

De Eva-studie

Een gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie en fysieke activiteit op menopauzale klachten bij vrouwen die behandeld zijn voor borstkanker

Auteurs S.F.A. Duijts, H.S.A. Oldenburg, M. van Beurden en N.K. Aaronson

Trefwoorden borstkanker, cognitieve gedragstherapie, menopauze, sport

Samenvatting

Premenopauzale vrouwen met borstkanker die chemotherapie of hormonale therapie hebben ondergaan, kunnen vroegtijdig menopauzale klachten krijgen. Gezonde vrouwen die in de natuurlijke menopauze terechtkomen, kunnen hormoonvervangende therapie voorgeschreven krijgen om de vasomotorische en seksuele symptomen te verlichten. Vanwege het tumorbevorderende effect is hormoonvervangende therapie niet mogelijk bij patiënten met een

borstkankergeschiedenis. In de Eva-studie, een gerandomiseerde multicenterstudie, wordt de effectiviteit onderzocht van cognitieve gedragstherapie, fysieke activiteit en de combinatie van beide interventies op menopauzale klachten bij jonge vrouwen die behandeld zijn voor borstkanker. Secundaire uitkomstmaten zijn seksualiteit, lichaams- en zelfbeeld, psychologische spanning en kwaliteit van leven.

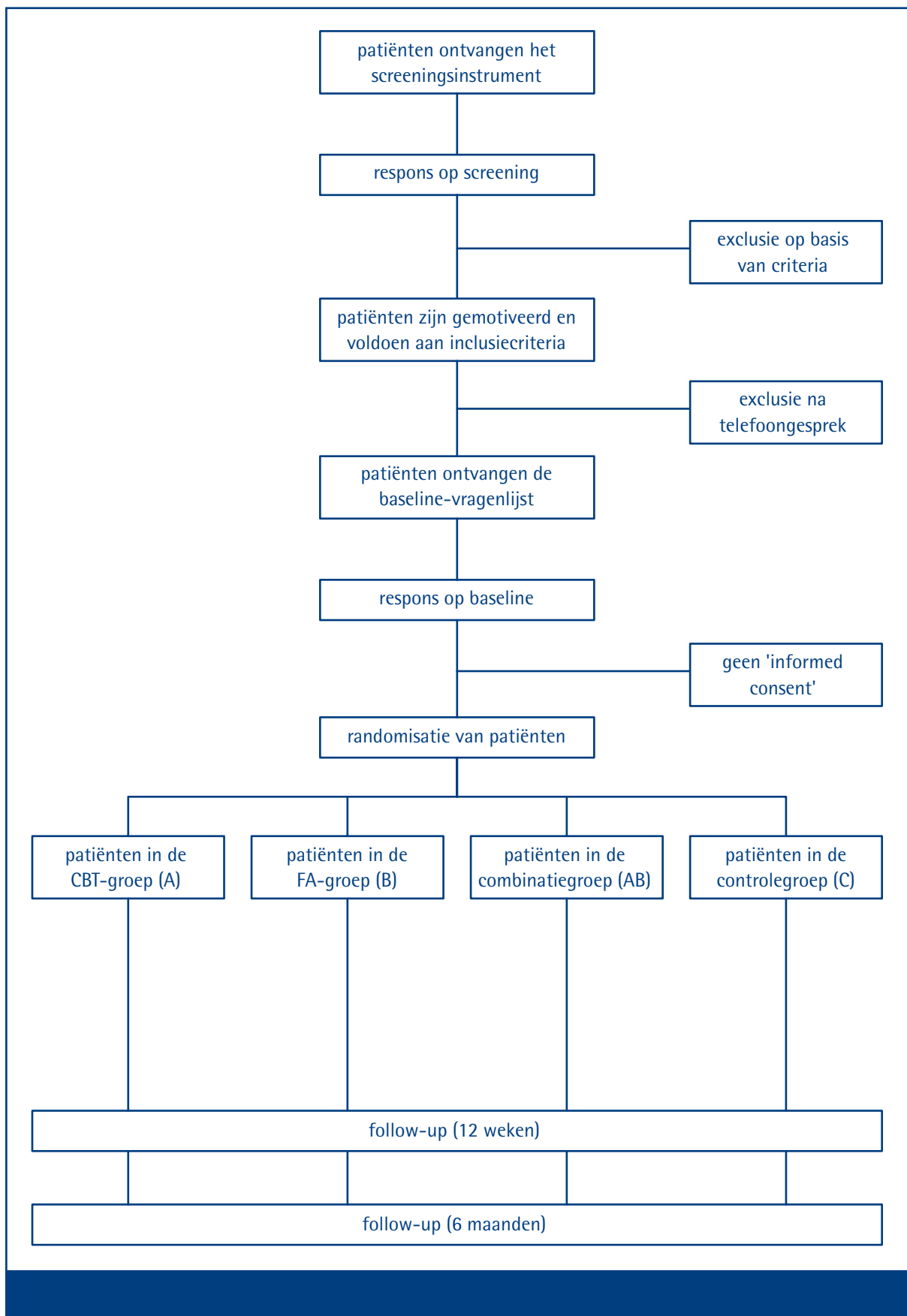
(*Ned Tijdschr Oncol* 2009;6:228-32)

Inleiding

Van de ongeveer 12.000 vrouwen bij wie borstkanker jaarlijks wordt gediagnosticeerd, is 30% jonger dan 50 jaar.¹ Premenopauzale vrouwen met borstkanker die behandeld zijn met chemotherapie of hormonale therapie kunnen vroegtijdig in de menopauze terechtkomen, met alle gevolgen van dien.² Oestrogeentekort ten gevolge van adjuvante behandelingen kan leiden tot primaire endocriene symptomen, zoals vasomotorische en urogenitale problemen. Secundaire symptomen betreffen slapeloosheid, seksuele problemen, gewichtstoename en psychologische klachten.³⁻⁵ De symptomen ten gevolge van het oestrogeentekort kunnen een negatieve invloed hebben op onder andere het lichaamsbeeld en de kwaliteit van leven.^{3,6-8} Van alle menopauzale symptomen worden de opvliegers als meest belastend ervaren, met een prevalentie van 63-80% bij borstkankerpatiënten.^{5,9-12} Verstoring van het thermoregulatorische centrum in de hypothalamus, ten gevolge van een door de behandeling geïnduceerde verandering van het oestrogeenniveau, is van invloed op het ontstaan van de opvliegers. Maar ook stress, gekruid eten en alcoholinname kunnen de intensiteit en frequentie van opvliegers beïnvloeden.^{13,14}

Wanneer vrouwen in de natuurlijke menopauze terechtkomen, kan hormoonvervangende therapie ('hormone replacement therapy', HRT) voorgeschreven worden om de vasomotorische en seksuele symptomen te verlichten.¹⁵ Vanwege het mogelijk tumorbevorderende effect van HRT is dit niet mogelijk voor patiënten met een borstkankergeschiedenis.¹⁶ Aan deze vrouwen worden regelmatig niet-hormonale medicijnen voorgeschreven om de vasomotorische symptomen te behandelen.¹⁷ Deze medicatie heeft effect op de symptomen, maar heeft tevens veel bijwerkingen.^{18,19}

Er is groeiend bewijs dat cognitieve gedragstherapie ('cognitive behavioural therapy', CBT), inclusief relaxatietechnieken, effectief is in het verminderen van vasomotorische symptomen tijdens de natuurlijke menopauze.^{20,21} CBT benadrukt de relatie tussen gedachten, gevoelens en gedrag. Uit eerder onderzoek is gebleken dat 4 sessies CBT, inclusief relaxatieoefeningen, even effectief is als HRT in het verminderen van vasomotorische symptomen en effectiever dan HRT in het verbeteren van de stemming bij vrouwen in de natuurlijke menopauze.²² Daarnaast heeft onderzoek aangetoond dat matig intensief bewegen (60-80% van de maximale hartslag), ge-



Figuur 1. Design van de Eva-studie. CBT='cognitive behavioural therapy' (cognitieve gedragstherapie), FA=fysieke activiteit.

durende 2,5-3 uur per week geassocieerd is met een verlaagd risico op opvliegers en een betere kwaliteit van leven.²³⁻²⁶ Beide interventies zijn echter niet onderzocht in de context van menopauzale symptomen bij vrouwen die behandeld zijn voor borstkanker.

De Eva-studie

De naam 'Eva', de eerste vrouw, betekent letterlijk 'adem van leven'. Het is geen acroniem. In deze gerandomiseerde multicenterstudie wordt de effectiviteit onderzocht van CBT, inclusief relaxatie-oefeningen (A), fysieke activiteit (FA; B), en de combinatie van A en B, op het verlichten van menopauzale symptomen, verbeteren van seksueel functioneren en verhogen van de kwaliteit van leven van jonge vrouwen (<50 jaar) met borstkanker, die vroegtijdig menopauzale klachten hebben gekregen ten gevolge van hun behandeling. De effectiviteit wordt vergeleken met een 'wachlijst'-controlegroep (C).

De studie heeft een prospectief, 2x2 factorieel design (zie *Figuur 1*). Minimaal 325 vrouwen worden gerandomiseerd over 4 armen: A, B, AB en C. Na afloop van het onderzoek wordt aan de patiënten in de controlegroep de mogelijkheid geboden om ofwel de interventie van groep A ofwel de interventie van groep B te volgen.

Geïnccludeerd worden vrouwen die premenopauzaal zijn ten tijde van de diagnose primaire borstkanker. Adjuvante chemotherapie is minimaal 4 maanden en maximaal 5 jaar geleden afgerond. Vrouwen worden gescreend op de volgende menopauzale symptomen: opvliegers, nachtelijk zweten en vaginale droogte. Werving vindt plaats met behulp van de Integrale Kankercentra en via medisch specialisten uit de 15 deelnemende ziekenhuizen.

Voor groep A bestaat de interventie uit 6 wekelijkse CBT-sessies van 1,5 uur, 15 minuten dagelijks huiswerk en een herhalingsessie, 3 maanden na de start. De CBT focust zich op het begrijpen en controleren van menopauzale symptomen. Relaxatietechnieken (regelmatige ademhaling en spierontspanning) worden elke sessie geoefend. Voor groep B bestaat de interventie uit een individueel op maat gemaakt bewegingsprogramma van 12 weken, 2,5-3 uur per week, voor thuis. Een fysiotherapeut geeft instructies voor het programma bij de intake en een advies voor de toekomst bij de evaluatie. Telefonische ondersteuning vindt plaats in week 4 en week 8. Met behulp van een sporthorloge en een hartslagmeter worden gegevens als duur, frequentie en hartslagzones waarbinnen de deelnemster gesport heeft,

verzameld. Tevens vormt het horloge een hulpmiddel om in de vastgestelde hartslagzone te sporten. Groep AB zal zowel de CBT als het bewegingsprogramma volgen.

Vrouwen in de interventiegroepen wordt gevraagd een aantal gestandaardiseerde vragenlijsten in te vullen, ter beoordeling van menopauzale symptomen (primaire uitkomstmaat), seksualiteit, lichaams- en zelfbeeld, psychologische spanning en kwaliteit van leven (secundaire uitkomstmaten), voor de start van het programma (T0), na 12 weken (T1) en na 6 maanden (T2). Vrouwen in de controlegroep krijgen dezelfde vragenlijsten gelijktijdig voorgelegd.

De studie is goedgekeurd door de medisch-ethische commissie (MEC) van het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en de MEC heeft lokale uitvoerbaarheidsverklaringen ontvangen van de overige deelnemende ziekenhuizen. De werving van patiënten is begin 2008 gestart. Het beoogde aantal van 325 patiënten is medio 2009 behaald. Vanwege grote belangstelling van deelnemende ziekenhuizen en patiënten wordt inclusie voortgezet tot eind 2009.

Conclusie

In de Eva-studie wordt de effectiviteit onderzocht van cognitieve gedragstherapie, fysieke activiteit en de combinatie van beide interventies op menopauzale klachten bij jonge vrouwen die behandeld zijn voor borstkanker. Vrouwen die in aanmerking komen voor deelname, worden gerandomiseerd tussen 4 armen. Op verschillende momenten in het onderzoek worden menopauzale klachten, seksualiteit, lichaams- en zelfbeeld, psychologische spanning en kwaliteit van leven gemeten. Bij bewezen effectiviteit zal het ondersteunende programma (A, B of AB) toegevoegd worden aan de reguliere medische zorg voor borstkankerpatiënten met vroegtijdige menopauzale klachten.

Deelnemende ziekenhuizen en specialisten

Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam:

H.S.A. Oldenburg en M. van Beurden

Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam:

B. Vrouwenraets en M. Geenen

Slotervaartziekenhuis, Amsterdam:

E. van Dulken

Ziekenhuis Amstelland, Amstelveen:

G. Timmers

Waterlandziekenhuis, Purmerend:

L. de Widt

Medisch Centrum Alkmaar:

A. Lopes Cardozo

Kennemer Gasthuis, Haarlem:

H. Rijna

Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp:

G. Heuff

Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk:

H. van der Veen

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam:

B. de Valk

Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht:

P. Plaisier en R. Oostenbroek

Erasmus MC, Rotterdam:

M. Menke-Pluymers

VU medisch centrum, Amsterdam:

E. Boven

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam:

N. Bijker

Flevoziekenhuis, Almere:

S. van der Meij

Referenties

- American Cancer Society - Cancer Facts Figures - 2000. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2003.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-70.
- Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F, Ponzone R, Roagna R, Maggiorotto F, et al. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. *Maturitas* 2003;45:29-38.
- Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-29.
- Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2737-44.
- Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology* 2004;13:295-308.
- Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol* 1998;16:501-14.
- Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, Allen CI, Newcomb PA. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2002;509;23:501.
- Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology* 2004;13:147-60.
- Carpenter JS, Andrykowski MA. Menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 1999;26:1311-7.
- Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M, Cunningham L, Studts J, McGrath P, et al. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer* 1998;82:1682-91.
- Hunter MS, Grunfeld EA, Mittal S, Sikka P, Ramirez AJ, Fentiman I, et al. Menopausal symptoms in women with breast cancer: prevalence and treatment preferences. *Psychooncology* 2004;13:769-78.
- Gannon L, Hansel S, Goodwin J. Correlates of menopausal hot flashes. *J Behav Med* 1987;10:277-85.
- Swartzman LC, Edelberg R, Kemmann E. Impact of stress on objectively recorded menopausal hot flashes and on flush report bias. *Health Psychol* 1990;9:529-45.
- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978.
- Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
- Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 2004;38:1482-99.
- Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982;60:583-6.
- Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:561-5.
- Hunter MS. Cognitive behavioural interventions for premenstrual and menopausal problems. *J Reprod Infant Psychol* 2003(21):183-93.
- Irvin JH, Domar AD, Clark C, Zuttermeister PC, Friedman R. The effects of relaxation response training on menopausal symptoms. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996;17:202-7.
- Hunter MS, Liao KL. Evaluation of a four session cognitive behavioural intervention for menopausal hot flashes. *Br J Health Psychol* 1996;1:113-25.
- Ivarsson T, Spetz AC, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1998;29:139-46.
- Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh C, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: What are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (the Women's Health in Lund Area study). *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1646-53.
- Lindh-Astrand L, Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas* 2004;48:97-105.

26. Ueda M. A 12-week structured education and exercise program improved climacteric symptoms in middle-aged women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2004;23:143-8.

Ontvangen 1 april 2009, geaccepteerd 25 mei 2009.

Correspondentieadres

Mw. dr. S.F.A. Duijts, postdoc/epidemioloog
Dhr. prof. dr. N.K. Aaronson, hoofd afdeling Psycho-
sociaal Onderzoek en Epidemiologie

Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek
Ziekenhuis
Afdeling Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam

Tel.: 020-5122485
E-mailadres: s.duijts@nki.nl

Mw. dr. H.S.A. Oldenburg, chirurg

Afdeling chirurgie

Dhr. dr. M. van Beurden, gynaecoloog

Afdeling Gynaecologie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: deze studie wordt financieel ondersteund door KWF Kankerbestrijding, Pink Ribbon en Integraal Kankercentrum Amsterdam (IKA).