld door de oefeningen die eerder zijn geleerd.

*Week 6: Thema: communicatie en vertrouwen.*

Leren hoe men automatisch met anderen communiceert en hoe het voelt om te communiceren vanuit een andere houding. Huiswerk: lopen en zitten met aandacht, afgewisseld door de oefeningen die eerder zijn geleerd.

*Week 7: Thema: compassie.*

Zes uur waarin verschillende oefeningen worden geïntroduceerd in stilte.

*Week 8: Thema: vanuit een nieuw perspectief kijken.*

Uitleg hoe de interactie is tussen gedachten, gedrag en emoties en hoe men kan kiezen voor een bewuste respons in plaats van een reactie vanuit de automatische piloot. Een lijst maken van de top tien van negatieve gedachten.

Huiswerk: 'eigen programma met oefeningen samenstellen'.

*Week 9: Thema: leven met aandacht.*

De deelnemers bespreken hun eigen oefenprogramma en vertellen hoe zij doorgaan met de oefeningen.

Follow-up sessie: Thema: hoe is MBCT onderdeel van het dagelijks leven geworden.

**Figuur 1.** MBCT voor CVnK-thema's

mogelijke score. Het resultaat geeft het percentage van disfunctioneren aan (range 0-100). Betrouwbaarheidsanalyse liet een goede interne consistentie zien voor de SIP (Cronbach's  $\alpha$  bij baseline = 0.81; bij nameting = 0.86; bij follow-up = 0.89).

Welbevinden werd beoordeeld aan de hand van de welbevinden lijst van de Dutch Health and Disease Inventory (De Bruin, Van Dijk, & Duivenvoorden, 1996). De schaal bestaat uit 13 items, die op een 6-punts Likert schaal worden gescoord, (range 13-78). Betrouwbaarheidsanalyse toonde een goede interne consistentie aan (Cronbach's  $\alpha$  bij baseline = 0.82; bij nameting = 0.86; bij follow-up = 0.86).

### *Controlevariabelen*

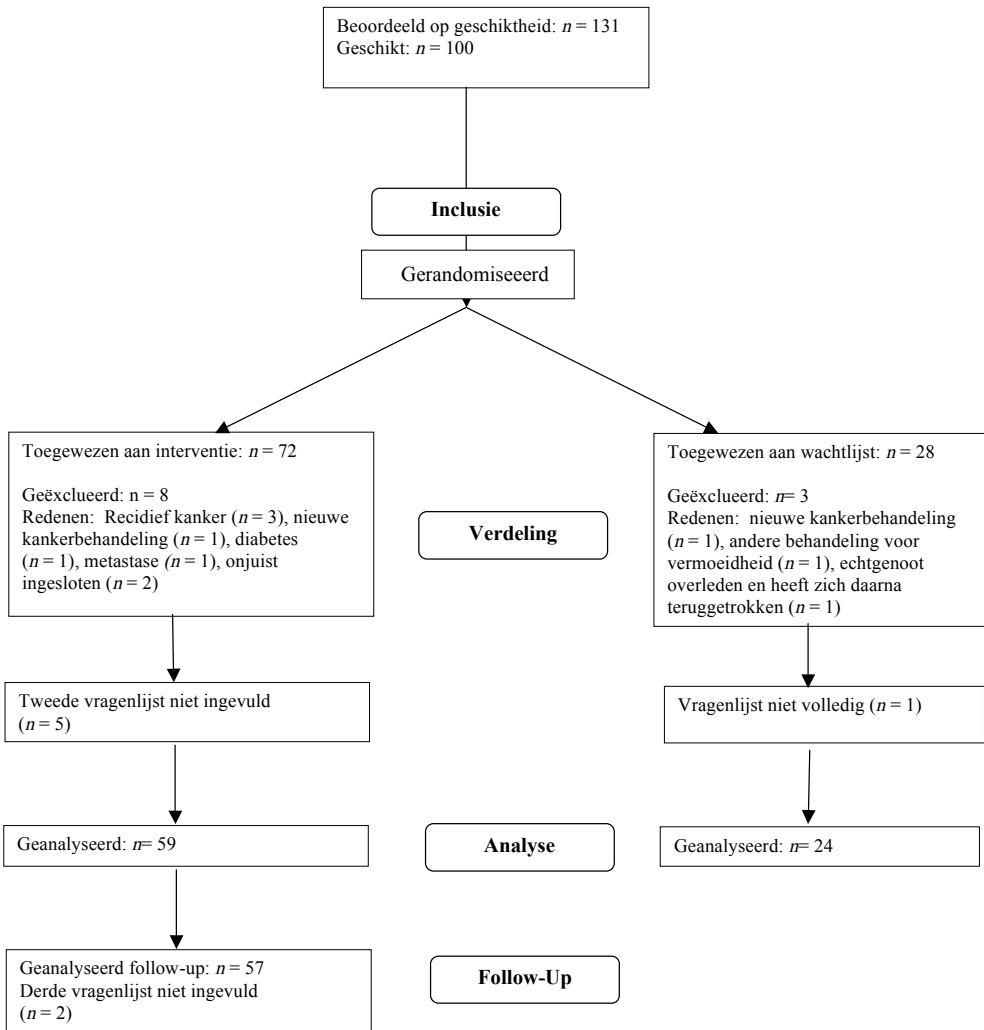
Wij hebben gecontroleerd of de groepen bij aanvang verschilden wat betreft medicatiegebruik, slaapkwaliteit, angst en depressie, omdat deze factoren gerelateerd zijn aan  $CV_{NK}$ . Slaapkwaliteit werd gemeten met de Sleep Quality Scale- $SQS$  (Mulder-Hajonides van der Meulen, Wijnberg, Hollander et al., 1980). De  $SQS$  is een zelfbeoordelvragenlijst die uit vijftien beweringen bestaat over de slaapkwaliteit gedurende de vorige nacht. Er werd een gevalideerde afkapwaarde van 4.0 gebruikt, een score onder deze norm geeft aan dat er sprake is van verstoring van de slaap (Mulder-Hajonides van der Meulen et al., 1980). Ook werden deelnemers die slaappillen gebruikten beschouwd als mensen met een slaapprobleem. Depressie en angst werden beoordeeld met de Hospital Anxiety Depression Scale ( $HADS$ ) een betrouwbaar en valide instrument om depressie bij medische patiënten te meten dat gevoelig is voor verandering (Herrmann, 1997). Bij mensen met kanker wordt een afkapwaarde van 19 gebruikt voor de totale schaal aanbevolen om te screenen voor een mogelijke klinische depressie (Le Fevre, Devereux, Smith, et al., 1999).

### *Statistische analyses*

De analyse werd gedaan over alle deelnemers met compleet ingevulde vragenlijsten, inclusief diegenen die de interventie niet afmaakten. Met behulp van onafhankelijke t-testen en Chi-kwadraat testen werd gecontroleerd of er verschillen waren tussen de twee groepen bij de voormeting. Als er een significant verschil werd gevonden, werd de baseline score gebruikt als controlevariabele bij verdere analyses. Met behulp van variantie-analyse werd onderzocht of de groepen verschilden op de uitkomstmaten, waarbij het baselineniveau als covariaat werd gebruikt. Om de klinische relevantie vast te stellen werden twee criteria gebruikt: (1) de verbetering moest  $> 1.96$  zijn volgens de Reliable Change Index (Jacobson & Truax, 1991) en (2) de eindscore moest binnen de normale range van vermoeidheid liggen. Dit werd gedefinieerd als  $< 1$  standaarddeviatie boven het gemiddelde van een normgroep (Servaes, Verhagen, & Bleijenberg, 2002); een score  $< 30.4$  op de  $CIS$  schaal ernst van vermoeidheid was dus binnen de normale range. Er werden Chi-kwadraat testen



gebruikt om het percentage klinisch verbeterde deelnemers te vergelijken tussen de interventiegroep en de wachtlijstgroep. Om te kunnen vaststellen of verbetering gemeten bij de nameting stand hield bij de follow-up, werden baseline en nameting vergeleken met de follow-up scores met gebruik van t-tests met twee gepaarde steekproeven. Het niveau van significantie werd vastgesteld op  $p = 0.05$ . De analyses werden uitgevoerd met behulp van SPSS Versie 15 voor Windows package (SPSS Inc, Chicago, IL).



Figuur 2. Stroomdiagram aandachtgerichte cognitieve therapie

## RESULTATEN

Figuur 2 laat het stroomdiagram zien van deelnemers aan het onderzoek. Honderd patiënten werden willekeurig toegewezen aan de interventie ( $n=72$ ) en de wachtlijstcontrolegroep ( $n=28$ ). Acht patiënten van de interventiegroep en drie van de controlegroep werden uitgesloten van de analyses, vanwege opnieuw optreden van kanker, metastase, het starten van een nieuwe behandeling voor kanker, of vanwege het feit onjuiste inclusie. In twee gevallen werd te laat doorgegeven dat bij de patiënt een ernstige depressie werd vastgesteld bij de intake. Bovendien vulden vijf patiënten in de interventiegroep en één patiënt in de controlegroep de tweede meting niet in, waardoor er uiteindelijk 59 patiënten in de interventiegroep overbleven en 24 in de controlegroep. Vijf patiënten stopten vroegtijdig met de interventie; vier van hen vulden wel de eindmeting in. Omdat we niet van alle deelnemers volledige gegevens hadden, konden we niet in strikte zin een intention to treat analyse doen. We hebben wel gebruikgemaakt van de gegevens van de vier patiënten die de interventie niet afmaakten, maar wel de eindmeting invulden.

Meer dan de helft (58%) van de deelnemers had borstkanker gehad. Drie patiënten hadden twee verschillende soorten kanker gehad (borstkanker en Hodgkin lymfoom bij twee patiënten, en vulvakanker en longkanker bij één patiënt).

*Tabel 1.* Baseline kenmerken van deelnemers aan het onderzoek

	MBCT <i>n</i> = 59 Gemiddelde (SD) / %	wachtlijst <i>n</i> = 24 Gemiddelde (SD) / %
Leeftijd (jaren) gemiddelde (SD)	53.1 (9.1)	49.4 (11.0)
Vrouw	86	78
<i>Burgerlijke staat</i>		
Getrouwd/Samenlevend	63	81
Gescheiden	14	14
Weduwe	2	0
Vrijgezel	22	4
Opleidingsniveau (0=laag tot 6=hoog)	4.3 (1.6)	3.9 (1.6)
<i>Werk</i>		
Werk buitenshuis	22	43
Huisvrouw/man	7	10
Part-time	22	10
Op zoek naar werk	2	14
Ziektewet	35	24

	MBCT <i>n</i> = 59	wachtlIJst <i>n</i> = 24
	Gemiddelde (SD) / %	Gemiddelde (SD) / %
Pensioen	12	0
<i>Soort kanker *</i>		
Borst	63	54
Prostaat	5	8
Colectoraal	5	4
Hodgkin	5	12
Baarmoederhals	3	4
Ovarium	2	4
Teelbal	3	0
Anders	14	14
<i>Soort behandeling *</i>		
Operatie	95	86
Chemotherapie	50	57
Radiotherapie	66	76
Hormonale therapie	29	48
<i>Medicijngebruik *</i>		
Slaapmedicatie	27	32
Anxiolitica	15	21
Pijnmedicatie	40	32
Anti-depressiva	18	11
Tijdsduur na behandeling (jaren)	3.0 (2.3)	3.1 (2.4)
<i>Controle variabele</i>		
Depressieve symptomen	16.1 (6.5)	16.0 (7.2)
Kwaliteit slaap	8.4 (3.7)	8.9 (4.1)

\* Totaal van de percentages is niet gelijk aan 100% omdat meer opties mogelijk zijn.

Er waren voorafgaand aan de interventie geen verschillen tussen de groepen in demografische, behandelings- en controlevariabelen, noch in de uitkomstvariabelen ( $p < 0.05$ ; zie tabel 1). Bijna alle deelnemers (91%) volgden tenminste zeven sessies; het gemiddelde aantal bijgewoonde sessies was acht (range 1-9).

Ongeveer een kwart van de deelnemers (25.8%) scoorde bij aanvang boven de afkapwaarde van de HADS. Een Chi-kwadraat test liet zien dat er geen verschil was in het percentage deelnemers dat boven de afkapwaarde scoorde tussen de interventiegroep en de wachtlIJstcontrolegroep ( $p = 0.37$ ). Eenderde van alle deelnemers (30.6%) had last van slaapproblemen (25% in de wachtlIJstcontrolegroep; 32% in de interventiegroep). Een Chi-kwadraat test liet zien dat dit verschil niet significant was ( $p = 0.71$ ).

**Tabel 2.** Effect van MBCT op ernst van vermoeidheid, beperkingen in functioneren en welbevinden-geanalyseerd met ANCOVA

	Baseline		Nameting		ANCOVA geschatte gemiddelden nameting <sup>a</sup>		
	M	SD	M	SD	M	95% CI	p
<i>Ernst vermoeidheid</i>							
MBCT (N=59)	47.6	6.6	35.7	11.0	35.6	33.2 tot 37.9	<0.01
Wachtlijst (N=24)	47.2	6.7	43.4	8.7	43.7	40.0 tot 47.4	
<i>Beperkingen in functioneren</i>							
MBCT (N=58)	16.9	8.9	13.4	8.8	13.2	11.5 tot 14.9	0.49
Wachtlijst (N=21)	15.5	6.4	13.5	8.1	14.3	11.5 tot 17.2	
<i>Welbevinden</i>							
MBCT (N=58)	46.4	8.2	51.8	9.5	52.0	50.2 tot 53.7	0.00
Wachtlijst (N=21)	47.1	11.0	47.3	10.5	46.4	43.6 tot 49.3	

<sup>a</sup> Gecontroleerd voor baseline-niveau

#### *Effect van de interventie*

De gemiddelde ernst van vermoeidheid bij de nameting was significant lager in de interventiegroep (95% CI = 33.2 tot 37.9) dan in de wachtlijstgroep (95% CI = 40.0 tot 47.4) gecontroleerd voor het vermoeidheidsniveau voor de behandeling (tabel 2). De grootte van het effect voor vermoeidheid (in termen van Cohen's d;  $d = [\text{gemiddelde na interventie} - \text{gemiddelde na controle}] / \text{gepoolde SD}$ ) is 0.74. Er werd geen verschil gevonden in functiebeperkingen tussen beide groepen (zie tabel 2). De gemiddelde score voor welbevinden bij de nameting was significant hoger in de interventiegroep dan in de wachtlijstgroep, gecorrigeerd voor het niveau van welbevinden voor de behandeling (tabel 2). Het aandeel klinisch verbeterde deelnemers in de interventiegroep (30%) was significant groter dan het aandeel klinisch verbeterde deelnemers in de wachtlijstgroep (4%;  $\chi^2(1) = 6.71; p = 0.007$ ).

**Tabel 3.** Follow-up vergeleken met baseline en nameting

	Follow-up		Verschil met baseline		Verschil met nameting	
	Mean	SD	95% CI	p	95% CI	p
<i>Ernst vermoeidheid</i>						
MBCT (N=57)	34.4	12.7	10.4 tot 16.5	0.00	-8 tot 3.9	0.20
<i>Beperkingen in functioneren</i>						
MBCT (N=56)	11.9	12.9	1.4 tot 8.4	0.01	-1.5 tot 4.8	0.30
<i>Welbevinden</i>						
MBCT (N=56)	54.2	9.2	-9.8 tot -5.4	0.00	-4.2 tot -0.4	0.02

### *Follow-up*

Zes maanden na de interventie gaven deelnemers aan significant minder moe te zijn, zich beter te voelen en minder beperkingen in hun functioneren te ervaren (zie tabel 3) dan bij aanvang. Het effect van de MBCT bij follow-up was gelijk aan het effect dat werd gevonden direct na de interventie wat betreft vermoeidheid en functiebeperkingen (tabel 3). Welbevinden was bij de follow-up significant verder verbeterd vergeleken met de nameting ( $p < 0.02$ ). Bij de follow-up liet 39% van de deelnemers in de interventiegroep een klinisch relevante verbetering in ernst van vermoeidheid zien.

### **DISCUSSIE**

De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat MBCT een acceptabele en potentieel effectieve behandeling is voor chronische vermoeidheid gerelateerd aan kanker (CVNK). Meteen na de interventie van negen weken leed een derde van de patiënten niet meer aan CVNK, tegenover 4% in de niet-actieve wachtlijstcontrolegroep. Zes maanden na de interventie leed 39% niet meer aan CVNK. Dit resultaat in de follow-up kon niet worden vergeleken met een controlegroep, omdat de patiënten in de wachtlijstcontrolegroep de mogelijkheid kregen de interventie te volgen na hun meting na negen weken. Bovendien verhoogde MBCT het welbevinden van de deelnemers vergeleken met de deelnemers aan de controlegroep. Het effect van de interventie op functiebeperkingen werd niet meteen na de training gezien, pas na zes maanden was er een verbetering in functioneren in vergelijking met de voormeting. Het lijkt erop dat er eerst een vermindering van de vermoeidheid moet zijn voordat het functioneren verbetert. Er is een vervolgonderzoek met een controlegroep nodig en een follow-up over langere tijd om meer te weten te komen over het effect van de interventie op het functioneren op de langere termijn.

We gebruikten een niet-actieve controlegroep en we kunnen daarom niet controleren voor zogenaamde niet-specifieke factoren, zoals aandacht van de therapeut, maatschappelijke steun en positieve verwachtingen, die ook een positief effect op de uitkomst zouden kunnen hebben. Alle groepen werden door dezelfde twee therapeuten geleid, waardoor onze bevindingen niet zonder meer gegeneraliseerd kunnen worden naar andere therapeuten. Een andere beperking is dat we niet hebben beoordeeld in hoeverre de therapeuten zich aan het protocol hielden. Er was echter niet veel ruimte om van het protocol af te wijken, omdat het was vastgelegd in een programma met thema's die de deelnemers iedere week ontvingen (zie figuur 1). De deelnemers maakten een verslag van hun oefeningen thuis in een logboek dat iedere sessie werd gekopieerd voor het onderzoek en deze aantekeningen in de logboeken toonden aan dat de deelnemers in alle groepen de oefeningen in dezelfde volgorde deden. We maakten gebruik van een speciale methode van randomiseren, omdat we zeker wilden zijn dat elke groep met twaalf deelnemers zou

beginnen. Door deze procedure kregen we een ongelijk aantal deelnemers in de twee condities, wat statistisch gezien ongunstig is; desondanks werden wel statistisch significante verschillen gevonden.

Onze bevindingen komen overeen met die van eerdere systematische reviews en meta-analyses. Deze tonen aan dat psychologische interventies een significant effect hebben op vermoeidheid gerelateerd aan kanker (Jacobsen, Donovan, Vadaparampil & Small, 2007; Kangas, Bovbjerg & Montgomery, 2008), vooral als deze interventies specifiek gericht zijn op vermoeidheid (Goedendorp, Gielissen, Verhagen & Bleijenbergh, 2009). De gemiddelde effectgrootte varieerde van 0.17 tot 1.07 (Goedendorp et al., 2009). De effectgrootte gevonden in dit onderzoek was groot ( $d = 0.74$ ) en vergelijkbaar met de effecten van CGT in groepen (effect grootte 0.81; Espie, Fleming, Cassidy, et al., 2008) en kleiner dan de effecten van individuele CGT (effect grootte: 1.05; Gielissen, 2008).

De inhoud van CGT en MBCT komt overeen in die zin dat beide interventies inzicht verschaffen in de gedachten en gedragingen die vermoeidheid beïnvloeden. Deze gedachten en dit gedrag worden echter op verschillende manieren aangepakt. Bij CGT wordt deelnemers geleerd de inhoud van de gedachten actief ter discussie te stellen en deze te vervangen door helpende gedachten. Bovendien wordt het veranderen van gedrag actief en gericht gestimuleerd met behulp van huiswerkopdrachten. In MBCT leren deelnemers afstand te nemen tot hun gedachten, zonder deze actief te veranderen en wordt verondersteld dat deelnemers hun niet-effectieve coping aan gaan passen wanneer ze bemerken welk gedrag niet adaptief is. Ook in MBCT is er overigens veel huiswerk; deelnemers wordt gevraagd zes dagen per week thuis te oefenen met aandachtsoefeningen en gerichte opdrachten om ook aandacht voor het hier en nu te hebben in het dagelijks leven. Het uitvalpercentage in de interventiegroep was erg laag (7%). Dit lage percentage doet vermoeden dat MBCT voor de meeste deelnemers een acceptabele interventie was.

Dit onderzoek werd in een klinische setting uitgevoerd (een instituut dat gespecialiseerd is in psycho-oncologie) en de huidige onderzoekssteekproef wordt geacht representatief te zijn voor de toekomstige populatie van mensen die waarschijnlijk hulp zoeken voor hun CVNK. Onze steekproef was heterogeen en klein en controle op medische en andere mogelijk verstorende variabelen was beperkt. Het is daarom nodig de resultaten te herhalen in een groter gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek in meer centra met een langere follow-up voordat we stevige conclusies kunnen trekken. Het zou interessant zijn te onderzoeken of de slaapkwaliteit en het niveau van mindfulness mediators zijn van het effect van de interventie.

Toekomstig onderzoek moet ook meer licht werpen op de kosteneffectiviteit van deze interventies. CVNK is een steeds groter wordend probleem, aanzien zowel de incidentie van kanker als het overleven bij kanker naar verwachting zal stijgen in de komende tien jaar. Daarom zijn de bevindingen van

dit onderzoek uiterst relevant: MBCT is een acceptabele en potentieel effectieve behandeling voor een groeiend aantal mensen dat aan CVnK lijdt. Inmiddels is door ons een vervolg onderzoek gestart waarbij MBCT en een interventie gericht op het verminderen van CVnK door middel van fysieke activiteit, beide aangeboden via internet applicaties, worden vergeleken met een minimale interventie. Meer informatie over dit onderzoek kunt u lezen op [www.fitternakanker.nl](http://www.fitternakanker.nl).

#### *Dankwoord*

De auteurs bedanken alle patiënten die hebben deelgenomen aan het onderzoek, de therapeuten: Welmet Hudig en Margreet van der Linden en de studenten: Richard Kits, Aletta Kuier, Aafke Beekman en Amber van der Poll voor hun hulp bij het verzamelen en analyseren van de data en Leoniek Wijngaards voor haar statistische adviezen.

#### SUMMARY

##### *Mindfulness-based cognitive therapy reduces cancer-related chronic fatigue: a treatment study*

**Introduction:** About one-third of cancer survivors suffer from severe chronic fatigue. Aim of this study was to evaluate the efficacy of mindfulness-based cognitive group therapy in reducing severe chronic fatigue in cancer survivors with mixed diagnoses. **Patients and Methods:** Participants were randomly allocated to an intervention and a waiting list condition. Analyses were based on 59 participants in the intervention condition and 24 in the waiting-list condition. Fatigue severity (Checklist Individual Strength), functional impairment (Sickness Impact Profile) and well being (Health and Disease-Inventory) were assessed before and after the 9-week intervention. The intervention group had a follow-up 6 months following the intervention. **Results:** At post-treatment measurement the proportion of clinically improved participants was 30%, versus 4% in the waiting list condition ( $\chi^2(1)=6.71$ ;  $p=0.007$ ). The mean fatigue score at post-measurement was significantly lower in the intervention group than in the waiting list group, corrected for pre-treatment level of fatigue. The mean well-being score at postmeasurement was significantly higher in the intervention group than in the waiting list group, corrected for pre-treatment level of well-being. The treatment effect was maintained at 6-month follow-up. No difference between the two conditions was found in functional impairment. **Discussion:** Mindfulness-based cognitive therapy seems an effective treatment for chronic cancer-related fatigue.

**Key words:** cancer-related fatigue; mindfulness; MBCT; intervention; oncology; well-being

#### LITERATUUR

- Bergner M, Bobbitt, R.A., Carter, W.B., et al. (1981). The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure. *Med Care*, 19, 787-805.
- Beurskens, A.J., & Bultmann, U., Kant I, et al. (2000). Fatigue Among Working People: Validity of a Questionnaire Measure. *Occup Environ Med*, 57, 353-357.
- Bruin, E.J. de, Dijk, M. van, & Duivenvoorden, H.J. (1996). *Assessing Adjustment to Cancer: the Health and Disease Inventories (HDI)*. Swets & Zeitlinger: Lisse.
- Carlson, L.E., & Garland, S.N. (2005). Impact of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) on Sleep, Mood, Stress and Fatigue Symptoms in Cancer Outpatients. *Int J Behavioral Medicine*, 12, 278-285.
- Cella, D., Davis, K., Breitbart, W., et al. (2001). Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. *J Clin Oncol*, 19, 3385-3391.
- Curt, G.A., Breitbart, W., Cella, D.F., et al (1999). Economic Impact of Cancer-Related Fatigue on Patients (Pts) and Their Caregivers. *Psycho-Oncology*, 21, 8.
- De Bruin, A.F., Witte, L.P., Stevens, F., et al. (1992). Sickness Impact Profile: the State of the Art of a Generic Functional Status Measure. *Soc Sci Med*, 35, 1003-1014.
- De Jong, N., Courtens, A.M., AbuSaad, H.H., et al. (2002). Fatigue in Patients With Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Review of the Literature. *Cancer Nurs*, 25, 283-297.
- Espie, C.A., Fleming, L., Cassidy, J., et al. (2008). Randomized Controlled Clinical Effectiveness Trial of Cognitive Behavior Therapy Compared With Treatment As Usual for Persistent Insomnia in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*, 26, 4651-4658.
- Gielissen, M.F.M., Verhagen, S., Witjes, F., et al. (2006). Effects of Cognitive Behaviour Therapy in Severely Fatigued Disease-Free Cancer Patients Compared With Patients Waiting for Cognitive Behaviour Therapy: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 24, 4882-4887.
- Gielissen, M.F. (2008). *Fatigue in cancer survivors; from assessment to cognitive behaviour therapy*. Dissertation, Ponsen en Looyen: Wageningen.
- Goldstein, D., Bennett, B., Friedlander, M., Davenport, T., Hickie, I., & Lloyd, A. (2006). Fatigue states after cancer treatment occur both in association with, and independent of, mood disorder: a longitudinal study. *BMC Cancer*, 6, 240.
- Haghighat, S., Akbari, M.E., Holakouei K, et al. (2003). Factors Predicting Fatigue in Breast Cancer Patients. *Support Care Cancer*, 11, 533-538.
- Herrmann, C. (1997). International Experiences With the Hospital Anxiety and Depression Scale--a Review of Validation Data and Clinical Results. *J Psychosom Res*, 42, 17-41.
- Jacobs, H.M., Luttik, A., Touw-Otten F.W., et al. (1990). [The Sickness Impact Profile; Results of an Evaluation Study of the Dutch Version]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 134, 1950-1954.
- Jacobsen, P.B., Donovan, K.A., Vadaparampil S.T., et al. (2007). Systematic Review and Meta-Analysis of Psychological and Activity-Based Interventions for Cancer-Related Fatigue. *Health Psychol*, 26, 660-667.
- Jacobson, N.S., & Truax, P. (1991). Clinical Significance: a Statistical Approach to Defining Meaningful Change in Psychotherapy Research. *J Consult Clin Psychol*, 59, 12-19.
- Kabat-Zinn, J., Lipworth, L., & Burney, R. (1985). The Clinical Use of Mindfulness Meditation for the Self-Regulation of Chronic Pain. *J Behav Med*, 8, 163-189.
- Kangas, M., Bovbjerg, D.H., & Montgomery, G.H. (2008). Cancer-Related Fatigue: a Systematic and Meta-Analytic Review of Non-Pharmacological Therapies for Cancer Patients. *Psychol Bull*, 134, 700-741.



- Le Fevre, P., Devereux, J., Smith, S., et al. (1999). Screening for Psychiatric Illness in the Palliative Care Inpatient Setting: a Comparison Between the Hospital Anxiety and Depression Scale and the General Health Questionnaire-12. *Palliat Med*, *13*, 399-407.
- Ledesma, D., & Kumano, H. (2009). Mindfulness-based stress reduction and cancer: a meta-analysis. *Psychooncology*, *18*, 571-579.
- Magnusson, K., Moller, A., Ekman, T., & Wallgren, A. (1999). A Qualitative Study to Explore the Experience of Fatigue in Cancer Patients. *Eur J of Cancer Care*, *8*, 224-232.
- Mulder-Hajonides van der Meulen, W., Wijnberg J, Hollander J, et al. (1980). Measurement of Subjective Sleep Quality. *European Sleep Research Society*, *5*, 98.
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., et al. (2006). Cancer-Related Fatigue: A Critical Appraisal. *Eur J Cancer*, *42*, 846-63.
- Savard, J., & Morin, C.M. (2001). Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol*, *19*, 895-908.
- Segal, Z.V., Williams, M.G., & Teasdale, J.D. (2001). *Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression: A New Approach to Preventing Relapse*. The Guilford Press: New York.
- Servaes, P., Prins, J., Verhagen, S., et al. (2002). Fatigue After Breast Cancer and in Chronic Fatigue Syndrome: Similarities and Differences. *J Psychosom Res*, *52*, 453-9.
- Servaes, P., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2002). Determinants of Chronic Fatigue in Disease-Free Breast Cancer Patients: a Cross-Sectional Study. *Ann Oncol*, *13*, 589-98.
- Smets, E.M., Garssen, B., Schuster-Uitterhoeve, A.L., & Haes, J.C. de (1993). Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*, *68*, 220-224.
- Spelten, E.R., Verbeek, J.H.A.M., Uitterhoeve, A.L.J., Ansink, A.C., Lelie, J. van de, Reijke, T.M. de, et al. (2003). Cancer, fatigue and the return of patients to work - a prospective cohort study. *European Journal of cancer*, *39*, 1562-1567.
- Sugawara, Y., Akechi, T., Okuyama T, et al. (2005). Occurrence of Fatigue and Associated Factors in Disease-Free Breast Cancer Patients Without Depression. *Support Care Cancer*, *13*, 628-636.
- Teasdale, J.D., Segal Z.V., Williams, J.M., et al. (2000). Prevention of Relapse/Recurrence in Major Depression by Mindfulness-Based Cognitive Therapy. *J Consult Clin Psychol*, *68*, 615-623.
- Van Doornen, L.J.P. (2012) Psychologie en fysiologie: een LAT relatie, rede uitgesproken ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar.
- Vercoulen, J.H.M.M., Alberts, M., & Bleijenberg, G. (1999). De Checklist Individual Strength (CIS). *Gedragstherapie*, *32*, 131-136.
- Vercoulen, J.H.M.M., Swanink, C.M.A., Fennis, J.F.M., et al. (1994). Dimensional Assessment of Chronic Fatigue Syndrome. *J Psychosom Res*, *38*, 383-392.
- Vogelzang, N.J., Breitbart, W., Cella, D., et al. (1997). Patient, Caregiver and Oncologist Perceptions of Cancer-Related Fatigue: Results of a Tripart Assessment Survey. *Seminars in Hematology*, *34*, 4-12.
- Young, K.E., & White, C.A. (2006). The Prevalence and Moderators of Fatigue in People Who Have Been Successfully Treated for Cancer. *J Psychosom Res*, *60*, 29-38.

