

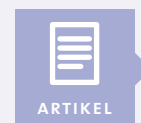
RCT naar mindfulness-based cognitieve therapie voor psychische klachten bij oncologische patiënten¹

F.COMPEN¹, E. BISSELING², M. SCHELLEKENS, R. DONDERS, L. CARLSON, M. VAN DER LEE^{2*}, A. SPECKENS^{2*}

- ACHTERGROND** Oncologische patiënten kunnen emotionele last ervaren, zoals depressieve en angstklachten (psychische distress). Mindfulness-based cognitieve therapie (MBCT) kan deze verminderen. Soms zijn er belemmeringen voor deelname aan MBCT. Individuele online-MBCT (eMBCT) kan een alternatief zijn.
- DOEL** MBCT en eMBCT vergelijken met treatment as usual (TAU) voor psychische distress bij patiënten met kanker.
- METHODE** 245 patiënten met kanker en psychische distress werden willekeurig toegewezen aan MBCT (n = 77), eMBCT (n = 90) of TAU (n = 78). Patiënten vulden vragenlijsten in bij aanvang (T₀) en na de interventie (T₁). De primaire uitkomst was mate van psychische distress op de Hospital Anxiety and Depression Scale. Uitkomsten werden geanalyseerd met lineaire gemengde modellen volgens intention-to-treat. Omdat beide interventies werden vergeleken met TAU, werd de foutmarge voor type I-fouten vastgesteld op $p < 0,025$.
- RESULTATEN** Patiënten meldden significant minder psychische distress na MBCT (Cohens d: 0,45; $p < 0,001$) en eMBCT (Cohens d: 0,71; $p < 0,001$), vergeleken met TAU.
- CONCLUSIE** Vergeleken met TAU waren MBCT en eMBCT even effectief in het verminderen van psychische distress in een steekproef heterogene patiënten met kanker.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)9, 605-616

TREFWOORDEN MBCT, mindfulness, kanker, online, psychische distress



Vanaf 2025 krijgen per jaar 20 miljoen mensen wereldwijd de diagnose kanker. Ongeveer een derde van alle kankerpatiënten ervaart emotionele last, zoals depressieve en angstklachten (psychische distress) (Carlson e.a. 2004). Comorbide psychische distress kan resulteren in verminderde kwaliteit van leven, minder naleving van behandeladviezen en langere ziekenhuisopnames (Mitchell e.a. 2011; 2013).

Mindfulness-based interventies (MBI's) (Segal e.a. 2002; Kabat-Zinn 2013), zoals mindfulness-based cognitieve therapie (MBCT), leren deelnemers om meer in het hier en nu te leven, door middel van meditatie- en bewegingsoefeningen, groeps gesprekken en didactisch onderwijs (Kabat-

Zinn 2013). Een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) van MBI's bij 955 patiënten met kanker liet significante verbeteringen zien van depressieve en angstklachten (Piet e.a. 2012). Sindsdien is dit in een aantal RCT's bevestigd (Carlson e.a. 2013; 2016; Garland e.a. 2014; Johannsen e.a. 2016; Lengacher e.a. 2016; Schellekens e.a. 2017).

Doordat MBI's gedurende meerdere weken fysieke aanwezigheid vereisen, ervaren veel kankerpatiënten belemmeringen bij deelname (Zernicke e.a. 2014). Online-interventies daarentegen zijn toegankelijk, besparen reistijd (Spijkerman e.a. 2016) en blijken effectief voor psychiatrische en somatische aandoeningen (Andersson 2016).

Bewijs voor online-MBI's (eMBI's) bij kanker is echter schaars. Eén onderzoek met 62 patiënten liet zien dat synchrone videoconferentiesessies tot significante verbeteringen leidden in stemming, stress en mindfulnessvaardigheden vergeleken met een controlegroep (Zernicke e.a. 2016). Daarnaast vertoonde een groep vermoeide patiënten (n = 257) zonder controlegroep significante verbeteringen in vermoeidheid en psychisch functioneren na online-MBCT (eMBCT) (Everts e.a. 2015).

Tot op heden heeft men in geen enkel onderzoek gelijktijdig de effectiviteit van zowel MBCT als eMBCT vergeleken met *treatment as usual* (TAU). Wij verrichtten een RCT met als primair doel onderzoeken of MBCT en eMBCT elk superieur zijn aan TAU in het verminderen van psychische distress bij kankerpatiënten. Daarbij hadden we de hypothese dat er in beide interventies, vergeleken met TAU, een afname zou zijn van psychiatrische diagnoses, angst voor terugkeer van de kanker, rumineren, en een verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, mindfulnessvaardigheden en positieve geestelijke gezondheid. Tot slot hebben we moderators van uitval en moderators van uitkomst onderzocht.

METHODEN

Onderzoeksonderwerp

Wij verrichtten een multicenter-RCT met drie parallelle groepen. De verwachte uitvalpercentages waren 15% bij MBCT en TAU en 30% bij eMBCT (Everts e.a. 2015). Gezien de verwachte uitvalpercentages was de toewijzingsratio 1:1,2:1. Patiënten die gerandomiseerd werden naar TAU, werden secundair gerandomiseerd naar MBCT of eMBCT. Het onderzoek werd goedgekeurd door de ethische commissie van het Radboud Universitair Medisch Centrum (CMO Arnhem-Nijmegen 2013/542). Het onderzoek werd geregistreerd op Clinicaltrials.gov (NCT02138513) en er werd gerapporteerd volgens de CONSORT-richtlijnen (Schulz e.a. 2010). Voorafgaand werd er een protocolartikel gepubliceerd (Compen e.a. 2015).

Deelnemers

Inclusiecriteria waren: een oncologische diagnose; een score van ≥ 11 op de *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS); computerkennis en internettoegang; mogelijkheid om deel te nemen aan zowel MBCT als eMBCT; en een goede beheersing van de Nederlandse taal. Exclusiecriteria waren: ernstige psychiatrische morbiditeit, zoals suïcidale gedachten en/of huidige psychose; verandering in psychotrope medicatie binnen een periode van 3 maanden voor de nulmeting; en eerdere deelname aan vier of meer sessies van een MBI.

AUTEUR

FÉLIX COMPEN*, onderzoeker, psycholoog en mindfulnesstrainer, Radboud Universiteit, Nijmegen.

ELSE BISSELING*, ziekenhuispsychiater, Canisius-Wilhelmina ziekenhuis, Nijmegen, onderzoeker, Radboudumc en Helen Dowling Instituut, Bilthoven.

MELANIE SCHELLEKENS, onderzoeker, Helen Dowling Instituut, Bilthoven.

ROGIER DONDERS, biostatisticus, Radboud Universiteit, Nijmegen.

LINDA CARLSON, klinisch psycholoog en onderzoeker, University of Calgary, Calgary, Canada.

MARIJE VAN DER LEE**, hoofd wetenschappelijk onderzoek, Helen Dowling Instituut, Bilthoven.

ANNE SPECKENS**, hoogleraar Psychiatrie, Radboud Universiteit, Nijmegen.

*Gedeeld eerste auteur en **gedeeld laatste auteur.

CORRESPONDENTIEADRES

Else Bisseling.

E-mail: else.bisseling@radboudumc.nl

Ondersteuning: ondersteund door Pink Ribbon (2012.WO14.C153) (opgegaan in KWF Kankerbestrijding). Carlson bekleedt de Enbridge Research Chair in Psychological Oncology, mede gefinancierd door de Canadian Cancer Society Albert/Northwest Territories Division en de Alberta Cancer Foundation.

Strijdige belangen: enkele auteurs werken bij het Helen Dowling Instituut, dat online-MBCT voor patiënten met kanker ontwikkelde en aanbiedt aan patiënten. De data-analyse werd onafhankelijk uitgevoerd door promovendi, zodat auteurs hier geen invloed op hadden. Carlson meldde royalties van eMindful.com, APA Books en New Harbinger Press.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-5-2019.

Procedure

Patiënten werden geworven via gezondheidszorgprofessionals (n = 64; 26%), onlinemediamedia (n = 49; 20%), reguliere mediamedia (n = 44; 18%), patiëntenverenigingen (n = 43; 18%) en via medepatiënten (n = 27; 11%); 18 patiënten (7%) konden zich niet herinneren hoe ze van het onderzoek hadden gehoord. Patiënten meldden zich aan op een onderzoekssite waar ze werden gescreend. Na mondelinge en schriftelijke toestemming te hebben gegeven en na voltooiing van de nulmeting, werden patiënten willekeurig toegewezen aan MBCT, eMBCT of TAU.

Interventie

FACE-TO-FACE-MBCT

Het MBCT-protocol (Kabat-Zinn 2013) was afgestemd op kankerpatiënten met kankergerelateerde psycho-educatie en aangepaste bewegingsoefeningen. MBCT bestond uit acht wekelijkse groepssessies van 2,5 uur, een stiltedag van 6 uur en dagelijkse oefeningen voor thuis met audiobestanden. Alle deelnemers van beide interventies ontvingen een informatiemap.

ONLINE-MBCT

De eMBCT werd individueel gegeven en omvatte wekelijkse asynchroon schriftelijk contact met een therapeut via een beveiligde website. De patiënten kregen toegang tot de cursusmap, logboekbeschrijvingen van (fictionele) patiënten om algemene ervaringen te benadrukken, en een inbox voor berichten. De therapeut gaf schriftelijke feedback op de ingevulde dagboeken op een afgesproken dag van de week. Vier of meer afgeronde MBCT-sessies was in beide interventies gedefinieerd als een minimum voldoende aantal (Crane & Williams 2010).

TREATMENT AS USUAL

TAU bestond uit alle gezondheidszorg die patiënten doorgaans ontvingen. Met uitzondering van het niet deelnemen aan MBI's tijdens de onderzoeksperiode waren er geen beperkingen op het gebruik van de gezondheidszorg. Gegevens over gebruik van de gezondheidszorg werden verzameld middels een gestandaardiseerde vragenlijst (Hakkaart-van Roijen e.a. 2006).

Therapeuten

Er namen 14 therapeuten deel aan het onderzoek: 7 therapeuten zorgden voor beide interventies, 2 therapeuten gaven enkel MBCT en 5 therapeuten gaven uitsluitend eMBCT. Alle therapeuten voldeden aan de criteria van de Britse *Mindfulness-Based Teacher Therapist Network Good Practice Guidelines* (Training 2011). Tijdens de interventiefase van het onderzoek werden er drie supervisedagen gehouden. Alle face-to-face-MBCT-sessies werden op video opgenomen. De competentie van therapeuten werd geëvalueerd met de *Mindfulness-Based Interventions-Teachers Assessment Criteria* (Crane e.a. 2012). Van de 9 therapeuten die werden beoordeeld, werden er 4 als bekwaam beschouwd ($n = 64$ patiënten), 3 als competent ($n = 64$ patiënten) en 2 als beginner ($n = 7$ patiënten). Betrouwbaarheid tussen de twee onafhankelijk beoordelaars onderling was 0,72.

Indicatoren

De primaire uitkomstmaat was psychische distress, gemeten met de HADS, een zelfbeoordelingsschaal met 14 items die is ontworpen om angst en depressie te beoordelen bij poliklinische patiënten met medische problemen (Zigmond & Snaith 1983; Spinhoven e.a. 1997). De HADS heeft goede psychometrische eigenschappen in de algemene medische populatie, inclusief kankerpatiënten die palliatieve zorg krijgen. De interne consistentie in deze steekproef was hoog ($\alpha = 0,87$).

Secundaire uitkomsten waren:

- Psychiatrische diagnoses, gesteld met het *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis-I Disorders* (SCID-I; First 1997). SCID-I werd afgenomen door een getrainde gedragswetenschapper (F.C.), onder supervisie van ervaren psychiaters (E.B. of A.S.) of GZ-psycholoog (M.v.d.L.).
- Angst voor terugkeer van de kanker, beoordeeld met de ernst-subschaal van de *Fear of Cancer Recurrence Inventory* (Simard & Savard 2009; van Helmondt e.a. 2017).
- Rumineren, gemeten door de rumineren-subschaal van de *Rumination and Reflection Questionnaire* (Trapnell & Campbell 1999).
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met de geestelijke en fysieke schalen van de *Short-Form-12* (Ware Jr e.a. 1996) met Nederlandse standaardcores uit een klinische steekproef (Mols e.a. 2009).
- Mindfulnessvaardigheden, gemeten met de *Five Facet Mindfulness Questionnaire-Short Form* (Bohlmeijer e.a. 2011).
- Positieve geestelijke gezondheid, gemeten met het *Mental Health Continuum-Short Form* (Keyes 2005).

Als potentiële moderator werd neuroticisme gemeten door de *Neuroticism Extraversion Openness-Five Factor Inventory* (Costa & McCrae 2008). Meer informatie over de gebruikte indicatoren is opgenomen in het onderzoeksprotocol (Compen e.a. 2015).

Steekproefgrootte

De berekening van de steekproefgrootte was gebaseerd op eerdere HADS-scores na interventie van kankerpatiënten die MBCT kregen bij het Helen Dowling Instituut (gemiddeld 10,6; SD: 6,4) vergeleken met patiënten die geen MBCT hadden gekregen (gemiddeld 14,8; SD: 8,1). Voor een power van 90% waren 65 patiënten per interventie nodig. Vanwege de verwachte uiteenlopende uitvalspercentages onder de behandelingsgroepen was de wervingsdoelstelling 245 patiënten: 76 in elk van de MBCT- en TAU-groepen en 93 in de eMBCT-groep.

Randomisatie en blinding

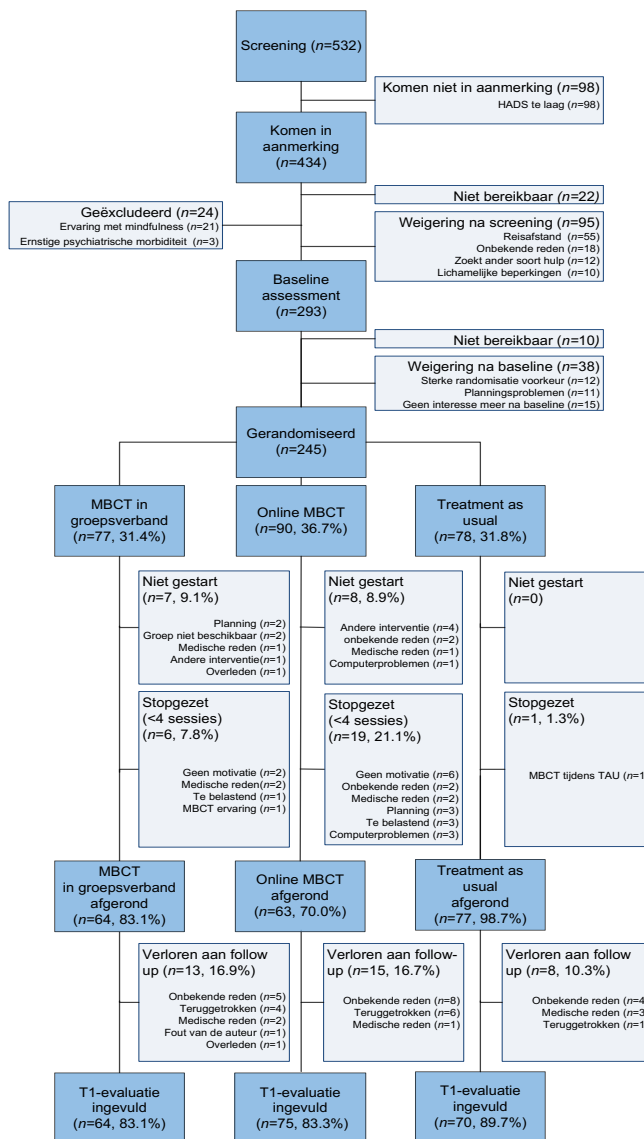
Patiënten werden willekeurig toegewezen aan MBCT, EMBCT of TAU, met een door de computer gegenereerde toewijzingssequentie, ontworpen door een onafhankelijke biostatisticus. Randomisatie werd uitgevoerd met een vaste blok grootte van 16, gestratificeerd op regio en geminimaliseerd op geslacht, kankerdiagnose (borstkanker versus andere kanker) en stadium (curatief versus palliatief) door E.B. Na randomisatie informeerde E.B. patiënten per e-mail over hun toewijzing en plande de behandelingen en de follow-upgesprekken. De gestandaardiseerde psychiatrische interviews werden uitgevoerd door F.C. en door onderzoeksassistenten die niet wisten welke behandeling aan een patiënt was toegewezen.

Statistische analyse

Verschillen in demografische en klinische variabelen werden getest door χ^2 -toetsen en t-toetsen. Continue uitkomsten werden geanalyseerd met lineaire gemengde modellen in een model met *uncorrelated residual errors* en *random intercepts*, inclusief conditie en de interactie ervan met de tijd, en stratificatie (regio) en minimalisatievariabelen (geslacht, kankerdiagnose en behandelingsplannen) als *fixed factors*. Omdat zowel MBCT als EMBCT werd vergeleken met TAU, werd de foutmarge voor tweezijdige type I-fouten gecorrigeerd tot 0,025.

Alle analyses werden uitgevoerd op basis van *intention-to-treat* (ITT). Ontbrekende continue uitkomsten werden geïmputeerd met automatische meervoudige imputaties

FIGUUR 1 CONSORT-diagram (n = 245)



TABEL 1 Sociodemografische en klinische kenmerken bij de nulmeting (n = 245)

	Totaal n = 245 n (%)	MBCT n = 77 n (%)	eMBCT n = 90 n (%)	TAU n = 78 n (%)	p
Geslacht					0,912
– Vrouw	210 (85,7)	67(87,0)	77 (85,6)	66 (84,6)	
– Man	35 (14,3)	10(13,0)	13 (14,4)	12 (15,4)	
Leeftijd in jaren					0,464
– Gemiddelde (SD)	51,7 (10,7)	52,1 (11,4)	52,4 (10,7)	50,4 (9,9)	
Getrouwd/ in een relatie					0,491
– Ja	202 (82,4)	65 (84,4)	76 (84,4)	61 (78,2)	
– Nee	43 (17,6)	12 (15,6)	14 (15,6)	17 (21,8)	
Kinderen					0,314
– Ja	169 (69,0)	48 (62,3)	65 (72,2)	56 (71,8)	
– Nee	76 (31,0)	29 (37,7)	25 (27,8)	22 (28,2)	
Opleiding					0,451
– Hoog	166 (67,8)	54 (70,1)	56 (62,2)	56 (71,8)	
– Middel	77 (31,4)	22 (28,6)	34 (37,8)	21 (26,9)	
– Laag	2 (0,8)	1 (1,3)	0	1 (1,3)	
Kankerdiagnose					0,724
– Borstkanker	151 (61,6)	53 (68,8)	53 (58,9)	45 (57,7)	
– Gynaecologische kanker	18 (7,3)	2 (2,6)	9 (10,0)	7 (9,0)	
– Prostaatcancer	16 (6,5)	6 (7,8)	7 (7,8)	3 (3,8)	
– Darmkanker	12 (4,9)	4 (5,2)	4 (4,4)	4 (5,1)	
– Anders	48 (19,7)	12 (15,6)	17 (16,6)	19 (24,4)	
Jaren sinds diagnose					0,616
– Gemiddelde	3,5 (4,7)	3,9 (5,7)	3,3 (4,0)	3,2 (4,3)	
Behandelintentie					0,472
– Curatief	206 (84,1)	68 (88,3)	74 (82,2)	64 (82,1)	
– Palliatief	39 (15,9)	9 (11,7)	16 (17,8)	14 (17,9)	
Behandeling bij inclusie					0,694
– Geen	133 (53,1)	43 (55,8)	49 (54,4)	41 (52,6)	
– Hormoonbehandeling	79 (32,2)	22 (28,6)	28 (31,1)	29 (37,2)	
– Combinatie	12 (4,9)	4 (5,2)	4 (4,4)	4 (5,1)	
– Immunotherapie	9 (3,7)	1 (1,3)	5 (5,6)	3 (3,8)	
– Radiotherapie	8 (3,3)	5 (6,5)	3 (3,3)	0	
– Chemotherapie	4 (1,6)	2 (2,6)	1 (1,1)	1 (1,3)	

op basis van lineaire regressie (20 iteraties). De meervoudige imputatiedataset werd beschouwd als de primaire dataset. Cohens d-effectgroottes werden berekend met postinterventiegemiddeldes en SD's gecombineerd uit de aanvangsmeting (McGough & Faraone 2009). Effectgroottes werden in overeenstemming met de richtlijnen van Cohen (1977) geïnterpreteerd als klein (0,2-0,5), gemiddeld (0,5-0,8) of groot (> 0,8). Bovendien werd de *reliable change index* (RCI) berekend door de waargenomen verschilscore te delen door de SE van

meting. De toestand van elke deelnemer werd gecategoriseerd als verbeterd (RCI < -1,96), niet veranderd (-1,96-1,96) of verslechterd (RCI > 1,96). Verbeteringen wat betreft psychiatrische diagnose en RCI werden beoordeeld met χ^2 -toetsen.

Verkennde moderatieanalyses van uitval werden uitgevoerd met logistische regressie, inclusief een interactie-term tussen een patiënt die het programma voltooid had (ja/nee) en mogelijke moderators: geslacht, leeftijd, kankerdiagnose, behandelingsplan, psychiatrische diagnose,

TABEL 2 Gemiddelden bij nulmeting en na interventie en verschillen tussen groepen op primaire en secundaire uitkomstmaten

Uitkomstmaat	MBCT			eMBCT			TAU			p ^a overall
	n	M	SD ^b	n	M	SD ^b	n	M	SD ^b	
Primair										
- HADS										
- To	77	18,81	6,70	90	17,24	7,07	78	17,04	5,79	
- T1	77	13,69	0,78	90	11,88	0,69	78	16,48	0,78	< 0,001
Secundair										
- FCRI severity										
- To	77	21,49	6,55	90	21,20	5,80	77	21,13	7,28	
- T1	77	18,65	0,79	90	17,06	0,81	78	20,53	0,84	< 0,001
RRQ rumineren										
- To	77	44,04	7,96	90	43,09	8,17	77	42,69	8,56	
- T1	77	38,12	1,04	90	37,26	0,97	78	41,56	1,05	< 0,001
SF-12 Mental										
- To	77	32,48	10,19	90	34,50	12,15	78	34,74	11,10	
- T1	77	42,71	1,23	90	44,25	1,21	78	36,42	0,95	< 0,001
SF-12 Physical										
- To	77	46,06	8,88	90	45,62	10,25	78	45,40	8,24	
- T1	77	48,43	1,11	90	47,60	1,20	78	45,40	1,21	> 0,05
FFMQ-SF totaal										
- To	77	72,43	9,69	90	76,39	10,87	77	75,75	11,18	
- T1 geïmputeerd	77	81,61	1,29	90	85,75	1,33	78	76,73	1,41	< 0,001
MHC-SF totaal										
- To	77	34,05	12,39	90	37,16	13,77	77	37,56	12,46	
- T1 geïmputeerd	77	38,85	1,51	90	43,13	1,46	78	37,36	1,59	< 0,005

ES: effectgrootte; Est: schatting (estimate); FCRI: Fear of Cancer Recurrence Inventory; FFMQ: Five Facet Mindfulness Questionnaire-Short Form; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; eMBCT: Internet-based mindful-based cognitive therapy; MBCT, mindfulness-based cognitive therapy; MHC-SF, Mental Health Continuum-Short Form; RRQ: Rumination and Reflection Questionnaire; SD: standarddeviatie; SF-12: Short Form-12; TAU: treatment as usual.

^aOmdat zowel MBCT als eMBCT werden vergeleken met TAU, werd de foutmarge voor tweezijdige type I-fouten gecorrigeerd naar 0,025.

^bSE voor geïmputeerde gemiddelden.

neuroticisme en therapeut. Verkennende moderatieanalyses van de primaire uitkomst werden uitgevoerd door een driedelige interactieterm tussen situatie, tijd en mogelijke moderators: geslacht, leeftijd, kankerdiagnose, behandelingsplan, psychiatrische diagnose, neuroticisme en therapeut.

RESULTATEN

Onderzoeksteekproef

In totaal werden 532 patiënten gescreend met de HADS (FIGUUR 1), van wie er 98 (18,4%) werden uitgesloten wegens een score < 11. Van de 434 patiënten met wie telefonisch contact werd opgenomen, werden 24 patiënten (5,5%) uitgesloten vanwege eerdere ervaringen met

Lineair gemengd model: tussen-groepverschillen

TAU-MBCT				TAU-eMBCT			
Est.	SE	p	ES	Est.	SE	p	ES
4,55	1,02	< 0,001	0,43	4,81	0,95	< 0,001	0,63
2,234	0,89	0,013	0,29	3,52	0,84	< 0,001	0,53
4,77	1,20	< 0,001	0,42	4,68	1,14	< 0,001	0,52
-8,55	1,98	< 0,001	0,56	-8,07	1,92	< 0,001	0,70
-2,37	1,61	0,14	0,33	-1,99	1,57	0	0,24
-8,17	1,82	< 0,001	0,46	-8,35	1,70	< 0,001	0,84
-4,97	1,71	0,004	0,11	-6,15	1,66	< 0,001	0,44

mindfulness, kon met 22 patiënten (5,1%) geen contact worden gekregen en weigerden 95 patiënten (21,9%) deel te nemen vanwege de mogelijke reisafstand (n = 55; 12,7%); sterke voorkeur voor randomisatie (n = 12; 2,8%), van wie er 4 een voorkeur hadden voor eMBCT en 8 voor persoonlijke groeps-MBCT, en planningsproblemen (n = 11; 2,5%). Van de resterende 293 patiënten kon met nog eens 10 patiënten (3,4%) geen contact worden gekregen en weigerden 38 patiënten (13,0%) deel te nemen na de nulmeting. Er waren geen significante verschillen in gemiddelde HADS-scores tussen de 133 patiënten die weigerden (20,4; SD: 5,6) en degenen die willekeurig werden toegewezen (20,6; SD: 6,2). In totaal werden 245 kankerpatiënten willekeurig toegewezen aan MBCT (n = 77), eMBCT (n = 90) of TAU (n = 78). De drie groepen waren niet verschillend in demografische

of klinische kenmerken bij de nulmeting (TABEL 1). Het gemiddelde aantal maanden tussen de nulmeting en de postinterventiebeoordelingen verschilde niet tussen MBCT (5,4; SD: 2,3) en eMBCT (5,9; SD: 1,8; p = 0,13), maar was in beide interventiegroepen hoger dan bij de TAU-groep (3,5; SD: 0,9; p < 0,001).

70 van de 77 patiënten (90,9%) startten MBCT en 71 patiënten (92,2%) voltooiden 4 of meer sessies (gemiddeld 7,9; SD: 1,3; FIGUUR 1). 82 van de 90 patiënten (91,1%) startten eMBCT en 71 patiënten voltooiden 4 of meer sessies (gemiddeld 8,6; SD: 1,2). Het aantal geschatte dagelijkse minuten mindfulnessoefeningen verschilde niet significant tussen MBCT (n = 56; gemiddeld 30,6; SD: 26,0) en eMBCT (n = 70; gemiddeld 28,7; SD: 29,3; p = 0,69). Uitval van de interventies was significant hoger in de eMBCT-groep dan in de MBCT-groep: $\chi^2(1, n = 167) = 3,92$ (p = 0,047). Er was een aanzienlijk aantal patiënten die geen reactie gaven op de evaluatie na de behandeling (16,9% in de MBCT-groep, 16,7% in de eMBCT-groep en 10,3% in de TAU-groep), maar dit verschilde niet significant tussen de condities onderling (p = 0,41).

Gebruik van gezondheidszorg

Er waren geen significante verschillen in gebruik van de gezondheidszorg tussen de interventie- en TAU-groepen, behalve in het aantal patiënten dat een poliklinische behandeling kreeg (bijv. chemotherapie); dat was hoger in de TAU-groep.

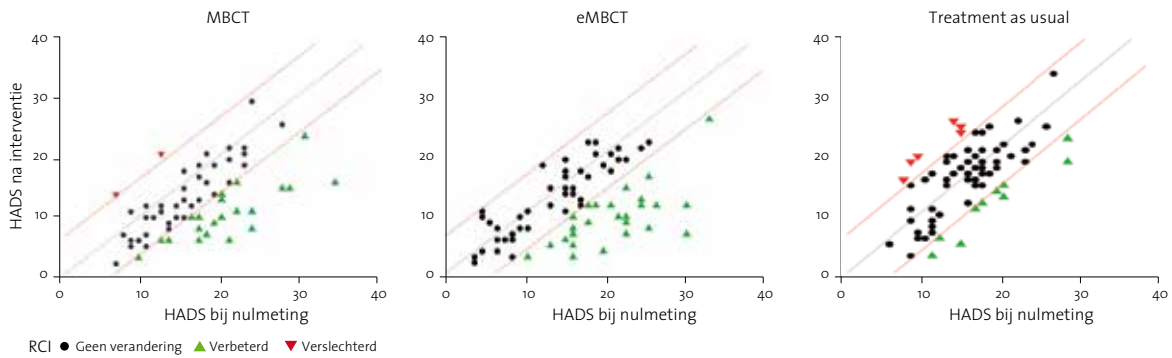
Veiligheid

Er werden in totaal 21 ernstige bijwerkingen die geen verband hielden met de interventie gerapporteerd in de MBCT-groep (n = 6), eMBCT-groep (n = 9) en TAU-groep (n = 6) (Bijlage TABEL 1A, online op www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl). Tijdens de onderzoeksperiode overleed na randomisatie één patiënt aan zijn ziekte.

Interventieresultaten

De patiënten in de MBCT- en eMBCT-condities rapporteerden significant minder psychische distress na de interventie dan de patiënten die TAU kregen, met kleine tot middelgrote effectgroottes (Cohens d = 0,45 en 0,71 respectievelijk; TABEL 2, FIGUUR 2). Het deel van de patiënten dat betrouwbare verbetering liet zien, was significant groter in MBCT dan in de TAU-conditie (36% vs. 14%; $\chi^2(1, n = 134) = 8,44$; p = 0,004) en in de eMBCT- dan in de TAU-conditie (37% vs. 14%; $\chi^2(1, n = 145) = 9,95$; p = 0,002). Verbetering in het aantal psychiatrische diagnoses was voor beide interventies gunstig in vergelijking met TAU, maar niet statistisch significant (MBCT: 32% vs. 16%; $\chi^2(1, n = 126) = 4,73$; p = 0,030, en eMBCT: 29% vs. 16%; $\chi^2(1, n = 138) = 3,15$; p = 0,076) (TABEL 3).

FIGUUR 2 Verandering in HADS-scores tussen nulmeting en na interventie voor MBCT (A), eMBCT (B) en TAU (C). De rode bovenste en onderste lijnen zijn de bovengrens (erboven geeft ‘verslechterd’ aan) en ondergrens (eronder geeft ‘verbeterd’ aan) van het 95%-BI van de reliable change index (RCI).



In vergelijking met de TAU-conditie was zowel in de MBCT- als de eMBCT-conditie de angst voor terugkeer van de kanker significant verminderd (Cohens d 0,27 en 0,53 resp.), evenals het rumineren (Cohens d 0,42 en 0,51 resp.). Ook was zowel in de MBCT- als in de eMBCT-conditie de kwaliteit van leven gerelateerd aan geestelijke gezondheid verbeterd (Cohens d 0,59 en 0,67 resp.), maar niet de kwaliteit van leven gerelateerd aan fysieke gezondheid (Cohens d 0,35 en 0,24 resp.). Ze resulteerden ook in betere mindfulnessvaardigheden (Cohens d 0,47 en 0,82 resp.) en toegenomen positieve geestelijke gezondheid vergeleken met TAU (Cohens d 0,12 en 0,44 resp.).

Moderatie

Verkennde analyses leverden geen significante moderatie van de interventie-uitval of primaire uitkomst in de analyses waarin we beide interventies afzonderlijk met TAU vergeleken (alle $p > 0,05$), behalve voor neuroticisme. In de analyses waarin we beide MBCT-interventies met TAU vergeleken, was er een significante interactie tussen neuroti-

cisme en interventiesituatie (MBCT versus TAU: $p = 0,014$; eMBCT versus TAU: $p = 0,004$). Patiënten die bij de nulmeting hoger scoorden op neuroticisme verbeterden meer wat psychische distress betreft in beide interventiecondities dan bij TAU.

DISCUSSIE

Uit een grote steekproef van heterogene kankerpatiënten bleek dat zowel MBCT als eMBCT leidde tot een statistisch significante en klinisch betrouwbare afname van psychische distress vergeleken met TAU. Beide interventies toonden in vergelijking met TAU soortgelijke afname van angst voor de terugkeer van de kanker, minder rumineren, en verbeteringen in de kwaliteit van leven wat betreft geestelijke (maar niet fysieke) gezondheid, mindfulnessvaardigheden en positieve geestelijke gezondheid. Ons onderzoek bevestigt eerdere bevindingen betreffende de effectiviteit van eMBI's voor kankerpatiënten (Zernicke e.a. 2014; Everts e.a. 2015). Hoewel patiënten de groepsetting belangrijk vinden voor MBI's (Schellekens e.a. 2016),

TABEL 3 Klinisch significante verbetering gemeten met de reliable change index bij HADS en psychiatrische diagnose tussen nulmeting en na interventie voor MBCT-, eMBCT- en TAU-groepen

	Reliable change index (n = 209)						Psychiatrische diagnose (n = 202)									
	MBCT n = 64		eMBCT n = 75		TAU n = 70		MBCT n = 64		eMBCT n = 76		TAU n = 62					
	n	%	p*	n	%	p*	n	%	n	%	p*	n	%			
Verbeterd	23	36	0,004	28	37	0,002	10	14	21	33	0,030	22	29	0,076	10	16
Geen verandering	39	61		47	63		54	77	34	67		50	66		49	79
Verslechterd	2	3	0,184	0	0	0,010	6	9	0	0	0,075	4	5	0,910	3	5

* χ^2 -toetsen tussen groepen voor de betreffende situatie met TAU

suggereert dit onderzoek dat individuele begeleiding eMBCT met beperkte feedback van therapeuten ook effectief is, waardoor de toegankelijkheid van deze interventie voor kankerpatiënten wordt vergroot. eMBCT ging gepaard met hogere uitvalpercentages dan MBCT. Verkennende analyses leverden geen moderators voor uitval bij de interventies. Aanvullend kwalitatief onderzoek naar de redenen voor uitval is van cruciaal belang voor het verbeteren van de doeltreffendheid van online-interventies (Melville e.a. 2010).

Sterke punten en beperkingen

Een belangrijk aspect van dit onderzoek is de brede, landelijke werving en de patiëntgerichte aard van de werving resulterend in een voor de klinische praktijk relevant steekproef. Andere sterke punten zijn dat we bij de interventies strikte protocollen volgden, dat de interventies werden uitgevoerd door gekwalificeerde therapeuten en dat de competentie van de therapeuten werd beoordeeld door twee onafhankelijke, ervaren therapeuten.

Daarnaast hebben we systematisch gegevens verzameld over gebruik van de gezondheidszorg tijdens het onderzoek en hebben we een breed scala aan uitkomstmaten gebruikt, waaronder interviews die werden beoordeeld door de observeerder en vragenlijsten voor zelfrapportage. Naast deze sterke punten heeft het onderzoek enkele beperkingen. Het onderzoek werd niet uitgevoerd om de twee interventies met elkaar te vergelijken of om de non-inferioriteit van eMBCT ten opzichte van MBCT te bepalen, omdat dit een grotere steekproefgrootte zou vereisen. Zoals ook bij ander psycho-oncologisch onderzoek was de meerderheid van de deelnemers van middelbare leeftijd en had borstkanker. Hoewel dit overeenkomt met algemene kenmerken van kankerpatiënten die psychosociale ondersteuning zoeken (van Scheppingen e.a. 2014), zou dit de generaliseerbaarheid naar patiënten met andere types kanker kunnen beperken.

Aangezien een inclusiecriteria was de bereidheid om zowel MBCT als eMBCT te ondergaan, is de huidige steekproef waarschijnlijk niet representatief voor patiënten die eMBCT in de klinische praktijk zouden prefereren. Omdat behandelingsvoorkeur vaak positief wordt gecorreleerd met de uitkomst van een behandeling (Garssen e.a. 2016), zouden wij verwachten dat deze RTC een onderschatting opleverde van de effecten van eMBCT in plaats van een overschatting ervan.


Implicaties

Wat betreft de implicaties van het onderzoek: we zouden de langetermijnresultaten moeten verzamelen om het aanhouden van de effecten te evalueren. Daarnaast zou het goed zijn gegevens over de kosteneffectiviteit van MBI's bij kankerpatiënten te verzamelen (Swift & Greenberg 2012). Ook zou men mogelijke mediators van het effect, zoals mindfulnessvaardigheden of rumineren, verder kunnen onderzoeken (Carlson e.a. 2004; Kazdin 2008).

Implementatie van eMBCT zou MBI's toegankelijker kunnen maken voor kankerpatiënten. Uitval bij eMBCT zou men mogelijk kunnen verminderen door de manier waarop men eMBI's aanbiedt (Gu e.a. 2015). Kwalitatief onderzoek heeft aangetoond dat aspecten zoals de individuele aard en asynchrone interactie binnen de eMBCT nuttig kunnen zijn voor sommige patiënten (Compen e.a. 2017; Toivonen e.a. 2017). Toekomstig onderzoek moet duidelijk maken hoe verschillende eMBCT-ontwerpen de toegankelijkheid, therapietrouw en effectiviteit van de interventie nog meer zouden kunnen verbeteren (Compen e.a. 2017). Een mogelijkheid daartoe is een gemengde vorm die de voordelen van face-to-face- en online-elementen combineert (Wentzel e.a. 2016).

NOOT

1 Dit artikel werd eerder gepubliceerd in *Journal of Clinical Oncology* (2018; 36: 2413-21) met als titel 'Face-to-face and internet-based mindfulness-based cognitive therapy compared with treatment as usual in reducing psychological distress in patients with cancer: a multicenter randomized controlled trial'. Afgedrukt met toestemming.

 Artsen en therapeuten van het Radboudumc, Nijmegen; Helen Dowling Instituut, Bilthoven; De Vruchtenburg, Leiden/Rotterdam; Ingeborg Douwes Centrum, Amsterdam; Het Behouden Huys, Haren en het Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch verwezen patiënten naar het onderzoek. Heidi Willemse, Eva Witteveen, Merel Brands en David Huijts hielpen bij het verzamelen van gegevens. Ellen Jansen, Rinie van den Boogaart, Coen Völker, Joyce Vermeer, Bert Vedder, Ineke Vogel, Mira Reus, Lot Heijke, Maria van Balen, Annetje Brunner, Maya Schroevers, Stephanie Verhoeven en Janine Mutsaers gaven de mindfulness-based cognitieve therapie, online of in groepsverband. Caroline Hoffman assisteerde bij de supervisie van de therapeuten. Double Dutch assisteerde bij de vertaling van dit artikel.

LITERATUUR

- Andersson G. Internet-delivered psychological treatments. *Annual review of clinical psychology* 2016; 12: 157-79.
- Bohlmeijer E, ten Klooster PM, Fledderus M, Veehof MM, Baer R. Psychometric properties of the five facet mindfulness questionnaire in depressed adults and development of a short form. *Assessment* 2011.
- Carlson L, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, e.a. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 2297.
- Carlson LE, Doll R, Stephen J, Faris P, Tamagawa R, Drysdale E, e.a. Randomized controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer (mindset). *J Clin Oncol* 2013; 31: 3119-26.
- Carlson LE, Tamagawa R, Stephen J, Drysdale E, Zhong L, Specia M. Randomized-controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy among distressed breast cancer survivors (mindset): Long-term follow-up results. *Psychooncology* 2016; 25: 750-9.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavior sciences*. New York: Academic Press; 1977.
- Compen FR, Bisseling EM, Schellekens MP, Jansen ET, van der Lee ML, Speckens AE. Mindfulness-based cognitive therapy for cancer patients delivered via internet: Qualitative study of patient and therapist barriers and facilitators. *J Med Internet Res* 2017; 19: e407.
- Compen FR, Bisseling EM, Van der Lee ML, Adang EMM, Donders ART, Speckens AEM. Study protocol of a multicenter randomized controlled trial comparing the effectiveness of group and individual internet-based mindfulness-based cognitive therapy with treatment as usual in reducing psychological distress in cancer patients: The BeMind study. *BMC Psychology* 2015; 3: 27.
- Costa PT, McCrae RR. The Revised Neo Personality Inventory (Neo-PI-R). *The SAGE handbook of personality theory and assessment* 2008; 2: 179-98.
- Crane C, Williams JMG. Factors associated with attrition from mindfulness-based cognitive therapy in patients with a history of suicidal depression. *Mindfulness* 2010; 1: 10-20.
- Crane RS KW, Williams JMG, Hastings RP, Cooper L, Fennell MJV. *Competence in teaching mindfulness-based courses: Concepts, development and assessment*. *Mindfulness* 2012; 3: 76-84.
- Everts FZB, van der Lee ML, de Jager Meezenbroek E. Web-based individual mindfulness-based cognitive therapy for cancer-related fatigue - a pilot study. *Internet Interventions* 2015; 2: 200-13.
- First MB. *Structured Clinical Interview For DSM-IV Axis I Disorders*. Biometrics Research Department 1997.
- Garland SN, Carlson LE, Stephens AJ, Antle MC, Samuels C, Campbell TS. Mindfulness-based stress reduction compared with cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia comorbid with cancer: A randomized, partially blinded, noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 449-57.
- Garssen B, Van der Lee M, Van der Poll A, Ranchor AV, Sanderman R, Schroevers MJ. Characteristics of patients in routine psycho-oncological care, and changes in outcome variables during and after their treatment. *Psychology & health* 2016; 31: 1237-54.
- Gu J, Strauss C, Bond R, Cavanagh K. How do mindfulness-based cognitive therapy and mindfulness-based stress reduction improve mental health and wellbeing? A systematic review and meta-analysis of mediation studies. *Clin Psychol Rev* 2015; 37: 1-12.
- Hakkaart-van Roijen L, Van Straten A, Al M, Rutten F, Donker M. Cost-utility of brief psychological treatment for depression and anxiety. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 323-9.
- Johannsen M, O'Connor M, O'Toole MS, Jensen AB, Højris I, Zachariae R. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy on late post-treatment pain in women treated for primary breast cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3390-9.
- Kabat-Zinn J. *Full catastrophe living, revised edition: How to cope with stress, pain and illness using mindfulness meditation*. Londen: Piatkus; 2013.
- Kazdin AE. Evidence-based treatment and practice: New opportunities to bridge clinical research and practice, enhance the knowledge base, and improve patient care. *Am Psychol* 2008; 63: 146.
- Keyes CL. Mental illness and/or mental health? Investigating axioms of the complete state model of health. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73: 539.
- Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Ramesar S, Park JY, Alinat C, e.a. Examination of broad symptom improvement resulting from mindfulness-based stress reduction in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2827.
- McGough JJ, Faraone SV. Estimating the size of treatment effects: Moving beyond p values. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6: 21.
- Melville KM, Casey LM, Kavanagh DJ. Dropout from internet-based treatment for psychological disorders. *Br J Clin Psychol* 2010; 49: 455-71.
- Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, e.a. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011; 12: 160-74.
- Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, Paul J, Symonds P. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 721-32.

- Mols F, Pelle AJ, Kupper N. Normative data of the SF-12 health survey with validation using postmyocardial infarction patients in the Dutch population. *Qual Life Res* 2009; 18: 403-14.
- Piet J, Würtzen H, Zachariae R. The effect of mindfulness based therapy on symptoms of anxiety and depression in adult cancer patients and survivors: A systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2012; 80: 1007-20.
- Schellekens M, van den Hurk D, Prins J, Donders A, Molema J, Dekhuijzen R, e.a. Mindfulness-based stress reduction added to care as usual for lung cancer patients and/or their partners: A multicentre randomized controlled trial. *Psycho-oncology* 2017; 26: 2118-26.
- Schellekens MP, Jansen ET, Willemse HH, van Laarhoven HW, Prins JB, Speckens AE. A qualitative study on mindfulness-based stress reduction for breast cancer patients: How women experience participating with fellow patients. *Support Care Cancer* 2016; 24: 1813-20.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. Consort 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine* 2010; 8: 18.
- Segal ZV, Teasdale JD, Williams JM, Gemar MC. The mindfulness-based cognitive therapy adherence scale: Inter-rater reliability, adherence to protocol and treatment distinctiveness. *Clinical Psychology & Psychotherapy* 2002; 9: 131-8.
- Simard S, Savard J. Fear of Cancer Recurrence Inventory: Development and initial validation of a multidimensional measure of fear of Cancer Recurrence. *Support Care Cancer* 2009; 17: 241-51.
- Spijkerman MP, Pots WT, Bohlmeijer ET. Effectiveness of online mindfulness-based interventions in improving mental health: A review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2016; 45: 102-14.
- Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PPA, Kempen GJM, Speckens AEM, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997; 27: 363-70.
- Swift JK, Greenberg RP. Premature discontinuation in adult psychotherapy: A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2012; 80: 547-59.
- Toivonen KI, Zernicke K, Carlson LE. Web-based mindfulness interventions for people with physical health conditions: Systematic review. *J Med Internet Res* 2017; 19: e303.
- Training AMBT. Uk network for mindfulness-based teachers good practice guidelines for teaching mindfulness-based courses. 2011.
- Trapnell PD, Campbell JD. Private self-consciousness and the five-factor model of personality: distinguishing rumination from reflection. *J Pers Social Psychology* 1999; 76: 284.
- van Helmondt SJ, van der Lee ML, de Vries J. Translation and validation of the Dutch version of the Fear of Cancer Recurrence Inventory (FCRI-NL). *J Psychosom Res* 2017; 102: 21-8.
- van Scheppingen C, Schroevers MJ, Pool G, Smink A, Mul VE, Coyne JC, e.a. Is implementing screening for distress an efficient means to recruit patients to a psychological intervention trial? *Psycho-Oncol* 2014; 23: 516-23.
- Ware Jr JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996: 220-33.
- Wentzel J, van der Vaart R, Bohlmeijer ET, van Gemert-Pijnen JE. Mixing online and face-to-face therapy: How to benefit from blended care in mental health care. *JMIR mental health* 2016; 3: e9.
- Zernicke KA, Campbell TS, Specia M, McCabe-Ruff K, Flowers S, Carlson LE. A randomized wait-list controlled trial of feasibility and efficacy of an online mindfulness-based cancer recovery program: The eTherapy for cancer applying mindfulness trial. *Psychosom Med* 2014; 76: 257-67.
- Zernicke KA, Campbell TS, Specia M, Ruff KM, Flowers S, Tamagawa R, e.a. The eCALM Trial: eTherapy for cancer applying mindfulness. Exploratory analyses of the associations between online mindfulness-based cancer recovery participation and changes in mood, stress symptoms, mindfulness, posttraumatic growth, and spirituality. *Mindfulness* 2016; 7: 1071-81.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.

SUMMARY

RCT about mindfulness-based cognitive therapy for psychological distress in cancer patients

F. COMPEN, E. BISSELING, M. SCHELLEKENS, R. DONDEERS, L. CARLSON, M. VAN DER LEE, A. SPECKENS

BACKGROUND Cancer patients may experience psychological distress, like anxiety and depressive symptoms. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) has been shown to alleviate this psychological distress. However, patients experience barriers in participating in face-to-face MBCT. Individual internet-based MBCT (eMBCT) could be an alternative.

AIM To compare MBCT and eMBCT to treatment as usual (TAU) for psychological distress in cancer patients.

METHOD 245 cancer patients with psychological distress were randomly allocated to MBCT (n = 77), eMBCT (n = 90) or TAU (n = 78). Patients completed baseline (T₀) and post-intervention (T₁) assessments. The primary outcome was psychological distress on the Hospital Anxiety and Depression Scale. Outcomes were analyzed using linear mixed modeling on the intention-to-treat sample. Since both interventions were compared to TAU, the type I error rate was set to $p < 0.025$.

RESULTS Compared to TAU, patients reported significantly less psychological distress after both MBCT (Cohen's $d = 0.43$, $p < 0.001$) and eMBCT (Cohen's $d = 0.63$, $p < 0.001$).

CONCLUSION Compared to TAU, MBCT and eMBCT were similarly effective in reducing psychological distress in a sample of distressed heterogeneous cancer patients.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)9, 605-616

KEY WORDS cancer, MBCT, mindfulness, online, psychological distress