

- flammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:296-303.
16. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ et al. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry* 2008, 3. juni (Epub ahead of print).
 17. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005;66:41-8.
 18. Kraus MR, Schafer A, Csef H et al. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000;41:377-84.
 19. Helbling B, Overbeck K, Convers JJ et al. Host- rather than virus-related factors reduce health-related quality of life in hepatitis C virus infection. *Gut* 2008;57:1597-1603.
 20. Mikocka-Walus A, Turnbull DA, Andrews JM et al. Psychological problems in gastroenterology outpatients: A south Australian experience. *Psychological co-morbidity in IBD, IBS and hepatitis C. Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008;4:15-22.
 21. Fontana RJ, Biellauskas IA, Back-Madruga C et al. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol* 2005;43:614-22.
 22. Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Argueta JG et al. Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Res* 2003;34: 124-9.
 23. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A et al. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998;93:785-9.
 24. Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: Comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clin Drug Investig* 2006;26:655-62.
 25. Fontana RJ, Hussain KB, Schwartz SM et al. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 2002;36:401-7.
 26. Fontana RJ, Kronof Z, Lindsay KL et al. Changes in mood states and biomarkers during peginterferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1-10.
 27. Coughlan B, Sheehan J, Hickey A et al. Psychological well-being and quality of life in women with an iatrogenic hepatitis C virus infection. *Brit J Health Psychol* 2002;7:105-16.
 28. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut* 2006;55:1624-30.
 29. Golden J, Conroy RM, O'Dwyer AM. Reliability and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory (Full and FastScreen scales) in detecting depression in persons with hepatitis C. *J Affect Disord* 2007;100:265-9.
 30. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009;83:1312-9.
 31. Fishman SL, Murray JM, Eng FJ et al. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis* 2008;197:597-607.
 32. Murray J, Fishman SL, Ryan E et al. Clinicopathologic correlates of hepatitis C virus in brain: a pilot study. *J Neurovirology* 2008;14:17-27.
 33. Renvillard SG, Leutscher P, Hjerrild S et al. Svækket kognitiv funktion ved kronisk Hepatitis C virus infektion. *Ugeskr Læger* 2010;172:372-6.
 34. Forton DM, Hamilton G, Allsop JM et al. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol* 2008;49:316-22.
 35. Forton DM, Allsop JM, Main J et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001;358:38-9.
 36. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004 11;41:845-51.
 37. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005;41:801-8.
 38. Loftis JM, Huckans M, Ruimy S et al. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Neurosci Lett* 2008;430:264-8.
 39. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999;30:1299-1301.
 40. Castera L, Constant A, Bernard PH et al. Psychological impact of chronic hepatitis C: Comparison with other stressful life events and chronic diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:1545-50.

Vedligeholdelsestræning til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom – sekundærpublikation

Overlæge Thomas J. Ringbæk, sygeplejerske Eva Brøndum, sygeplejerske Jane Thøgersen, fysioterapeut Gerd Martinez & ledende overlæge Peter Lange

RESUME

Langtidseffekten af vedligeholdelsestræning blev undersøgt hos 96 patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der havde gennemført et syvugers rehabiliteringsprogram. Patienterne blev randomiseret til vedligeholdelsestræning (aktiv) (n = 55) eller kontrol (n = 41). I forhold til kontrolgruppen opnåede den aktive gruppe bedre gangtider efter tre, seks og tolv måneders vedligeholdelsestræning (+ 43,9 sekunder; p = 0,03; + 75,1 sekunder; p = 0,02); + 66,6 sekunder; p = 0,40), men vedligeholdelsestræning har ingen virkning på livskvalitet, hospitalisering eller risiko for at udeblive fra evaluering.

Lungerehabilitering forbedrer fysisk kapacitet og helbredsbedinget livskvalitet, men effekten aftager uden et vedligeholdelsesprogram [1]. Kun i tre randomiserede studier har man undersøgt effekten af

vedligeholdelsesprogrammer, og resultaterne er ikke entydige [1-3]. I enkelte studier har man belyst effekten af rehabilitering på hospitalsindlæggelse [1, 4-6]. Mens det initiale program synes at reducere antallet af indlæggelsesdage på hospitalet, er effekten af vedligeholdelsestræning på hospitalisering usikker [1, 5].

Vi har tidligere vist, at selv uden superviseret vedligeholdelsestræning var den positive effekt af det initiale syvugers træningsprogram med daglig hjemmetræning på fysisk funktion og helbredsbedinget livskvalitet fortsat til stede efter et år [7]. Desuden observerede vi, at patienterne havde eksacerbationer, der hyppigt var hospitalskrævende, og at eksacerbationerne var korreleret til manglende fremmøde ved etårskontrollen. Formålet med denne undersøgelse var at vurdere, om vedligeholdelsestræning forbedrer

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Hvidovre Hospital,
Hjerte-lungemedicinsk
Afdeling



Patient med kronisk obstruktiv lungesygdom, der deltager i rehabilitering.

langtidseffekten af et syvugers træningsprogram, og om det reducerer antallet af hospitalsindlæggelser og/eller indlæggelsesdage.

MATERIALE OG METODER

Udvælgelse af patienter

Patienterne havde kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) defineret ved forceret ekspiratorisk volumen efter et sekund (FEV_1)/ forceret vitalkapacitet (FVC) $< 70\%$ og $FEV_1 < 80\%$ af den forventede værdi, og de havde alle gennemført det initiale syvugers rehabiliteringsprogram. Umiddelbart efter gennemførelse af programmet blev 96 patienter randomiseret til enten vedligeholdelsestræning ($n = 55$) eller til kontrol ($n = 41$). De første 22 patienter blev inkluderet i forholdet en vedligeholdelsestræning for en kontrol, men da mange egnede patienter afslog deltagelse af frygt for at komme i kontrolgruppen, blev forholdet ændret til tre i vedligeholdelsestræning for hver to i kontrolgruppen. Undersøgelsen var ikke blindet.

Rehabiliteringsprogram og effektparametre

Det initiale program bestod af superviseret gang og cykling to gange ugentlig i syv uger kombineret med selvmonitoreret daglig hjemmetræning. Ved hjælp af en *incremental shuttle walking*-test blev ganghastigheden og træningsintensiteten fastlagt, så patienten skulle træne med en intensitet, som svarede til ca. 85% af det maksimale niveau. Herefter gennemførte

patienten en udholdenhedsgangtest med netop denne intensitet (*shuttle walking endurance*-tid). Efter dette initiale program blev alle patienter instrueret i at fortsætte hjemmetræningen. Den aktive gruppe modtog i tillæg en ugentlig superviseret træningssession de første seks måneder, derefter træning hver anden uge de følgende seks måneder og endelig ingen superviseret træning i de sidste seks måneder af opfølgingsperioden. Dette nedtrappingsprogram blev valgt for gradvist at ændre patientens selvmonitorerede træningsaktivitet. Flere detaljer er beskrevet i den originale publikation [7].

Effektparametre

Patienterne fik målt gangtid og helbredsrelateret livskvalitet (*St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)) umiddelbart efter det initiale syvugersprogram – forud for randomisering – og igen efter tre, seks, 12 og 18 måneder.

SGRQ er et spørgeskema, som er specielt designet til måling af den helbredsrelaterede livskvalitet hos patienter med KOL. Der udregnes en totalscore, hvor 100 er den værst tænkelige og 0 er den bedst mulige livskvalitet.

De øvrige effektparametre var hospitalsindlæggelse (tid til første indlæggelse, indlæggelse hyppighed og antal sengedage), frafald (udeblivelse fra evalueringsbesøgene) og kompliance med superviseret træning (fremmøde til de superviserede træningssessioner).

Oplysninger om indlæggelser på sygehus i opfølgingsperioden blev indhentet fra sygehusets patientadministrative system (PAS).

Den lokale etiske komite har godkendt protokollen, og informeret samtykke blev indhentet fra alle patienterne.

Statistik

Ved statistisk analyse er der benyttet dobbeltsidig χ^2 -test og variansanalyse med et signifikansniveau på 0,05. Log-rank-test blev anvendt til at sammenligne tid til første hospitalsindlæggelse.

RESULTATER

De fleste patienter havde svær luftvejsobstruktion og udtalt åndenød ved gang (98,3% havde en *Medical Research Council* (MRC)-score på 3-5) (Tabel 1).

Patienterne deltog i henholdsvis 78% ($n = 55$), 69% ($n = 52$) og 76% ($n = 50$) af de superviserede træningssessioner i perioderne 0-3, 3-6 og 6-12 måneder. Compliance var positivt korreleret med effekten af vedligeholdelsestræning på gangtid ved 12-månedsevalueringen ($r = 0,4$; $p = 0,01$).

Andelen af patienter, der ikke mødte op til etårs-



TABEL 1

Karakteristika for patienter ved randomisering til henholdsvis vedligeholdelsestræning (aktiv) og kontroller.

	Aktiv (n = 55)	Kontrol (n = 41)	p-værdi
Alder, år, gennemsnit (standardafvigelse)	66,7 (10,6)	69,2 (8,5)	0,19
Køn, % kvinder	58,2	75,6	0,08
FEV ₁ , % af forventet værdi, gennemsnit (standardafvigelse)	35,6 (14,0)	36,9 (16,0)	0,69
Body mass index, kg/m ² , gennemsnit (standardafvigelse)	25,1 (5,5)	25,7 (6,1)	0,64
Ryger, %	23,6	17,1	0,43
Pakkeår, median (minimum-maksimum)	40 (0-130)	40 (0-88)	0,46
Hospitalsindlæggelser det foregående år, gennemsnit (minimum-maksimum)	0,82 (0-7)	1,20 (0-7)	0,20
Sengedage det foregående år, gennemsnit (minimum-maksimum)	3,9 (0-39)	4,9 (0-40)	0,29
Sygdom i bevægeapparatet, %	25,5	29,3	0,82
Hjertesygdom, %	41,8	9,8	< 0,01
Inhaleret kortikosteroid, %	80,0	85,0	0,60
Systemisk kortikosteroid, %	5,5	5,0	0,92
Hjemmeiltbehandling, %	1,8	7,3	0,18
Iltmætning i hvile og uden ilttilskud, %, gennemsnit (standardafvigelse)	94,4 (2,0)	94,3 (1,7)	0,87
Medical Research Council dyspnøscore, gennemsnit (minimum-maksimum)	3,7 (2-5)	3,7 (2-5)	0,98
Gangtid (udholdenhedstest), sekunder, gennemsnit (standardafvigelse)	337,2 (271,0)	309,7 (257,5)	0,47
St. George's Respiratory Questionnaire, totalscore, gennemsnit (standardafvigelse)	53,0 (12,6)	51,1 (15,8)	0,51

FEV₁ = forceret ekspiratorisk volumen i det første sekund

evalueringsbesøget, var ens i de to grupper (otte iblandt de aktive og ti i kontrolgruppen), og årsagen til frafald var KOL-eksacerbation hos ni (50%) af patienterne.

Gangtid

Sammenlignet med situationen før det initiale rehabiliteringsprogram kunne patienterne i gruppen med vedligeholdelsestræning gå signifikant længere ved 12-månedsevalueringen (Figur 1). I kontrolgruppen faldt gangtiden relativt hurtigt efter tre måneder og var ikke længere signifikant bedre end udgangsniveauet før rehabilitering. I forhold til kontrolgruppen havde den aktive gruppe bedre gangtid efter tre og seks måneder – i perioden med ugentlig superviseret træning. Efter yderligere seks måneder med to månedlige superviserede træninger syntes den positive effekt af vedligeholdelsestræning på gangtid numerisk at være uændret, men forskellen mellem grupperne var ikke statistisk signifikant på grund af et lavere antal patienter.

Efter yderligere seks måneder uden superviseret træning var der ingen forskel mellem de to grupper, og gangtiden var lavere end ved randomisering i begge grupper.

St. George's Respiratory Questionnaire-totalscore

Ændringer i SGRQ-totalscore var små, og der var ingen signifikante forskelle mellem de to grupper på noget tidspunkt. Det initiale rehabiliteringsprogram forbedrede SGRQ-totalscore med 3,2 enheder (95%

sikkerhedsinterval: 1,1-5,4), og denne effekt var bevaret efter tre måneder (3,4 enheder; $p < 0,01$). Derefter faldt effekten gradvist, og efter 18 måneder var SGRQ-totalscore 1,7 enheder (95%-sikkerhedsinterval: -0,7-4,1) dårligere end ved randomisering.

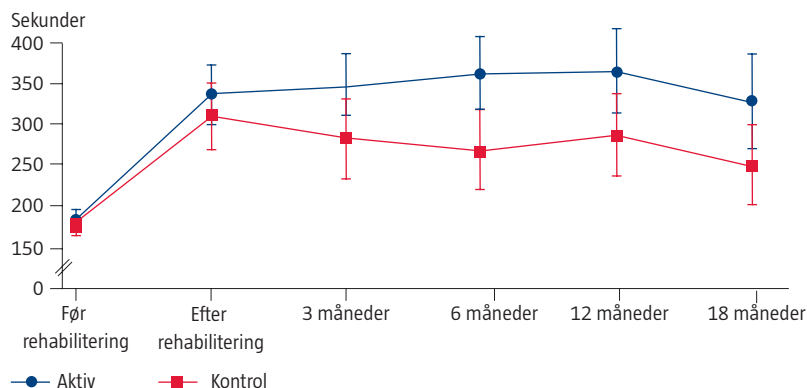
Indlæggelse på hospital

I løbet af det første år havde halvdelen af patienterne været indlagt på hospitalet. Der var ingen forskel mellem de to grupper, hvad angår tid til første indlæggelse ($p = 0,6$), antal indlæggelser (2,8; $p = 0,8$) eller sengedage (2,9; $p = 0,8$).



FIGUR 1

Gangtid med standard error (udholdenhedstest) for patienter med vedligeholdelsestræning (aktiv) og kontroller.



DISKUSSION

Ugentlig vedligeholdelsestræning i de første seks måneder og træning hver anden uge i de følgende seks måneder resulterede i forbedret gangtid, men havde ingen effekt på helbredsrelateret livskvalitet, indlæggelse på hospital eller hyppighed af frafald. Den positive effekt på gangtiden var ikke længere til stede efter seks måneder uden vedligeholdelsestræning.

I to tidligere randomiserede studier har man undersøgt effekten af månedlig vedligeholdelsestræning efter et intensivt 6-8-ugers rehabiliteringsprogram [1, 2]. *Brooks et al* viste, at programmet hverken forbedrede seksminutters-gangdistance eller helbreds-betinget livskvalitet [2]. De konkluderede, at dette formentlig skyldtes hyppige eksacerbationer, der fik mange patienter til at opgive den superviserede vedligeholdelsestræning. I et tilsvarende studie fandt *Ries et al* en beskedent positiv effekt af vedligeholdelsestræning på seksminutters-gangdistance, men ingen effekt på livskvalitet [1]. Resultaterne fra et randomiseret studie har vist, at 18 måneders superviseret træning (tre gange ugentligt) førte til bedre fysisk formåen og færre symptomer end et tilsvarende program over tre måneder [3]. Langtidseffekten blev opnået til trods for, at deltagelse i træningen gradvist faldt fra 88% i de første tre måneder til 52% i de følgende 15 måneder. Sammenholdt med vore resultater kan man konkludere, at månedlig træning synes utilstrækkelig til at bibeholde effekten af et rehabiliteringsprogram; at superviseret træning 2-4 gange om måneden vedligeholder den gavnlige effekt på fysisk formåen, men ikke på livskvalitet; og at træning tre gange ugentligt forbedrer såvel den fysiske formåen som livskvaliteten [1-3]. I vedligeholdelsesgruppen var der signifikant flere patienter med konkurrerende hjertelidelse. Imidlertid var ændringerne i gangtid og livskvalitet ens for patienter med og uden hjertelidelse – både for patienterne i vedligeholdelsestræning og kontrolgruppen. Derfor mener vi ikke, at denne tilfældige forskel mellem de to grupper har indflydelse på vore resultater.

Ligesom *Ries et al* fandt vi ingen effekt af vedligeholdelsestræning på antallet af indlæggelser [1]. I et lille studie viste *Foglio et al*, at selv om gentagne træningsprogrammer reducerer antallet af eksacerbationer, reducerer disse ikke antallet af hospitalsindlæggelser [6].

Vore data støtter det generelle indtryk, at manglende hjemmetræning (og manglende deltagelse i superviseret vedligeholdelsestræning, hvis dette blev tilbudt) er de vigtigste årsager til aftagende effekt af KOL-rehabilitering. Komplians med hjemmetræning er angivet til 50-80% [2, 8]. Vi har tidligere vist, at 75% af patienterne var kompliant med den daglige

hjemmetræning i det initiale program, men vi har ingen registrering af hjemmetræning efterfølgende [7]. I det aktuelle studie lå compliansen ved superviseret træning i gennemsnit på ca. 75%. Årsagerne til, at patienterne stopper træningen og udebliver fra evalueringsbesøg, er sjældent beskrevet, men i de få foreliggende studier var luftvejsinfektioner og manglende interesse for programmet årsagen til de fleste frafald [2, 9]. I tråd med dette fandt vi også, at hyppig hospitalisering var associeret med dårlig complians (data ikke vist), og at ca. 70% af frafaldene kunne tilskrives KOL-eksacerbation eller manglende motivation. Vi mangler viden, om hvordan vi kan »samle de patienter op«, der stopper træningen i forbindelse med eksacerbation.

Vi konkluderer, at ugentlig vedligeholdelsestræning forbedrer gangtiden, men ikke har virkning på livskvalitet, hospitalisering eller frafald.

Undersøgelsen har modtaget økonomisk støtte fra Sundhedsministeriets KOL-pulje for år 2005.

KORRESPONDANCE: Thomas J. Ringbæk, Krogebakke 2 B, 3140 Ålsgårde.

E-mail: ringbaek@dadlnet.dk

ANTAGET: 1. september 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

This article is based on a study first reported in *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2010;30:47-52

LITTERATUR

1. Ries AL, Kaplan RM, Myers R et al. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:880-8.
2. Brooks D, Krip B, Mangovski-Alzamora S et al. The effect of postrehabilitation programmes among individuals with chronic obstructive disease. *Eur Respir J* 2002;20:20-9.
3. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE et al. A Randomized, controlled trial comparing long-term and short-term exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehab* 2003;23:60-8.
4. Güell R, Casan P, Belda J et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD. *Chest* 2000;117:976-83.
5. Griffiths TL, Burr ML, Campbell LA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
6. Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N. Is it really useful to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with chronic airway obstruction? A 2-year controlled study. *Chest* 2001;119:1696-704.
7. Ringbæk T, Brøndum E, Martinez G et al. Rehabilitation in COPD: the long-term effect of a supervised 7-week program succeeded by a self-monitored walking program. *Chron Respir Dis* 2008;5:75-80.
8. Puente-Maestu L, Luisa Sández M, Sández P et al. Long-term effects of a maintenance program after supervised or self-monitored training programs in patients with COPD. *Lung* 2003;181:67-78.
9. Elliott M, Watson C, Wilkinson E et al. Short- and long-term hospital and community exercise programmes for patients with chronic obstructive disease. *Respirology* 2004;9:345-51.