

- stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4925-32.
22. Ronchi CL, Sbierra S, Kraus L et al. Expression of excision repair cross complementing group 1 and prognosis in adrenocortical carcinoma patients treated with platinum-based chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:907-18.
 23. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2189-97.
 24. Fassnacht M, Hahner S, Polat B et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4501-4.
 25. Sabolch A, Feng M, Griffith K et al. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1477-84.
 26. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009;115:2816-23.
 27. Luton JP, Cerdas S, Billaud L et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1195-201.
 28. Cohn K, Gottesman L, Brennan M. Adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1986;100:1170-7.
 29. Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS et al. Adrenal cortical carcinoma – a continuing challenge. *Surgery* 1983;94:926-31.
 30. Berruti A, Terzolo M, Sperone P et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:657-66.

Neuromuskulær elektrostimulation forbedrer funktionsniveauet ved meget svær kronisk obstruktiv lungesygdom

Salam Al-Gibouri^{1,2} Thomas Ringbæk² & Peter Lange^{1,2}

Ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er patienternes fysiske kapacitet ikke altid begrænset af åndenød, ofte bidrager muskelsvaghed til den fysiske begrænsning [1]. Der ses tit forandringer i de perifere muskler. Disse forandringer omfatter muskelatrofi, muskelsvækkelse og metaboliske ændringer [2, 3], og de bidrager til den ringe funktionelle status og til lav livskvalitet hos mange patienter med KOL [4]. Det er især quadriceps femoris, som er atrofieret ved KOL, og nedsat styrke i denne muskel er associeret til hyppige indlæggelser og øget dødelighed [5]. Den perifere muskelsvækkelse accelereres yderligere i forbindelse med en akut eksacerbation, hvor patienten immobiliseres og ikke sjældent behandles med systemisk glukokortikoid [6, 7]. Derfor er træning af de perifere muskler den vigtigste komponent i et rehabiliteringsprogram for patienter med KOL både i stabilfasen af sygdommen og efter en akut eksacerbation [8].

I dag tilbydes fysisk træning som led i KOL-rehabilitering til patienter med ringe funktionel status, men ved meget fremskreden sygdom og især i forbindelse med eksacerbation kan fysisk træning være umulig at gennemføre på grund af meget udtalt dyspnø. En mulighed for at træne de perifere muskler på en måde, som ikke fører til øget dyspnø i samme grad som almindelig fysisk træning, er neuromuskulær elektrostimulation (NMES) [9]. Denne træningsform virker på et isoleret muskelfelt, og derfor kræves der næsten ingen ekstra ventilatorisk ydelse under træningen.

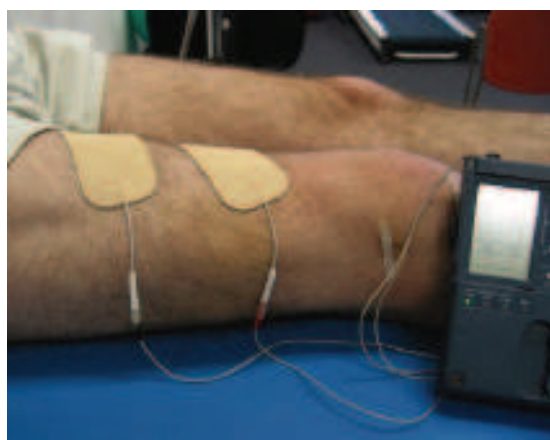
Da ventilationen ofte er den begrænsende faktor ved KOL, er det relevant at undersøge effekten af NMES hos patienter med KOL. NMES er på nuværende tidspunkt ikke en del af rehabiliteringsprogrammerne i Danmark.

I denne artikel vil vi i korte træk beskrive, hvorledes NMES virker, og på baggrund af engelsksprogede randomiserede studier belyse gennemførligheden og effekten af NMES hos patienter med KOL – både under en akut eksacerbation og i stabilfasen [10-17]. Vi håber, at artiklen vil føre til, at man på de centre, hvor man i dag rehabiliterer patienter med KOL, vil

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
2) Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk Enhed, Hvidovre Hospital

FIGUR 1



Neuromuskulær elektrostimulationstræning af quadriceps femoris. Elektroder er placeret på overfladen af den muskulatur, der stimuleres.

fatte interesse for metoden og inkludere den i træningsprogrammerne.

VIRKINGSMEKANISME VED NEUROMUSKULÆR ELEKTROSTIMULATION

Ved NMES påføres kutane elektroder på overfladen af en muskel (Figur 1). Elektroderne leverer gentagne elektriske strømstød via en stimulator og depolariserer en motorneuron, hvilket resulterer i ikkevo-luntære muskelkontraktioner. NMES veksler mellem en aktiv fase og en hvilefase [18]. Under den aktive fase (kontraktionsfase) tilføres en specifik stimula-

tionsfrekvens. Under hvilefasen tilføres der enten meget lidt eller ingen stimulation. Parametre af betydning for NMES-træning er arbejdscyklus, frekvens, pulsvarighed og den strømstyrke, som man stimulerer med. Varigheden af den aktive fase i forhold til den samlede tid kaldes for arbejdscyklus [18]. Den optimale arbejdscyklus, der giver mindst muskeltræt-hed for hver træningssession, ligger på 10-50%. Stimulationsfrekvensen som normalt bruges i træningen af raske mennesker, ligger på 1-120 Hz. Hos raske personer synes anvendelse af 50-120 Hz at øge muskelstyrken mere end lavfrekvent stimulation, men

TABEL 1

Oversigt over publicerede randomiserede kontrollerede undersøgelser af neuromuskulær elektrisk stimulation til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom.

Reference	Design	Patienter		Observationstid, uger	Træningsprotokol	Resultater, hvis anført i artiklen, er primære effektparametre i kursiv
		FEV1 i % af forventet	n			
<i>Ustabile patienter i efterfølgende af eksacerbation</i>						
Abdellaoui et al, 2010 [10]	NMES vs. sham	NMES: 25 Sham: 15	9 6	6	60 min 5 × ugentlig Frekvens: 35 Hz; PD: 400 µs; AC: ikke angivet Strømstyrke: 22 ± 11 mA	<i>Øget muskelstyrke** og 6MWD** samt nedsat dyspnø* og mindre oxidativ stress i musklen* Flere type I-fibre**</i>
Zanotti et al, 2003 [11]	NMES/ALM vs. ALM	FEV1 ikke angivet (kronisk hyperkapnisk respirationssvigt)	12 12	4	30 min 5 × ugentlig Frekvens: 35 Hz; PD: 250-350 µs; AC: ikke angivet Strømstyrke: øges gradvis	<i>Øget muskelstyrke*, nedsat RF** og færre dage til de kan klare mobilisering fra seng til stol**</i>
Vivodtzev et al, 2006 [12]	NMES/UR vs. UR	NMES: 27 Sham: 34	9 8	4	30 min 4 × ugentlig Frekvens: 35 Hz; PD: 400 µs; AC: 45% Strømstyrke: 21-46 mA	<i>Øget muskelstyrke*, muskelmasse* og 6MWD** samt mindre dyspnø* Ens lungefunktion</i>
<i>Patienter med stabil KOL</i>						
Bourjeily-Habr et al, 2002 [13]	NMES vs. sham	NMES: 36 Sham: 41	9 9	6	20 min 3 × ugentlig Frekvens: 50 Hz; PD: 200 µs; AC: 13% Strømstyrke: 50-120 mA	<i>Øget muskelstyrke* og SWT** Ens lungefunktion og maksimal iltoptagelse</i>
Neder et al, 2002 [14]	NMES vs. UR Overkrydsning	NMES: 38 Sham: 40	9 6	6	30 min 5 × ugentlig Frekvens: 50 Hz; PD: 300-400 µs; AC: 10-25% Strømstyrke: 10-20 stigende til 100 mA	<i>Øget muskelstyrke*, udholdenhed* og maksimal iltoptagelse* samt mindre dyspnø* og muskel-fatigue*</i>
dal Corso et al, 2007 [15]	NMES vs. sham Overkrydsning	Alle patienter: 50	17	6	30 min 5 × ugentlig Frekvens: 50 Hz; PD: 400 µs; AC: 16-3% Strømstyrke: 10-25 stigende til 45 mA	<i>Ens muskelstyrke, muskelmasse, 6MWD og biopsi</i>
Napolis et al, 2011 [16]	NMES versus sham Overkrydsning	Alle patienter: 50	30	6	60 min 5 × ugentlig Frekvens: 50 Hz; PD: 300-400 µs, AC: 16-33% Strømstyrke: 15-20 stigende til 60 mA	<i>Ens muskelstyrke, udholdenhed, 6MWD og maksimal iltoptagelse</i>
Vivodtzev et al, 2008 [17]	NMES vs. sham	NMES: 34 Sham: 30	12 8	6	60 min 5 × ugentlig. Frekvens: 50 Hz; PD: 400 µs; AC: 37,5% Strømstyrke: 10-25 mA	<i>Øget muskelstyrke*, muskelmasse*, udholdenhed* og 6MWD (p = 0,08) Ens type muskelfibre</i>

6MWD = 6-minutters-gangtest; AC = arbejdscyklus; ALM = *active limb mobilization*; FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund; KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom; NMES = neuromuskulær elektrostimulation; PD = pulsvarighed af strømmen; RF = respirationsfrekvens; sham = »snyde«-NMES (dvs. meget lav eller ingen strømstyrke); SWT = *shuttle walk test*; UR = *usual rehabilitation*.

*) p < 0,05; **) p < 0,01.

hos patienter med KOL ser det ud til, at effekten af stimulation ved lav frekvens (15 Hz) er den samme som ved høj frekvens (75 Hz) [19].

Den anbefalede pulsvarighed afhænger af den stimulerede muskels størrelse, således at der foretrækkes 0,1-0,3 ms til små muskelgrupper, som tibialis anterior, mens man til større muskelgrupper som quadriceps femoris anbefaler 0,3-0,4 ms [17]. Strømstyrken har betydning for rekruttering af motoriske enheder, således at jo større strømstyrke, desto stærkere muskelkontraktion. I de fleste træningsprogrammer begynder man med den højeste veltålte strømstyrke, som derefter øges gradvist i løbet af de efterfølgende uger. Der ses en øget muskelstyrke hos raske mennesker efter minimum 12 NMES-træningssessioner [20].

NEUROMUSKULÆR ELEKTROSTIMULATION UNDER INDLÆGGELSE HOS PATIENTER MED AKUT EKSACERBATION I KOL

I tre studier har man inkluderet patienter, som havde svær KOL og udtalt perifer muskelatrofi, havde været indlagt på intensivafdeling på grund af eksacerbation i KOL og efterfølgende var blevet flyttet til en stamafdeling med henblik på mobilisering [10-12] (Tabel 1). I to af studierne blev NMES anvendt som supplement til fysisk træning [11, 12]. I de tre studier påviste man, at NMES øgede muskelstyrken (maksimal voluntær kontraktion) med ca. 10 kg, muskelmassen med 1 kg og seksminuttersgangdistance med 33-100 m og samtidig reducerede åndenød: fald i Borgs dyspnøscore på ca. 1,5 og fald i respirationsfrekvensen på ca. 2 pr. minut [10-12]. Den forbedrede muskelfunktion resulterede blandt andet i, at patienter, der fik NMES, behøvede færre dage end patienter, der ikke fik NMES, før de kunne flytte sig fra seng til stol ved egen kraft (10,8 dage vs. 14,3 dage; $p = 0,001$) [11].

NEUROMUSKULÆR ELEKTROSTIMULATION TIL PATIENTER MED KOL I STABIL FASE

Vi fandt fem studier af NMES med patienter med KOL i stabil fase af sygdommen (Tabel 1). Behandlingen foregik enten ambulantly [12] eller i patientens hjem [14-17]. I et studie blev NMES anvendt som supplement til fysisk træning [13].

I to af studierne fandt man ingen effekt af NMES [15, 16]. Patienterne i disse to studier adskilte sig fra patienterne i de andre studier ved at have en velbevaret gangfunktion (seksminuttersgangdistance på knap 500 m). I de øvrige studier, hvor patienterne havde sværere KOL (de kunne i gennemsnit maksimalt gå 278 m på 6 min), fandt man, at NMES forbedrede muskelstyrken med 4-9 W, muskelmassen med 6%, seksminuttersgangdistancen med 170 m, cykeludholdenheden med 5 min, iltoptagelsen med



FAKTABOKS

4-6 ugers træning med neuromuskulær elektrostimulation (NMES) både alene og kombineret med fysisk træning forbedrer muskelstyrke og gangfunktion hos muskelsvækkede patienter med svær KOL.

NMES kan anvendes under indlæggelse for akut eksacerbation, i forbindelse med træning på et træningscenter eller i patientens eget hjem.

Apparatet koster ca. 4.000 kr.

0,13 l/min samt reducerede åndenøden (målt ved *chronic respiratory disease questionnaire*, dyspnødomæne) med 1,2 enheder.

GENERELLE BETRAGTNINGER

Træningsprogrammerne ved NMES i de randomiserede studier adskilte sig kun lidt fra hinanden (Tabel 1). De varede typisk i 4-6 uger, med 3-5 sessioner a 20-60 min pr. uge med en stimulationsfrekvens på enten 35 eller 50 Hz og en intensitet på 20-100 mA. Til trods for at de otte randomiserede studier var små (15-30 patienter pr. studie), påviste man i de fleste af dem en signifikant effekt på klinisk relevante effektparametre. Til trods for at varigheden af NMES-træningen i de fleste studier kun var 4-6 uger, var størrelsen af forbedringerne tæt på det, som ses efter 6-8 ugers rehabilitering med fysisk træning [8]. Selvom patienterne i flere af studierne havde svær KOL, var der et overraskende lavt frafald (< 10% over 4-6 uger). Af bivirkninger er der beskrevet milde selvlimiterende kramper hos omtrent halvdelen. Disse gener var årsagen til, at nogle patienter ikke kunne tåle strømstyrker over 30 mA og ikke opnåede effekt på gangdistancen [12]. De fysiologiske og biokemiske processer, der er involveret i de perifere musklers adoption efter NMES er dårlig belyst. Der er således grundlag for at gennemføre yderligere undersøgelser for at optimere træningsprogrammerne.

Apparaterne koster 3.000-5.000 kr. og kan efter beskeden instruktion anvendes af patienten i eget hjem. Der er dog løbende udgifter til små elektrodepuder, som skal udskiftes hver 14. dag.

KONKLUSION

Ud fra de gennemgåede studier kan vi konkludere, at NMES har en gavnlig og klinisk betydende effekt hos undergrupper af patienter med KOL. Teknologien er billig og nærmest bivirkningsfri. Vi anbefaler, at man på danske sygehuse begynder at anvende NMES til patienter, der har KOL og udtalt muskelsvækkelse, enten alene hvis almindelig fysisk træning ikke kan gennemføres, eller sammen med fysisk træning til pa-

tienter med lidt bedre funktionsniveau (seksminuttersgangdistance 100-250 m). NMES kan således anvendes både til patienter med meget svær KOL i stabilfasen af sygdommen og under en akut eksacerbation til patienter med svær og meget svær KOL. NMES vil formentlig også med fordel kunne anvendes i patienternes eget hjem og på træningscentre i kommunalt regi.

KORRESPONDANCE: Peter Lange, Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Øster Farimagsgade 5, 1014 København K. E-mail: peter.lange@sund.ku.dk
ANTAGET: 2. oktober 2012

FØRST PÅ NETTET: 14. januar 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Killian KJ, LeBlanc P, Martin DH et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:935-40.
2. Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1033-47.
3. Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(suppl 7):S662-S670.
4. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:859-67.
5. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
6. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2021-31.
7. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
8. Nici L, Donner C, Wouters E et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
9. Sillen MJ, Janssen PP, Akkermans MA et al. The metabolic response during resistance training and neuromuscular electrical stimulation (NMES) in patients with COPD, a pilot study. *Respir Med* 2008;102:786-9.
10. Abdellaoui A, Prefaut C, Gouzi F et al. Skeletal muscle effects of electrostimulation after COPD exacerbation: a pilot study. *Eur Respir J* 2011;38:781-8.
11. Zanotti E, Felicetti G, Maini M et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003;124:292-6.
12. Neder JA, Sword D, Ward SA et al. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002;57:333-7.
13. Bourjeily-Habr G, Rochester CL, Palermo F et al. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:1045-9.
14. Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest* 2006;129:1540-8.
15. Dal Corso S, Napolis L, Malaguti C et al. Skeletal muscle structure and function in response to electrical stimulation in moderately impaired COPD patients. *Respir Med* 2007;101:1236-43.
16. Napolis LM, Dal Corso S, Neder JA et al. Neuromuscular electrical stimulation improves exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients with better preserved fat-free mass. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:401-6.
17. Vivodtzev I, Debigare R, Gagnon P et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest* 2012;141:716-25.
18. Vivodtzev I, Lacasse Y, Maltais F. Neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:79-91.
19. Sillen MJ, Wouters EF, Franssen FM et al. Oxygen uptake, ventilation, and symptoms during low-frequency versus high-frequency NMES in COPD: a pilot study. *Lung* 2011;189:21-6.
20. Parker MG, Bennett MJ, Hieb MA et al. Strength response in human femoris muscle during 2 neuromuscular electrical stimulation programs. *J Orthop Sports Phys Ther* 2003;33:719-26.

Hyppige samtaler kan måske hjælpe ved svært nedsat adhærens hos belastede patienter med hiv

Toke Seierøe Barfod¹ & Winnie Bergstedt²

UDVIKLINGS-ARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Infektionsmedicinsk Afsnit B92, Roskilde Sygehus
2) Infektionsmedicinsk Afdeling M, Rigshospitalet

Nedsat adhærens (også kaldet kompliance) over for medicin er vidt udbredt og meget vanskelig at afhjælpe [1]. Ved behandling af hiv-infektion er man på grund af risikoen for udvikling af resistens særligt opmærksom på at fremme adhærens [2]. Alligevel har 15-30% af de hiv-smittede indtil for få år siden haft dårlig adhærens [2, 3]. Adhærens er formentlig bedre nu, og både i Danmark [3] og internationalt [4] opnår omtrent 90% af de hiv-smittede, der påbegynder moderne behandlinger, da også fuld suppression af virus. Der er dog fortsat en mindre del af de hiv-smittede, som får behandlingssvigt, fordi de ikke er i stand til at tage medicinen regelmæssigt [2].

Baggrunden for de vanskeligheder, danske patienter med hiv har med at tage medicinen, er tidligere blevet belyst [5, 6]. Depression og manglende tilfredshed med behandlingen hænger sammen med uregelmæssigt tabletindtag [6], og kommunikationen med behandleren om vanskeligheder med at tage medicinen er ofte problematisk [5, 7].

I internationale interventionsstudier har man påvist, at det er meget vanskeligt at øge patienters adhærens, og at multifacetterede interventioner er nødvendige [1, 2].

Ved behandling af hiv efterspørges der nye strategier til optimering af adhærens, især interventions-