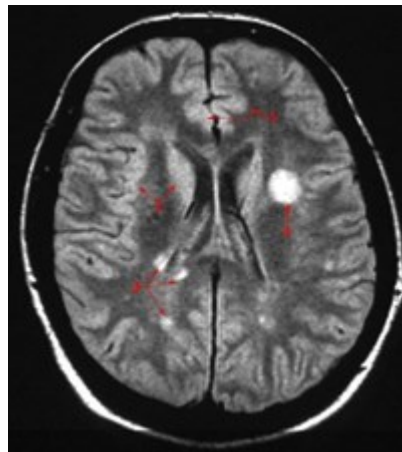
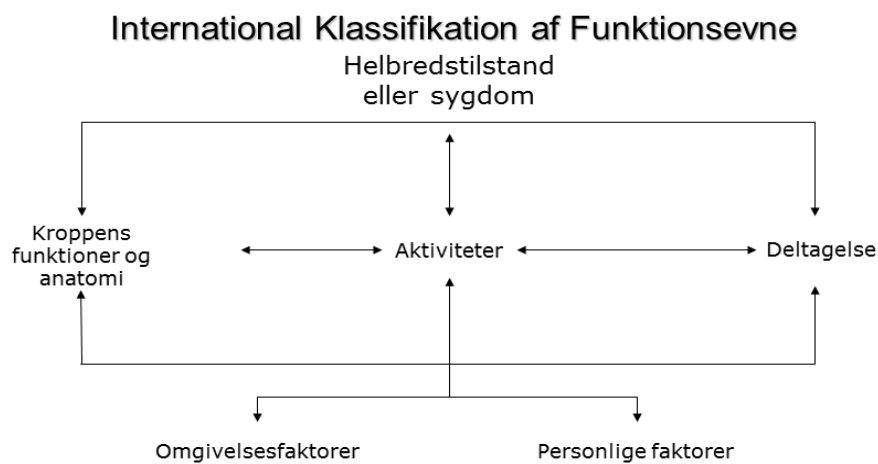


# Afdækning af viden om følger af multipel sklerose samt udredning, behandling og sklerosespecifik rehabilitering



## ICF



## **Kolofon**

**Dansk titel: Afdækning af viden om følger af multipel sklerose samt udredning, behandling og sklerosespecifik rehabilitering**

©DEFACTUM®, Region Midtjylland, 2020

URL: <http://www.defactum.dk/>

Emneord: multipel sklerose; litteraturstudie; effekt af rehabilitering; udredning; behandling.

Sprog: Dansk, engelsk tabeller

Versionsdato: Januar 2020

Forfattere:

Seniorforsker Anne-Mette Hedeager Momsen, Anne-Mette.Momsen@rm.dk

Seniorforsker Lisbeth Ørtenblad, Lisbeth.Oertenblad@stab.rm.dk

Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Denne publikation citeres således:

Momsen A.H., Ørtenblad L. Afdækning af viden om følger af multipel sklerose samt udredning, behandling og sklerosespecifik rehabilitering. Aarhus: DEFACTUM®, Region Midtjylland, 2020

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Seniorforsker Anne-Mette Hedeager Momsen, Anne-Mette.Momsen@rm.dk

Seniorforsker Lisbeth Ørtenblad, Lisbeth.Oertenblad@stab.rm.dk

DEFACTUM, Marselisborg Centret

P.P. Ørums Gade 11, byg. 1

8000 Aarhus C

Tlf.: 78 41 44 40

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Indholdsfortegnelse</b>  |           |
| <b>1. Indledning</b> .....  | <b>5</b>  |
| 1.1 Formål.....   | 5         |
| 1.2 Baggrund.....   | 5         |
| 1.3 Metode.....   | 7         |
| 1.4 Studie A. Systematisk litteraturstudie (forskningsspørgsmål 1-3).....                             | 7         |
| 1.5 Studie B. Overblik over danske retningslinjer og vejledninger (forskningsspørgsmål 4).....        | 9         |
| <b>2. Resultater af litteratursøgning til studie A</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>3. Typisk forekommende følger hos personer med MS (forskningsspørgsmål 1)</b> .....                | <b>10</b> |
| <b>4. Påvirkninger af funktionsevne hos personer med MS (forskningsspørgsmål 2)</b> .....             | <b>17</b> |
| 4.1 Aktiviteter.....  | 17        |
| 4.2 Deltagelse.....   | 18        |
| 4.3 Personlige faktorer.....  | 20        |
| 4.4 Omgivelsesmæssige faktorer.....   | 21        |
| <b>5. Effekfulde rehabiliteringsindsatser målrettet personer med MS (forskningsspørgsmål 3)</b> ..... | <b>22</b> |
| 5.1 Overviews af forskellige typer rehabiliteringsindsatser .....                                     | 25        |
| 5.2 Telerehabilitering .....  | 26        |
| 5.3 Kognitive og psykologiske interventioner .....  | 27        |
| 5.4 Ergoterapi.....   | 30        |
| 5.5 Fatigue-håndtering.....   | 31        |
| 5.6 Træning.....  | 31        |
| 5.7 Fysisk aktivitet .....  | 34        |
| 5.8 Fysioterapi .....   | 35        |
| 5.9 Robot-assisteret træning .....  | 37        |
| 5.10 Virtual reality træning.....   | 37        |
| 5.11 Respiratorisk træning .....  | 38        |
| 5.12 Helkropsvibration .....  | 38        |
| 5.13 El-stimulation .....   | 39        |
| 5.14 Vand-terapi .....  | 39        |
| 5.15 Ride-terapi .....  | 40        |
| 5.16 Pilates .....  | 40        |
| 5.17 Tai Chi.....   | 40        |
| 5.18 Yoga.....  | 40        |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.19 Diæt.....   | 41        |
| 5.20 Information, patientuddannelse .....  | 41        |
| 5.21 Arbejdsrettet rehabilitering.....   | 42        |
| <b>6. Studie B. Overblik over danske retningslinjer og vejledninger for<br/>udredning og behandling (forskningsspørgsmål 4).....</b> | <b>43</b> |
| 6.1 Diagnostik.....  | 44        |
| 6.2 Behandling.....  | 47        |
| <b>7. Referencer.....</b>  | <b>48</b> |
| <b>8. Bilag .....</b>  | <b>56</b> |

# 1. Indledning

I 2018 blev der afsat 38,7 mio.kr. til skleroseområdet, og i april 2019 blev Sundheds- og Ældreministeriets *'Helhedsplan for skleroseområdet - et godt liv med sklerose'* udgivet. Hensigten var at skabe bedre sammenhæng i indsatsen til personer med multipel sklerose (MS) med hensyn til behandling, forebyggelse og rehabilitering, herunder også et øget fokus på familiens betydning og behov. Nærværende kortlægning af viden på området er et initiativ under helhedsplanen, som skal medvirke til skabe et overblik over den eksisterende viden.

## 1.1 Formål

Formålet med kortlægningen er at give et overblik over typiske følger af MS samt hvilke faglige indsatser, herunder udredning, behandling og rehabilitering, der er viden og evidens for virker. Kortlægningen skal understøtte Sundhedsstyrelsens udarbejdelse af anbefalinger for tværsektorielle forløb for personer med MS.

Følgende ønskes belyst:

- Med udgangspunkt i en systematisk litteraturgennemgang afdækkes hvilke følger personer med MS typisk har, som påvirker deres funktionsevne, samt afdækning af sklerosespecifikke rehabiliteringsindsatser, der er viden om virker.
- Med udgangspunkt i danske retningslinjer og vejledninger gives et overblik over anbefalinger for udredning og behandling af personer med MS.

Følgende forskningsspørgsmål besvares:

1. Hvilke følger er typisk forekommende hos personer med MS?
2. Hvorledes påvirker følger af MS funktionsevnen?
3. Hvilke effektfulde rehabiliteringsindsatser målrettet personer med MS findes?
4. Hvad er gældende danske retningslinjer og vejledninger for udredning og behandling af personer med MS?

## 1.2 Baggrund

I Danmark har der siden 1950-erne været en konstant stigning i antal personer, som lever med MS. Stigningen skyldes bl.a. bedre diagnostiske muligheder og bedre behandling. I alt 29.717 danskere og grønlændere har eller har haft MS eller klinisk isoleret syndrom (CIS). Der er 15.447 nulevende personer med MS (ikke CIS). Fordelingen er ens i de 5 regioner i forhold til befolkningstallene. Årligt diagnosticeres omkring 600 personer med MS. Incidensen af sygdommen er over 40 år fordoblet hos kvinder, og den er svagt stigende hos mænd (Scleroseregisteret 2020). Flere kvinder end mænd får diagnosen, og sygdommen debuterer oftest i den yngre befolkningsgruppe i alderen ca. 20-40 år (Sundhedsstyrelsen 2016). Levetiden for personer med MS er ca. 10 år kortere end baggrundsbefolkningen, og 10 år efter sygdomsstart er sandsynligheden for at være førtidspensioneret 50 % imod mindre end 10 % hos baggrundsbefolkningen (Scleroseregisteret 2020). Samtidig er antallet

af personer over 60 år med MS fortsat stigende, fordi flere lever længere med sygdommen pga. bedre behandlingsmuligheder (Sundhedsstyrelsen 2016).

MS er en kronisk, inflammatorisk og demyeliniserende neurologisk lidelse. Sygdommen inddeles i tre typer: attackvis eller recidiverende remitterende MS, primær progressiv MS og sekundær progressiv MS. Uanset hvilken type den enkelte person lider af forekommer en lang række følger, eks. smerter, spasticitet, føleforstyrrelser, lammelser, psykiske forandringer. Hos 85 % af patienterne starter sygdommen som attackvis MS (Scleroseregisteret 2020).

MS kan ikke helbredes, men sygdomsmodificerende behandlinger og rehabiliteringsindsatser kan samlet set forebygge sygdomsudvikling, lindre følgerne og give bedre vilkår for den enkeltes hverdagsliv. På grund af sygdommens kompleksitet har personer med MS og deres familier behov for en tværfaglig og tværsektoriel behandlings- og rehabiliteringsindsats. De kommer derfor i kontakt med mange forskellige faggrupper og sektorer: i den primære sundhedssektor hos egen læge eller terapeutiske specialister; i kommuner for genoptræning og for arbejdsmarkedsrettede og sociale indsatser; i den sekundære sundhedssektor ved landets to sclerose-hospitaler, som tilbyder specialiserede rehabiliteringsindsatser og ved lokale hospitaler for behandlinger og kontrol.

### **Læsevejledning til rapporten**

I kapitel 1 introduceres kortlægningens baggrund, formål og metode. I de efterfølgende kapitler præsenteres resultaterne af studiet: i kapitel 2 beskrives resultater af den systematiske litteratursøgning, og dernæst præsenteres besvarelse af studiets fire forskningsspørgsmål: i kapitel 3 beskrives typisk forekommende følger af MS; i kapitel 4 beskrives, hvorledes følger af MS påvirker funktionsevnen, og i kapitel 5 præsenteres effektfulde rehabiliteringsindsatser målrettet personer med MS. Endelig gives i kapitel 6 et overblik over danske retningslinjer og vejledninger for udredning og behandling af MS.

### *Litteraturliste*

Referencer anvendt i kortlægningen er opdelt i lister tilhørende: Indledning (s.48); besvarelse af forskningsspørgsmål 1, 2 og 3 samt tabel 1 og 2 (s.49).

### *Bilag*

I rapportens bilag (s. 56) findes tre tabeller (engelsksprogede) og en figur:

Tabel 1: Karakteristika af de inkluderede kvantitative systematiske reviews.

Tabel 2: Karakteristika af de inkluderede kvalitative/blandede systematiske reviews.

Tabel 3: Relevante vejledninger i dansk kontekst om udredning og behandling af MS samt Indikatoroversigt.

Figur 1: Resultater af systematisk litteratursøgning.

### **1.3 Metode**

Kortlægningsopgaven blev udført som et systematisk litteraturstudie (studie A) af såvel kvalitative som kvantitative primærstudier til besvarelse af forskningsspørgsmål 1-3. Derudover blev materiale om gældende nationale anbefalinger for udredning og behandling af personer med MS opsummeret (studie B, besvarelse af forskningsspørgsmål 4).

Kortlægningsopgaven blev tilrettelagt i samarbejde med Sundhedsstyrelsen og den tilknyttede arbejdsgruppe, som har kvalificeret design og søgeord undervejs (input i forhold til relevans af emner og tilgange samt præcisering af kortlægningens fokus).

"The International Classification of Functioning, Disability and Health" (ICF) er anvendt som referenceramme til besvarelse af forskningsspørgsmålene 1 og 2.

### **1.4 Studie A. Systematisk litteraturstudie (forskningsspørgsmål 1-3)**

Der er foretaget en systematisk opsamling af evidensbaseret viden om forskellige faglige indsatser for personer med MS på tværs af både nationale og lokale forhold og i forskellige kontekster. Metoden gav mulighed for at indsamle den nyeste viden om rehabilitering, både i forhold til effekt af indsatser og i forhold til praksis baseret på bedst mulig evidens.

Gennemførelse af det systematiske review fulgte retningslinjer fra Joanna Briggs Institute (JBI)(Aromataris E. et al. 2017). Inden udarbejdelse blev reviewet registreret i det internationale register for systematiske reviews (PROSPERO) for at sikre gennemsigtighed og imødegå publikationsbias. Reviewet er afrapporteret med anvendelse af 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis' (PRISMA)(Liberati A. et al. 2009).

#### **Søgestrategi til systematisk litteraturstudie**

Der blev foretaget en indledende søgning for eksisterende systematiske reviews om området i relevante databaser: Cochrane Library, JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, PubMed og Epistomonikos for at undgå emne overlap.

Den endelige litteratursøgning blev gennemført i fem relevante elektroniske databaser: PubMed, Embase, PsychINFO, CINAHL og Web of Science.

Litteratursøgningen blev gennemført med støtte af en forskningsbibliotekar fra Aarhus Universitet, Health, med omfattende erfaring indenfor rehabiliteringsområdet. Der blev anvendt prædefinerede søgetermer opstillet i en søgestrategi udviklet i samarbejde med Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe. Søgetermerne blev udformet specifikt i forhold til forskningsspørgsmålene og var baseret på anvendelse af henholdsvis PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome of interest, Study design)(Schardt C. et al. 2007) og SPIDER (Sample, Phenomenon of Interests, Design, Evaluation, Research type) (Cook A. et al. 2012). PICOS og SPIDER er målrettet respektive kvantitative og kvalitative studier (Methley A.M. 2014).

## **Afgrænsning af litteratur**

Som nævnt involverer rehabiliteringsindsatser målrettet MS mange komponenter, sektorer i sundheds- og socialvæsen samt typer af fagprofessionelle. For at styrke anvendelighed af kortlægningen indgår både kvantitative og kvalitative systematiske reviews, der metodisk samlet set kan afdække både de komplekse interventioners effekt og patienters/pårørendes oplevelse af indsatser og virkninger.

De indledende søgninger viste, at antallet af primærstudier indenfor området var overvældende stort, og det blev derfor i samråd med Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe besluttet at gennemføre et overblik ("overview") af systematiske reviews.

Inklusionskriterier var:

- Alle typer af kvantitative og kvalitative systematiske reviews, herunder reviews indeholdende meta-analyser/meta-synteser af kvantitative og kvalitative primærstudier.
- Alle typer af studie kontekster: indlagte og ambulante patienter, hospital, klinik, kommunale indsatser ('municipality'), lokale miljøer ('real-life setting', 'real-world', 'community'), integreret pleje/behandling, tværsektorielt samarbejde og tværsektorielle partnerskaber, tværfagligt samarbejde ('inter-collaboration', 'inter-professional collaboration', 'collaboration').
- Peer-reviewed systematiske reviews publiceret på engelsk eller nordiske sprog. Bøger, afhandlinger og kapitler i bøger indgår ikke.
- Søgningen er afgrænset til perioden 2009-2019 for at sikre nyeste evidens.

Software- programmet Covidence blev anvendt til håndtering af screening af litteraturen.

## **Kvalitetsvurdering**

I tilfælde af, at der ikke var gennemført kvalitetsvurdering i de inkluderede systematiske reviews blev det foretaget af to forskere uafhængigt af hinanden ved anvendelse af JBI Critical Appraisal Checklist målrettet forskellige typer af systematiske reviews.

## **Analyse af data**

**Der blev udarbejdet en skabelon til dataudtræk af studierne karakteristika indeholdende: første forfatter, publikations år, formål, design, studiepopulation, metode, resultater samt anbefalinger. Skabelonen blev testet på fem inkluderede systematiske reviews af to forskere uafhængigt af hinanden. Dataudtræk blev foretaget i skabelonen af en forsker og kontrolleret af en anden forsker med henblik på at styrke stringens.**

Til besvarelse af forskningsspørgsmål 1 og 2 om henholdsvis følger af MS og påvirkninger af funktionsevne er der anvendt data fortrinsvis fra kvalitative systematiske reviews, suppleret med enkelte kvantitative systematiske reviews. ICF er som nævnt anvendt som referenceramme.



Til besvarelse af forskningsspørgsmål 3 om effekt af rehabiliteringsindsatser målrettet personer med MS anvendes data fra kvantitative systematiske reviews, der fortrinsvis indeholder randomiserede kontrollerede studier (RCT), suppleret med data fra de inkluderede kvalitative reviews.

Resultaterne præsenteres nedenfor i en narrativ syntese af de inkluderede systematiske reviews, og detaljeret information præsenteres i Tabel 1 og 2, der indeholder dataudtræk af samtlige inkluderede systematiske reviews.

### **1.5 Studie B. Overblik over danske retningslinjer og vejledninger (forskningsspørgsmål 4)**

Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende anbefalinger for tværsektorielle forløb for personer med MS har medvirket til at udpege relevante danske anbefalinger, retningslinjer og guidelines. På den baggrund er overblikket baseret på National Behandlingsvejledning af Neurologisk Selskab samt Medicinrådets vejledninger. Derudover indgår informationer fra Sclerosebehandlingsregisteret samt Scleroseforeningens hjemmeside.

Studie B, forskningsspørgsmål 4 er således et overblik over gældende retningslinjer bestående af en beskrivende tekst suppleret med en tabel (Tabel 3), der sammenfatter den nationale konsensus for udredning og behandling af MS.

I sammenfatningen refereres desuden kort til de nyeste anbefalinger til revisioner fra NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) vedrørende farmakologisk og non-farmakologisk behandling af MS symptomer. NICE er en anerkendt international guideline, der kan medtages som supplement til de danske retningslinjer.

## **2. Resultater af litteratursøgning til studie A**

I dette kapitel præsenteres resultat af den systematiske søgeproces og inklusion af studier.

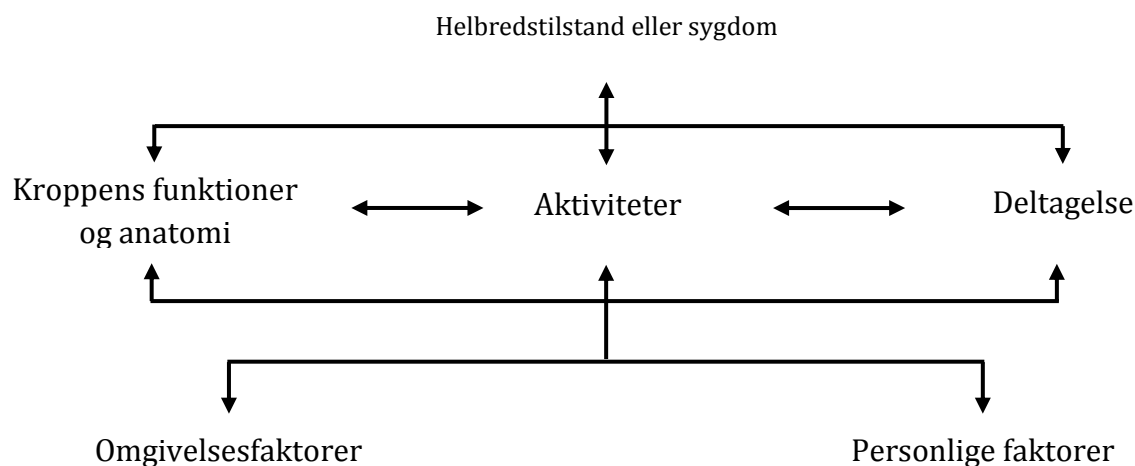
Søgningen i de fem databaser resulterede i 1329 referencer, som blev eftersat for dubletter (352 referencer). De resterende blev screenet af to forskere uafhængigt af hinanden. Efter primær screening af titel og abstract af de i alt 977 referencer blev 833 referencer ekskluderet på baggrund af inklusions- og eksklusionskriterier. I alt 144 referencer blev herefter screenet (fuld tekst), hvoraf 23 blev ekskluderet på grund af flg. årsager: ikke et systematisk review design (8), ikke MS studiepopulation (1), kvalitet (2), ikke relevant outcome (5) og medicinsk intervention/ikke en rehabiliteringsintervention (3) samt opdaterede systematiske reviews (4).

Efter denne udvælgelse var der i alt 121 systematiske reviews, som var relevante at inkludere: 112 med kvantitative primærstudier samt 9 med kvalitative eller mixed primærstudier. Se bilag 4 (Figur 1) for resultaterne af søgeprocessen.

## **3. Typisk forekommende følger hos personer med MS (forskningsspørgsmål 1)**

På baggrund af den systematiske litteratursøgning beskrives i dette kapitel typisk forekommende følger af MS. Der er store individuelle variationer i patientoplevede følger, f.eks. psykiske, emotionelle, kognitive og somatiske symptomer som konsekvens af MS. Vi har valgt at bruge ICF-modellen som ramme for beskrivelse af følger af MS samt påvirkning af funktionsevne, der præsenteres i det efterfølgende kapitel. ICF-modellen (Figur 2) er udviklet af WHO (World Health Organisation) som afsæt for udredning, beskrivelse og organisering af information om personers funktionsevne som følge af sygdom og behov for rehabiliteringsindsats.

**Figur 2. ICF-International Klassifikation af Funktionsevne**



- Helbredstilstand eller sygdom: MS
- Kroppens funktioner og anatomi: muskel-skelet funktion og bevægelighed, blære og tarm funktion, seksuel funktion, sensorisk funktion og smerte, mental helbredstilstand, kognitive funktioner, talefunktion, nervesystem, reproduktive funktioner.
- Aktivitet og deltagelse: mobilitet, egenomsorg, hjemmeliv og daglige aktiviteter (ADL), deltagelse i arbejdsliv, sociale aktiviteter og samfundsliv, økonomiske forhold.
- Personlige faktorer: livskvalitet, coping.
- Omgivelsesfaktorer: arbejdsmiljø, geografiske/naturlige omgivelser.

Typisk forekommende følger hos personer med MS vedrører primært ICF domænet 'Kroppens funktioner og anatomi'. MS medfører over tid en række alvorlige fysiske, psykiske og kognitive følger, som har indflydelse på personens almene helbredstilstand, eksempelvis fatigue, muskelsvækkelse, tarm- og blæreinkontinens, smerter og psykiske reaktioner. Op til 10 år før personen oplever neurologiske svigt kan der ses symptomer på MS som svimmelhed, opkast, diarre, forstoppelse, inkontinens samt symptomer på angst, depression, træthed eller uforklarlig smerte (Urits I. et al. 2019). Samtidig ses en højere forekomst af komorbiditet (hjertekarsygdomme, diabetes, Parkinson og lungesygdomme) hos patienter med MS, hvilket relateres til konvergerende årsagsmekanismer i forhold til sameksistensen af sygdomme (Thormann A. et al. 2016; Thormann A. et al. 2017).

Følger af MS kan være ensartede mellem de forskellige typer af MS, henholdsvis atakvis MS (85-90 %), primær progressiv og sekundær progressiv MS. Hos primær progressiv MS (10-15 %) starter symptomerne gradvist uden egentlige attakker. Progressiv sklerose indebærer ofte mere belastende symptomer (Soelberg P.2018). For eksempel oplever personer med progressiv MS markant sværere fatigue, balancebesvær, blære-tarm besvær, seksuel dysfunktion, og ofte opstår følger tidligere i forløbet end hos personer med atakvis MS.

De fleste personer med attakvis MS overgår efter 10-15 år til den sekundære progressive fase, hvor patienten, uafhængigt af attakker, oplever fremadskridende symptomer. Forløbet varierer, og efter MS diagnosen er stillet, kan omfanget af forandringer på MR-scanning samt nye attakker inden for et år forudsige risiko for et alvorligere forløb. Men først efter 5-10 års sygdomsvarighed kan prognosen hos den enkelte person med MS angives med en vis sikkerhed (Soelberg P. 2018).

I en ph.d. afhandling er det vist, at der var flere i den familiære gruppe, som enten havde attakvis eller sekundær progressiv sklerose, mens en større andel af de sporadiske tilfælde af MS patienter havde primær progressiv sklerose (Steenhof M. 2019).

I de efterfølgende afsnit beskrives de typisk forekommende følger og hvis muligt disses forekomst og alvorlighed. Følgerne er beskrevet så vidt muligt i rækkefølge prioriteret efter forekomst.

### **3.1 Fatigue**

Fatigue er en af de mest almindelige forekommende følger tidligt i forløbet ved MS. Omkring 80 % oplever fatigue i løbet af det første år, og op til 95 % af personer med MS oplever fatigue i det senere forløb. I sygdommens tidlige stadie er fatigue et hyppigt forekommende symptom, hvor 55 % af personer med MS omtaler det som et af de værste symptomer, de oplever (Salome A. et al. 2019).

Fatigue beskrives som en subjektiv følelse af mangel på fysisk og/eller mental energi, der opleves som begrænsende for personens sædvanlige eller ønskede aktiviteter. Fatigue kan opstå både som en primær og en sekundær manifestation af MS. Fatigue kan vise sig som forudgående frembrud af MS-relaterede smerter, og fatigue korrelerer positivt med forekomsten af smerter. Udover smerter opleves fatigue ofte samtidig med depression og hyperæstesi (sygeligt forstærket berøringsfølelse), som samlet set forringer livskvaliteten ved at minimere mulighed for selvstændighed, fysisk aktivitet og søvn. Fatigue påvirkes af andre symptomer, af døgnrytme og af neurotransmitter (signalmolekyle knyttet til nervesystemet, hvor det findes indesluttet i blærer i nervecellernes endedele) dysfunktion (Newland, Starkweather & Sorenson 2016).

### **3.2 Spasticitet**

Spasticitet forekommer hos mere end 80 % af personer med MS (Amatya B. et al. 2013). Det manifesteres klinisk som øget muskelaktivitet og muskelstivhed. Spasticitet er et symptom på øvre motorisk neuron (motoriske nerveceller i hjernebarken) syndrom, og det er karakteriseret ved øget modstand af muskelstræk (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.3 Ataksi**

Ataksi forekommer hos op til 80 % af personer med MS. Ataksi er en neurologisk tilstand med manglende koordinering af muskel-bevægelser, og det kommer til udtryk som påvirkninger af gang, balanceevne, postural kontrol (balance), koordination af finmotorik, øjenbevægelser, tale og synkefunktion. Med ataksi følger også dyssynergi (manglende koordinationsevne) og rystelser. Rystelserne fremstår som ufrivillige, rytmiske og svingende bevægelse af en kropsdel (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.4 Muskelsvækkelse**

Muskelstyrke og motoriske funktioner bliver ofte relativt hurtigt forringet hos personer med MS, afhængigt af frekvensen af attack. Forringet muskelstyrke påvirker navnlig mobilitetsevne, især gang. Forringelse af muskelstyrke er mest udtalt under moderat til hurtig dynamisk muskelkontraktion af benenes muskler. Det kan være efterfulgt af gradvis forbedring over dage eller uger, men symptomer, der opstår under attack, kan også være vedvarende over måneder eller år (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.5 Balance og postural kontrol**

Anormaliteter i balance og de underliggende fysiske funktioner er hyppigt forekommende hos personer med MS. Balancebesvær kan både opstå i tidlige og senere stadier af sygdommen, men kan også være blandt de første tegn på MS. Balancebesvær er karakteriseret ved øget svaj i stående stilling, forsinket respons på posturale ændringer og reduceret evne til at bevæge sig til grænsen af stabilitet. Mange personer med MS falder hyppigt og er derfor også bekymrede for at falde, og risiko for faldulykker stiger med sygdommen progression (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.6 Urinvejs dysfunktion**

Urinvejs dysfunktion (neurogene urinvejs dysfunktion) forekommer hos næsten alle personer med MS. Det kan manifestere sig som irriteret, obstruktiv eller blandede symptomer. Irriteret symptom (overaktivt blæresyndrom) inkluderer øget frekvens af vandladning, inkl. nattevandladning, anstrengelsesudløst inkontinens, problemer med blæretømning, og det forekommer hos 37-99 % af personer med MS. Obstruktive syndromer kan være vandladningsbesvær eller abnorm hyppig vandladning, og forekommer hos 34-79 % af personer med MS. De to typer kan sameksistere, hvilket berører 59 % af mænd og 51 % af kvinder med MS. De blandede symptomer inkluderer akut behov for blæretømning, tøvende blæretømning, forøget vandladning og opdelt blæretømning (Kahn F. et al. 2009).

### **3.7 Bækkenbundsmuskulatur**

Hos personer med MS kan bækkenbundsmuskulatur være svækket. Funktionsforstyrrelse i bækkenbundsmuskulatur omfatter dysfunktion af blære, tarme og seksuelle forstyrrelser. Det forekommer hos begge køn, men ses særligt blandt kvinder (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.8 Seksuel dysfunktion**

Prævalens af seksuel dysfunktion er ca. 80 % hos personer med MS (Martinez-Assucena A. et al. 2010). Seksuel dysfunktion omfatter organisk og psykogene årsager i relation til seksuel lyst, ophidselse og orgasme hos begge køn. Der ses også smerter under samleje hos kvinder og erektionsbesvær hos mænd. Seksuel dysfunktion klassificeres som primær forstyrrelse som følge af sygdommen, sekundær forstyrrelse, relaterende til MS symptomer eller svækkelse, og tertiær forstyrrelse, som en ikke-organisk intervenserende faktor (Demirkiran M. et al. 2006).

### **3.9 Smerte**

Smerter er almindeligt forekommende følger af MS, og mellem 40 og 86 % af personer med MS vil opleve smerte på et tidspunkt (Solaro C. et al. 2018). Kroniske smerter er hyppigst forekommende, mens omkring 5-10 % vil opleve neuralgiforme smerter (som f.eks. trigeminusneuralgi, en jagende eller stikkende smerte i trigeminusnervens grene). Smertejagene (få sekunder af gangen) kommer ofte talrige gange dagligt, og udløses hyppigt ved berøring. Det kan dominere patientens hverdag negativt på grund af angsten for nye smertejag (Scleroseforeningen.dk). Neuropatiske smerter (skade på eller lidelse i nerven) er den hyppigst forekommende type smerte. Der er påvist en højere risiko for nervesmerter i takt med grad af progression af MS. Derudover findes nociceptive smerter (perifere smerter, der udgår fra knogler, led, muskler eller hud, og opstået som følge af skade eller sygdom i det somatosensoriske system).

Forekomsten af smerter er associeret med livsstilsfaktorer som rygning, uhensigtsmæssig kost, overvægt og begrænset fysisk aktivitet (Solaro C. et al. 2018).

### **3.10 Hovedpine**

Personer med MS oplever hovedpine ca. 50 % hyppigere end i almenbefolkningen både i perioder med attack og i perioder med sygdomsforbedring. Hovedpine opleves oftere hos de kvindelige end de mandlige patienter med MS. Typisk hovedpine er migræne uden aura og spændingshovedpine (Urits I. et al. 2019).

### **3.11 Kognition og hukommelse**

Prævalensen varierer mellem 43 og 70 % (Hughes A.J., Dunn & Chaffee 2018). Kognitiv funktionsnedsættelse er ofte et væsentligt problem for personer med MS ikke mindst i forhold til arbejdsfunktion. Personer med sekundær progressiv MS har oftere større kognitiv påvirkning af funktionsevne end personer med attackvis MS. Svækkelse af episodisk hukommelse er hyppigst forekommende. Det kan være retrospektiv eller prospektiv hukommelse, hvor sidstnævnte er defineret som vanskeligheder med at huske at gøre, hvad intentionen var, f.eks. at glemme at besvare et telefonopkald eller et møde. Studier har vist, at selv i tidlige stadier kan prospektiv hukommelse være påvirket (Klein O.A. et al. 2019).

### **3.12 Søvnproblemer**

Søvnproblemer (som ikke skyldes fatigue) er mere almindelige hos personer med MS end i almenbefolkningen. Ca. 50 % af personer med MS oplever søvnproblemer. Søvnproblemer kommer til udtryk for eksempel ved søvnløshed, hypersomni, narkolepsi, søvnapnø, unormal bevægelse under søvn (f.eks. urolige ben) og døgnrytmeforstyrrelser (Hughes, Dunn & Chaffee 2018).

### **3.13 Tale- og sprogforstyrrelser**

Studier viser en prævalens af tale- og sprogforstyrrelser for 40-50 % af personer med MS. Følger heraf kan være til stede hos den samme person i forskellige mønstre: spastisk (i form af anstrengt, hård og høj lydfrembringelse), atakvis (kontrol af stemmeleje og lydintensitet er ofte atypisk og varierende) samt en blanding af de to former. Almindeligt forekommende forstyrrelser indebærer vanskeligheder ved artikulation, taleforståelse og hastighed, påvirkning af stemmekvalitet, vanskeligheder ved samtale flow og lydintensitet (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.14 Føleforstyrrelser**

MS debuterer hyppigt med føleforstyrrelser i arme eller ben, og prævalensen varierer fra 20-50 %. Ofte ses Lhermittes symptom, som er betegnelsen for en følelse som et elektrisk stød langs rygraden og ud i ekstremiteterne, udløst ved foroverbøjning af hovedet. Der kan også være tale om enten nedsat sensibilitet (paræstesi) eller følelsesløshed i arme, ben eller andre områder, eller øget sensibilitet (f.eks. smerter ved berøring og brændende sensationer) (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.15 Dysfagi**

Dysfagi er defineret som en forstyrrelse af de komplekse sansemotoriske funktioner ved synkning, hvilket medfører problemer med at spise, drikke og synke. Prævalensen af dysfagi er mellem 24-55 % hos personer med MS. Konsekvenser af dysfagi kan være dehydrering, under/fejler næring samt lungebetændelse (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.16 Synsnedsettelse**

Synsnedsettelse er en følge for ca. 20 % af personer med MS, og det kan være et første symptom på sygdommen. Det skyldes synsnervebetændelse, forårsaget af plakdannelse i synsnerven. Der forekommer dobbeltsyn, uskarpt syn, smerter bag øjnene, lysfølsomhed, utydelige farver og kontraster og dårlig øjenmotorik. Varighed af synsforstyrrelser varierer fra korte forløb, til længere tid eller altid (Mowry E.M. et al. 2009).

### **3.17 Respiratorisk dysfunktion**

Respiratorisk dysfunktion (åndedrætssvigt) er hyppigt forekommende hos personer med MS. Det kommer til udtryk som åndedrætsbesvær, søvnapnø, lungebetændelse,

hoste og akut. Dysfunktionen skyldes nedsat muskelstyrke og udholdenhed, som medfører bl.a. nedsat hosteeffektivitet. Respirations komplikationer er en primær årsag til mortalitet og morbiditet i de sene stadier af MS (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.18 Autonom dysfunktion**

Det autonome nervesystem, herunder regulering af det kardiovaskulære system og kropstemperatur, bliver også hyppigt påvirket hos personer med MS. De mest hyppige forstyrrelser er hjertearytmi, ortostatisk hypotension (lavt blodtryk i stående stilling, faldende blodtryk ved at rejse sig fra liggende eller siddende stilling) og varme intolerans. I studier er der rapporteret langsom stigning i hjertefrekvens eller svækket hjerterespons i starten ved dynamisk træning som en konsekvens af kardiovaskulære symptomer (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

### **3.19 Psykiske reaktioner**

Psykiske reaktioner kan skyldes ændringer i hjernens funktion, medicinpåvirkning eller være reaktive psykiske vanskeligheder forårsaget af sygdommen. Angst og depression er hyppigt forekommende hos personer med MS og er prædiktorer for øget negativ indflydelse af smerte på oplevet livskvalitet.

Depression kan være relateret til andre typiske symptomer såsom fatigue, kroniske smerter og søvnproblemer. Patologien for er uklar, men nyere studier indikerer, at genetiske, inflammatoriske og psykosociale faktorer spiller en rolle.

Adfærdsændring kan komme til udtryk som f.eks. patologisk latter eller gråd, ufrivillige følelsesmæssige ansigtsudtryk, konfabulation (udfyldelse af huller i hukommelsen med fantasioplevelser uden erkendelse af dette), paranoia, irritabilitet samt alkohol- og/eller stofmisbrug (Martinez-Assucena A. et al. 2010).



## **4. Påvirkninger af funktionsevne hos personer med MS (forskningsspørgsmål 2)**

I dette kapitel beskrives påvirkning af funktionsevne som følge af MS. Der er store individuelle variationer i følger og konsekvenser i forhold til omfang og sværhedsgrad af nedsat funktionsevne. F.eks. vil smerte påvirke funktionsevnen, således at jo kraftigere neuropatiske smerter patienten oplever, jo højere funktionsnedsættelse (f.eks. højere score målt med The Expanded Disability Status Scale (EDSS)). Påvirkninger af funktionsevne som følge af MS beskrives indenfor ICF-modellens domæner: Aktiviteter (mobilitet, egenomsorg, hjemmeliv og daglige aktiviteter (ADL)).

- Deltagelse (deltagelse i arbejdsliv, sociale aktiviteter og samfundsliv, økonomiske forhold).
- Personlige faktorer (livskvalitet, coping).
- Omgivelsesfaktorer (forhold vedrørende f.eks. arbejdsmiljø).

### **4.1 Aktiviteter**

#### **Mobilitet**

Gangbesvær er den hyppigst forekommende mobilitetsproblematik, idet 91-100 % af personer med MS oplever gangbesvær. I gennemsnit vil personer med MS have behov for gang-hjælpemidler efter ca. 20 år. Gangbesvær, især ved længere distancer, har en negativ påvirkning af patientens muligheder for mange aktiviteter.

Både fatigue, muskelsvækkelse, føleforstyrrelser, visuel svækkelse, spasticitet og ataksi medvirker til begrænsninger i mobilitet. Synsnedsættelse har for eksempel stor betydning for mulighed for at kunne køre bil.

I takt med øget begrænsning af mobilitet reduceres også beskæftigelsesniveauet og deltagelse i sociale aktiviteter, fordi transport til- og adgangsforhold på såvel arbejdspladser som offentlige og private steder vanskeliggøres.

Nedsat fysisk aktivitet har en negativ effekt på mobilitet, hvorimod regelmæssig vedligeholdende træning kan reducere gangbegrænsninger, og derudover styrke personens tiltro til egen fysisk formåen samt fastholde personen i arbejde i længere tid (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

#### **Egenomsorg, hjemmeliv og daglige aktiviteter**

Evne til egenomsorg er afhængig af sværhedsgrad af MS, fra 18 % reduceret egenomsorgs evne hos personer med mild-moderat funktionsevne nedsættelse, til over 50 % reduceret egenomsorgs evne hos personer med MS, som har sværere funktionsevne nedsættelse. De fleste personer med MS, som oplever begrænsninger i evne til egenomsorg, havde tidligere oplevet begrænsninger i hjemmelivet som konsekvens af MS. Følger som fatigue, spasticitet, kontinensproblemer og kognitiv dysfunktion har negativ indflydelse på egenomsorg (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

Mulighed for udførelse af daglige aktiviteter (ADL) er hyppigt begrænset hos personer med MS. For eksempel er indkøbsmuligheder begrænset for ca. 35 % af personer med MS. Generelt har både fatigue, smerter, kontinensproblemer, kognitive dysfunktion og depressive symptomer indflydelse på ADL. Ca. halvdelen af personer med MS har behov for hjælp i hjemmet (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

## **4.2 Deltagelse**

### *Deltagelse i arbejdsliv*

Personer med MS har en af de højeste arbejdsløshedsrater blandt alle grupper af kronisk syge personer. En meta-analyse har vist, at 60 % var fuldtidsbeskæftiget på diagnosetidspunktet for MS, mens der efter 5 år var 60-70 % arbejdsløse. Personer med MS, som oplever smerter, har 70 % øget risiko for arbejdsløshed end personer med MS uden smerter. Dog er det uafklaret, om sammenhængen mellem smerte og arbejdsløshed er uafhængig af andre biologiske, psykologiske og sociale faktorer (Shahrbanian et al. 2013).

Beskæftigelsesmæssige og psykologiske funktioner hos personer med MS kan have reciprok effekt. Flere studier har fundet signifikant association mellem arbejde, livskvalitet og mentalt helbred. Således rapporterer personer i arbejde signifikant højere livskvalitet og bedre humør, færre MS-relaterede problemer og større brug af problemfokuserede copingstrategier end personer med MS, som ikke er i arbejde. Generelt har MS følger og funktionsevne påvirkning indflydelse på beskæftigelse på følgende måder:

- Mobilitetsbegrænsning komplicerer transport til og fra arbejde samt adgang på arbejdspladsen
- Fatigue påvirker personens evne til at koncentrere sig og til at udholde manuelle opgaver
- Nedsat finmotorik vanskeliggør skrivning, brug af computer og manuelle opgaver
- Synsforstyrrelser hæmmer læsning
- Smerter udfordrer generelt alle aktiviteter
- Smertestillende medicin påvirker personen
- Blære- og tarminkontinens kan være vanskelig at håndtere på en arbejdsplads
- Talevanskeligheder skaber kommunikationsbarrierer
- Hukommelsesproblemer gør gennemførelse af nye og/eller ikke-rutine opgaver vanskelige (Sweetland Howse & Playford 2012).

### **Deltagelse i sociale aktiviteter og samfundsliv**

Ca. 90 % af personer med MS rapporterer, at sygdommen påvirker deres mulighed for deltagelse i sociale aktiviteter og relationer samt i samfundsliv. Omkring halvdelen af personer med MS oplever det som en meget stærk begrænsning. Reduceret mobilitet, smerter, spasticitet, kontinensproblemer, fatigue og kognitiv dysfunktion indvirker forstyrrende og begrænsende på deltagelse i sociale aktiviteter og socialt liv (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

MS har en negativ indflydelse på selvstændighed og uafhængighed, fordi sygdommen medfører et behov for pleje og omsorg over en længere tidsperiode. Omfang af plejebestanden varierer fra person til person, men rollefordeling i familien ændres under alle omstændigheder. Studier rapporterer eksempelvis om 'rolle-ombytning', således at børn kan blive omsorgspersoner. Partnere har heller ikke længere mulighed for en ligelig fordeling af at give og modtage omsorg. Også den gensidige følelse af fælles aktiviteter, værdier og følelsesmæssig forbundenhed kan forsvinde eller blive reduceret. Personer med MS kan opleve sig som en byrde for familien og for andre relationer. Omfang og alvorlighed af MS har stor indflydelse på sådanne påvirkninger af nære relationer (Jones, Walsh & Isaac 2017).

MS påvirker også forældreskab. Forældre med MS kan opleve spændinger og konflikter mellem at være 'en god forælder' og behov for ressourcer til at tage vare på eget helbred. Desuden vanskeliggør MS-relaterede helbredssymptomer deltagelse i- og ansvar for almindelige daglige forpligtelser og aktiviteter, hvilket har betydning for måden at være forælder på (Jones, Walsh & Isaac 2017).

Mere end halvdelen af personer med MS rapporterer, at deres interpersonelle relationer og intime relationer er betydeligt belastede. Der er delte meninger om, hvorledes MS påvirker stabilitet i ægteskabelige relationer. Nogle studier påviser øget sandsynlighed for skilsmisser over tid og i takt med forværring af funktionsevne, mens andre studier ikke finder forskelle i skilsmissehyppighed mellem MS ramte familier og baggrundspopulationen (Martinez-Assucena A. et al. 2010). Kognitiv svækkelse og økonomiske problemer kan forårsage bekymringer og ustabilitet i MS ramte familier. Også smerter og kontinensproblemer griber forstyrrende ind i interpersonelle relationer, ligesom seksuelle dysfunktioner opleves som barriere for intime relationer. Endvidere har begrænsninger i kommunikation relateret til f.eks. fatigue, sløret tale, depression og kognitive funktionsforstyrrelser en negativ betydning i forhold til at indgå i og udvikle personlige relationer (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

## **Økonomi**

Økonomisk status er også blandt de områder, der påvirkes negativt af MS. Den generelle levestandard forringes på grund af tab af arbejdsevne og øget arbejdsløshed samt i nogle tilfælde begrænsninger i de nære omsorgspersoners arbejdsstatus. Desuden er der ofte stigninger i leveomkostninger på grund af udgifter til medicin og hjælpemidler, til hjælp i hjemmet og tilpasning af beboelse til handicap-forhold. Opfattelse af økonomisk belastning snarere end den konkrete økonomiske situation kan prædiktere nedsat psykisk velbefindende (Martinez-Assucena A. et al. 2010; Sweetland Howse & Playford 2012).

### **4.3 Personlige faktorer**

#### **Livskvalitet**

Studier har vist, at følger af MS har omfattende negative konsekvenser for livskvalitet. Svækkelse af kognitive funktioner, f.eks. episodisk hukommelse, har stor betydning for personens funktion og autonomi. Evnen til at lære nyt og anvende viden er ofte nedsat hos personer med MS, og det medfører problemer med at udføre kognitivt baseret arbejde og i forhold til ADL. Desuden kan nedsat evne til at kommunikere og formidle daglige behov påvirke personens livskvalitet i betydelig grad (Klein OA. et al. 2019).

Følger med særlig betydning for livskvalitet hos personer med MS er beskrevet i tidligere afsnit og inkluderer:

- Fatigue
- Smerter
- Spastisitet
- Synsproblemer og talebesvær
- Seksuel dysfunktion
- Kognitive funktion
- Depression og angst
- Søvn problemer (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

#### **Coping og stresshåndtering**

På grund af sygdommens typisk vedvarede progression befinder personer med MS sig i en kontinuerlig tilpasningsproces til en tilværelse med en alvorlig kronisk sygdom. Copingmønstre og brug af copingstrategier er associeret til individuelle, kliniske og psykologiske faktorer, som køn, uddannelsesniveau, sygdomsforløb, mentalt velbefindende, personlige holdninger, karaktertræk og religiøsitet (Kar, Whitehead & Smith 2019).

Personer med MS anvender hyppigere følelsesmæssige eller undgåelsesstrategier end f.eks. problemfokuserede copingstrategier, særligt i sygdommens tidlige fase. Studier har vist, at anvendelse af følelsesmæssige eller undgåelsesstrategier er associeret til dårligere tilpasning og ringere livskvalitet. Modsat har problemfokuserede copingstrategier vist at være associeret til højere livskvalitet, bedre tilpasning og bedre tilfredshed med sin tilværelse (Kar, Whitehead & Smith 2019).

Coping er også fundet relateret til behandlingsadfærd, således at nyligt diagnosticerede personer med MS, som anvender undvigelsesstrategier, har mindre sandsynlighed for at indgå i behandlinger.

Sygdomsindsigt er af betydning for bekymring og stress; studier har vist, at personer med ringe sygdomsindsigt er mindre bekymrede og stressede end personer med MS, som har en højere sygdomsindsigt og sygdomserkendelse (Martinez-Assucena A. et al. 2010).

#### 4.4 Omgivelsesmæssige faktorer

Omgivelsesmæssige faktorer har konsekvenser for både aktiviteter og deltagelse i det sociale liv og arbejdsliv. Faktorer der påvirker deltagelse i arbejdsliv har typisk også konsekvenser for aktiviteter og deltagelse i det sociale liv.

Konsekvenser for deltagelse i arbejdslivet står nærmere beskrevet i kapitel 5 under afsnit om arbejdsrettet rehabilitering. Overordnet har følgende faktorer indenfor alle ICF-domæner betydning for deltagelse i arbejdslivet:

Kropsfunktioner og anatomi:

- MS attack
- Grad af fatigue
- Angst og depressionssymptomer.

Personlige faktorer:

- Kort uddannelse og høj alder betyder højere risiko for arbejdsløshed.

Omgivelsesfaktorer:

- Vanskelig tilgængelighed til og på arbejdspladsen
- Høje rumtemperaturer, der forværrer fatigue og muskelsvækkelse
- Åbenplan-kontorer, der nedsætter koncentration
- Utilgængelige toiletforhold
- Manglende information om rettigheder og muligheder for støtte
- Manglende støtte til jobfastholdelse i form af arbejdstilrettelæggelse
- Ufleksible ansættelsesstrukturer
- Manglende arbejdsgiver- og kollegial støtte, i nogle tilfælde diskrimination.

Af sociale faktorer sås, at kvinder med MS i højere grad trækker sig tilbage fra arbejdsmarkedet, mens mænd med MS i højere grad forlader deres branche (Sweetland, Howse & Playford 2012).

## 5. Effekfulde rehabiliteringsindsatser målrettet personer med MS (forskningsspørgsmål 3)

Den systematiske litteratursøgning gav et overblik over hvilken viden, der findes om effekt af rehabiliteringsindsatser målrettet personer med MS. Som det fremgår af Figur 1 (bilag 1) blev der inkluderet i alt 112 systematiske reviews med kvantitative primærstudier og 9 med kvalitative eller mixed primære studier.

På grund af det store antal var det nødvendigt at foretage en prioritering af de kvantitative systematiske reviews. Vi udvalgte derfor de(t) senest publicerede reference(r) indenfor hver type rehabiliteringsindsats. Tabel 1 indeholder således data fra ca. 50 systematiske reviews med kvantitative primærstudier.

Tabel 2 indeholder data fra 9 kvalitative systematiske reviews, heraf tre reviews der indeholdt primærstudier med forskellige typer træning og undersøgte barrierer, motivation og facilitering for deltagelse. Fire kvalitative reviews indeholdt kognitiv rehabilitering og undersøgte patientperspektiver, og to kvalitative reviews indeholdt hhv. fatigue-håndtering og arbejdsrettet rehabilitering.

Formålene med rehabilitering er:

- at hjælpe personer med at leve deres liv på egne betingelser og behov, maksimere deres potentiale og optimere deres bidrag til familieliv, socialt liv og til samfundet.
- at sikre at personer kan deltage i deres sociale liv, i beskæftigelse og uddannelse (fremfor at være isoleret).

Generelt er der evidens for, at rehabilitering gavner alle personer med langvarig funktionsnedsættelse, uanset grad af sygdom, alder og omgivelser. Personer med MS har på grund af sygdommens kompleksitet behov for tværfaglig og tværsektoriel rehabiliteringsindsats. Typisk indgår således flere typer rehabilitering og specifikke indsatser for personer med MS, og rehabilitering for personer med MS er således en ekstrem kompleks proces. Effekt af rehabilitering afhænger af flere forhold:

- et multidisciplinært team af eksperter, der samarbejder ud fra den biopsykosociale model og med fælles mål
- en proces med individuelt tilrettelagt behandlinger baseret på den enkeltes behov og prognose
- rehabilitering kan foregå samtidig med at personen modtager palliativ behandling (Wade D.T. 2020).

To nye danske RCT-er med MS patienter på Sclerosehospitalerne (N=427) har vist, at multidisciplinær rehabilitering var effektivt i forhold til at forbedre helbredsrelateret livskvalitet på både kort og langt sigt (½ og 1 år) (Boesen F. et al. 2018, Boesen F. et al. 2019).

Såvel beskrivelser af rehabiliteringsindsatser som syntese af evidens vanskeliggøres af kompleksiteten i rehabiliteringsindsatserne, eksempelvis har studierne meget

forskelligartede beskrivelser af indsatser og deres implementering, af metode, forskellige effektmål og kontekstuelle faktorer. De kvalitative reviews kan nuancere effekten af bestemte indsatser i de tilfælde det er de samme typer rehabiliteringsindsatser.

I det følgende beskrives evidens for effekt af de enkelte typer rehabiliteringsindsatser. Evidensniveauet er afrapporteret som angivet i de enkelte systematiske reviews, som f.eks. høj, lav; god, dårlig; eller A, B, C.

Rækkefølgen for de kvantitative systematiske reviews følger anerkendte retningslinjer for evidensniveau. Således er rækkefølgen for beskrivelse af evidensgrundlag i de efterfølgende afsnit og Tabel 1:

- 1) Overviews – anses som højeste grad af evidens; overviews indeholder flere systematiske reviews.
- 2) Cochrane reviews – vurderes af meget høj grad af evidens; idet Cochrane reviews ofte indeholder randomiserede kontrollerede studier og typisk meta-analyser heraf.
- 3) Systematiske reviews indeholdende meta-analyser – ofte høj grad af evidens, idet en meta-analyse giver et samlet estimat for effekt af flere studier.
- 4) Systematiske reviews uden metaanalyser - evidensniveauet er afhængig af de inkluderede primærstudiers kvalitet. Systematiske reviews kan indeholde både randomiserede og ikke-randomiserede primærstudier.

Hypptigt anvendte begreber er angivet med forkortelser (i alfabetisk rækkefølge):

CBT: kognitiv adfærdsterapi, CCT: ikke-randomiseret kontrolleret studie, CI: konfidensinterval, CIS: klinisk isoleret syndrom, EEG: Electroencefalografi; MBSR: mindfulness-baseret stress-reduktion; PPMS: primær progressiv MS, RCT: randomiseret kontrolleret studie, RRMS: recidiverende remitterende MS, SMD: standard mean difference, SPMS: sekundær progressiv MS, SR: systematisk review, TENS: transkutan elektrisk nerve stimulation.

#### *Inkluderede systematiske reviews*

- 1) Litteratursøgningen fandt tre overviews og nogle systematiske reviews, der indeholder flere forskellige typer rehabiliteringsindsatser. Desuden fandtes 4 overviews af enten specifikke rehabiliteringsindsatser eller specifikke effektmål (f.eks. fatigue).
- 2) Der fandtes 9 Cochrane Reviews med RCT-er med forskellige typer indsatser hhv.: telerehabilitering, neuropsykologisk rehabilitering, træning for fatigue, ikke-farmakologisk rehabilitering for spasticitet, ikke-farmakologisk rehabilitering for kroniske smerter, respirationstræning, hukommelses-rehabilitering, arbejdsrettet rehabilitering samt rådgivning ("information provision").

3) Omkring 20 af de inkluderede kvantitative systematiske reviews indeholdt desuden en meta-analyse (bl.a. Asano et al. 2014, Khan et al. 2015, Lampit et al. 2019, Dardioti et al. 2018, Demaneuf et al. 2019 og Kuspinar et al. 2012).

4) For nogle typer rehabiliteringsindsatser fandtes der adskillige systematiske reviews. F.eks. var der over 30 SR med træning ("Exercise therapy interventions"), hvoraf nogle indeholdt forskellige effektmål (symptomer som f.eks. fatigue og spasticitet). Derfor blev de(t) nyeste systematiske review(s) for hver type indsats udvalgt til beskrivelse af evidensgrundlag og dataudtræk til tabeller.

### **Kategorisering i typer og rækkefølge af indsatser**

De inkluderede systematiske reviews blev kategoriseret i typer og rækkefølgen heraf er inspireret af Cochrane overviews of reviews (Amatya et al. 2019, Khan et al. 2017). Rækkefølgen er i øvrigt valgt, således at indsatser med flere forskellige modaliteter (f.eks. telerehabilitering) kommer før mere specifikke indsatser (f.eks. yoga). Følgende rækkefølge er anvendt i beskrivelsen af evidensgrundlag for hver type rehabiliteringsindsats og i Tabel 1.

- Overviews af forskellige typer rehabiliteringsindsatser
- Telerehabilitering
- Kognitive og psykologiske interventioner (CBT og mindfulness-baseret indsats)
- Ergoterapi
- Fatigue-håndtering
- Træning ("Exercise") og fysisk aktivitet
- Fysioterapi
- Robot-assisteret træning
- Virtual reality træning
- Respirationstræning
- Helkropsvibration
- Vand-terapi
- Ride-terapi
- Pilates
- Tai Chi
- Yoga
- Diæt
- Rådgivning ("Information provision")
- Arbejdsrettet rehabilitation

For hver type rehabiliteringsindsats følger en samlet beskrivelse af evidensgrundlaget medtaget signifikante resultater, mens detaljer fra de systematiske reviews er beskrevet i Tabel 1 og 2. Resultater om effekt er angivet med overskrifter (i kursiv og med understregning) på symptomer/påvirkninger af funktionsevne, som er beskrevet i kapitel 3 og 4. Rækkefølgen er: resultater fra overviews med forskellige typer rehabiliteringsindsatser, fulgt af overviews og Cochrane reviews på en specifik type rehabiliteringsindsats, dernæst systematiske reviews med meta-analyser, og sidst systematiske reviews der indeholder en specifik type indsats.



## 5.1 Overviews af forskellige typer rehabiliteringsindsatser

### Fysisk funktion, fatigue, aktivitet og deltagelse

Et overview fra 2019 indeholder data fra i alt 15 Cochrane reviews fra 164 RCT-er og 4 CCT-er N=10.396 MS patienter med forskellige typer indsatser:

fysisk aktivitet, træningsterapi, ilt-terapi, helkropsvibration, ergoterapi, kognitiv og psykologisk intervention, diæt, arbejdsrettet rehabilitering, rådgivning ("information provision"), telerehabilitering og spasticitets-håndtering (Amatya et al. 2019).

#### Konklusioner:

God kvalitet evidens af effekt for hhv.: multidisciplinær rehabilitering, træningsterapi og indsatser med fysisk aktivitet.

Begrænset evidens for de øvrige typer indsatser på grund af lav kvalitet af studier på området (Amatya et al. 2019).

### Fatigue, depression, aktivitet og deltagelse

Et overview fra 2017, indeholder data fra 15 SR med forskellige typer indsatser: multidisciplinær rehabilitering, kognitiv adfærdsterapi (CBT), fysioterapi, fatigue-håndtering, spasticitets- samt trænings-baseret uddannelse ("exercise-based educational programs") (Khan et al. 2017).

#### Konklusioner:

Stærk evidens for trænings-baseret uddannelse i forhold til nedsat fatigue og for fysioterapi i forhold til forbedringer indenfor alle ICF domæner, herunder aktiviteter og deltagelse (Khan et al. 2017).

Desuden fandt de moderat evidens for multidisciplinær rehabilitering for længerevarende øgning af aktivitet og deltagelse, CBT for depression, samt rådgivning for forbedret viden hos MS patienter (Khan et al. 2017).

### Fysisk funktion, gang, balance og respiration

Et tredje overview fra 2015 indeholder flere forskellige typer af træning, multidisciplinær rehabilitering (6 uger ambulant) og fysioterapi (ugentligt hjemme-/8 uger ambulant træning), motorisk-sensorisk og balance træning (3 uger), respirationstræning (6 uger). Flere typer træningsindsatser forbedrede respiration, balance og gangfunktion (Haselkorn et al. 2015).

#### Konklusioner:

Lav grad af evidens.

Multidisciplinær rehabilitering er formodentlig effektiv for at forbedre funktionsniveau. Motorisk-sensorisk og balancetræning forbedrer balance.

Ambulant træning efterfulgt af hjemmetræning er muligvis effektiv for at forbedre funktion for alle typer af MS (RRMS, PPMS, SPMS).

Fysioterapi og træning var effektiv; effekter af rehabilitering over 12 uger hos personer med progressiv MS er ukendte. Fysioterapi er muligvis effektivt i forhold til forbedret balance og gangfunktion. Respirationstræning er formodentlig effektiv i forhold til gang og ekspiratorisk lungevolumen (Haselkorn et al. 2015).

## **Cochrane reviews af forskellige typer rehabiliteringsindsatser**

### Smerte

Et Cochrane review med 10 RCT-er undersøgte diverse interventioner for kronisk smerte: transkutan elektrisk nerve stimulation (TENS), psykoterapi (telefonisk self-management, hypnose, EEG biofeedback, transcranial random noise stimulation (tRNS), transcranial direct stimulation (tDCS), vandterapi (Tai Chi) og zoneterapi.

#### Konklusioner:

Kvaliteten af RCT-er meget lav.

Forbedring af smertescore, fatigue og psykologiske symptomer.

Meget lav grad af evidens for: TENS, Tai Chi, tRNS, tDCS, psykoterapi, EEG biofeedback og zoneterapi i forhold til kronisk smerte (Amatya et al. 2018).

### Spasticitet

Et Cochrane review med 9 RCT-er indeholdt forskellige interventioner:

fysioterapi, fysisk aktivitet (isoleret eller kombineret med andet), træning og klatring, transkranio magnetisk stimulation (med eller uden træning), samt el-terapi (pulseret, TENS) og helkropsvibration (Amatya et al. 2013).

#### Konklusioner:

Evidensen er utilstrækkelig for rutinemæssig brug af disse behandlinger.

Lav grad af evidens for fysisk aktivitet og for repetitiv magnetisk stimulation.

Ingen evidens for brug af TENS, klatring og helkropsvibration (Amatya et al. 2013).

## **5.2 Telerehabilitering**

### Symptomer og funktion

Et Cochrane review med 9 RCT-er indeholdt forskellige indsatser: fysisk aktivitet, rådgivning, adfærds- og symptomhåndtering udført med forskellige teknologier. Gennemsnitligt MS symptomer i 12 år, 56-87 % var kvinder med RRMS (Khan et al. 2013).

#### Konklusioner:

Lav kvalitet af evidens i forhold til at reducere symptomer og øge funktion (Khan et al. 2013).

Et tidligere review konkluderede:

Patientperspektiver (og pårørendes perspektiver) negligeres ofte, det er vigtigt de inddrages i alle programmer (Amatya et al. 2015).

### Fysisk aktivitet

En meta-analyse (4 RCT-er) med webbaseret intervention med fysisk aktivitet.

Indikation af positiv effekt på selvrapporteret øget fysisk aktivitet (SMD 0,67 95 % CI = 0.43–0.92) hos personer med MS som har gangfunktion (Dennett, Gunn & Freeman 2018).

#### Konklusioner:

Indikation af positiv effekt på selvrapporteret fysisk aktivitet hos personer med gangfunktion (Dennett, Gunn & Freeman 2018 ).

En anden meta-analyse (11 RCT-er) med teknologibaserede interventioner med fysisk aktivitet. Mest anvendt var internettet; andre f.eks. telefon, pedometer, "Nintendo Wii", interaktive træningsspil eller Skype). Resultater viste øget fysisk aktivitet (SMD: 0.59; 95 % CI 0.38-0.79;  $p < 0.00001$ ) (Rintala et al. 2018).

Konklusioner:

Stor effekt i forhold til at øge fysisk aktivitet hos personer med MS (Rintala et al. 2018).

Fysisk aktivitet, fatigue og symptomer

Et SR (11 RCT-er, N=1.104) med telefon psykoterapi interventioner fandt moderat effekt på depression (SMD: 0.47; 95 % CI 0.21-0.73), lille til moderat effekt på fatigue, livskvalitet, symptomer, fysisk aktivitet og medicin- compliance (Proctor et al. 2018).

Konklusioner:

Der mangler høj kvalitet af evidens. Moderat effekt på depression. Telepsykoterapi kan overvejes, formentlig bedst i tilknytning til konventionel terapi (Proctor et al. 2018).

### **5.3 Kognitive og psykologiske interventioner**

Hukommelse

Et Cochrane review med 15 RCT-er fandt, at computerprogrammer eller træning på hukommelses-hjælpemidler ("internal/external memory aids") havde signifikant effekt på hukommelsesfunktioner hos personer med MS sammenlignet med ingen træning, ved kort og lang tids follow-up (SMD: 0.23; 95 % CI 0.05-0.41; SMD: 0.26; 95 % CI 0.03-0.49). Gruppen angav også bedre livskvalitet, men effekten var kun kortvarig (Das Nair et al. 2012).

Konklusioner:

Hukommelsestræning forbedrer hukommelsesfunktioner signifikant kort- og langvarigt. Livskvalitet forbedres kun kortvarigt (Das Nair et al. 2012).

Et Cochrane review med 20 RCT-er med neuropsykologiske/kognitive interventioner (f.eks. læring af kompensationsstrategier og brug af hjælpemidler) finder signifikant forbedring af korttidshukommelse ("memory span"), (SMD: 0,54, 95 % CI 0.20-0.88,  $p=0.002$ ), arbejdshukommelse (SMD: 0,33, 95 % CI 0.09-0.57,  $p=0.006$ ), og opmærksomhed (SMD: 0,15, 95 % CI 0.01-0.28,  $p=0.03$ ), "immediate verbal memory" (SMD: 0,31, 95 % CI 0.08-0.54,  $p=0.008$ ) og forsinket hukommelse (SMD: 0.22, 95 % CI 0.02-0.42,  $p=0.03$ ) (Rosti-Otajarvi & Hamalainen 2014 ).

Konklusioner:

Kognitiv træning i kombination med andre neuropsykologiske interventioner har signifikante effekter på hukommelse, (korttids-, forsinket og " immediate verbal"), men ingen effekt på emotionelle funktioner (Rosti-Otajarvi & Hamalainen 2014).

Hukommelse, executive funktioner og ADL

To SR med meta-analyser (hhv. 9 og 20 RCT-er) indeholdt computerbaserede kognitive interventioner.

To meta-analyser med kognitive indsatser viste signifikante effekter for hukommelse (SMD, 0.22; 95 % CI 0.01–0.43;  $p=0.04$ ), opmærksomhed (SMD: 0.15; 95 % CI 0.01–0.28,  $p=0.03$ ) og "Selective Reminding Test delay memory" (SMD, 0.58; 95 % CI 0.29–0.87;  $p<0.0001$ ), men ikke for "executiv processing speed domain" (Lampit et al. 2019; Dardiotis et al. 2018).

#### Konklusioner:

Evidens er usikker for arbejdshukommelse, fatigue og psykosocial/ADL.

Effekt svinder uden vedligeholdende fortsat træning.

Effektiv for generelle og væsentlige kognitive domæner. Usikker effekt hos personer med progressiv MS.

Signifikant effekt på opmærksomhed og "immediate verbal memory" i kombination med andre typer neuropsykologisk rehabilitering (Lampit et al. 2019).

Resultaterne giver implikationer for nuværende behandlingspraksis hos personer med MS, der oplever kognitiv funktionsnedsættelse (Dardiotis et al. 2018).

#### Fordele ved computerbaserede kognitive interventioner fremfor traditionel CBT:

Mere effektivt, bekvemt, mindre arbejdsintensivt, kræver mindre ansigt-ansigt træning og kan dermed reducere udgifterne (Dardiotis et al. 2018).

#### Stress, depression og angst

En meta-analyse med 8 RCT-er med mindful-baseret stressreduktion (MBSR). MBSR er den mest beskrevne og forskningsbaserede metode, indeholder CBT elementer og/eller psykoeducation). Meta-analysen fandt effekt på stress ved kort- og langtids-follow-up (group  $g_w=1.25$  (CI 0.19–2.29),  $p=0.02$ ,  $I^2=92.16$ ;  $T=1.0$ ,  $N=4$  vs. individuel  $g_w=0.03$  (CI 0.36–0.41),  $p=0.90$ ;  $N=1$ ).

#### Konklusioner:

MBSR indsatser var effektiv til reduktion af stress udover depression- og angstsymptomer. Gruppeterapi havde størst effekt ved både kort og lang follow-up. Anbefaler at lave større studier med personer i forskellige stadier af MS (Taylor et al. 2017).

#### Fatigue og mentalt helbred

En meta-analyse med 15 RCT-er med CBT, mindfulnes-baserede og afspændings-terapi-interventioner.

#### Konklusioner:

CBT, mindfulnes-baseret terapi og afspændingsterapi var effektive for reduktion af fatigue sammenlignet med ikke-aktive kontrolinterventioner (Phyo et al. 2018).

Et andet SR fandt også korttidseffekt af CBT for fatigue (Chalah & Ayache 2018).

#### Konklusioner:

CBT er korttidseffektivt for fatigue. CBT kan evt. kombineres med ikke-invasive hjernestimulation for at opnå langtidseffekter (Chalah & Ayache 2018).

To SR med mindfulnes-baseret stress-reduktion (MBSR) interventioner fandt positive effekter på mentale symptomer (angst, fatigue) og livskvalitet op til ½ års follow-up (Senders et al. 2012; Simpson et al. 2014).

### Konklusioner:

Lav kvalitet af studier (Senders et al. 2012; Simpson et al. 2014).  
Effekt for MBSR i forhold til angst, fatigue og livskvalitet.

### Fatigue, mentalt helbred og livskvalitet

Psykosociale interventioner (heraf var CBT mest hyppige metode) var effektive for personer med RRMS, fatigue ( $d=0.228$ ), depressive symptomer (Cohen's  $d=0.281$ ), angst ( $d=0.285$ ), mental helbredsrelateret livskvalitet ( $d=0.398$ ), men ikke for fysisk livskvalitet (Sesel, Sharpe & Naismith 2018).

### Konklusioner:

CBT var ikke effektivt som eneste behandling for personer med MS (Sesel, Sharpe & Naismith 2018)

Et SR med 10 RCT-er undersøgte diverse "self-management" indsatser: fatigue program, kronisk smerte-kursus, CBT gruppe-intervention og motiverende interview med telefonrådgivning (Kidd et al. 2017).

### Konklusioner:

Nogen evidens for forbedring af depression og angst symptomer (6 af 7 RCT-er).  
Forbedret helbredsrelateret livskvalitet (Kidd et al. 2017).

## **Patientperspektiver på kognitiv rehabilitering**

Et kvalitativt SR med meta-syntese af patientperspektiver fandt, at kognitive indsatser associeres med: bedre sygdomsforståelse, viden om kognitive problemer, øget brug af strategier der forbedrer kognitive funktioner, styrket selvtillid, udholdenhed samt følelsesmæssige og sociale forbedringer. Kognitiv terapi især gruppeterapi syntes således at styrke rehabilitering og have positiv effekt i forhold til generel livskvalitet (Klein et al. 2019).

### Coping og rehabilitering

Et kvalitativt SR fandt, at coping med MS afhænger af personlige faktorer såvel som neuropsykologisk funktion. Inddragelse heraf vil muliggøre en mere individuel intervention for at vedligeholde og mestre coping med MS (Kar, Whitehead & Smith 2019).

### Konklusioner:

Rehabilitering bør udover fysisk intervention inddrage adfærdsaspekter for at opnå bedre funktion. Hjælp af sundhedsprofessionelle bør hjælpe personer med MS med empowerment til bedre coping ud fra de individuelle og kliniske forhold (Kar, Whitehead & Smith 2019).

Et kvalitativt SR identificerede fem centrale reciproke mønstre i relationen mellem personer med MS og familie/socialt netværk af betydning for mentalt helbred:

- Overbeskyttende-kontrollerende
- Påtrængende-påtrængt
- Ignorerende-ignoreret
- Afvisende-afvist
- Accepterende-støttende (Jones, Walsh & Isaac 2017).

### Konklusioner:

Via kognitiv terapi anbefales at adressere relationsmønstre med henblik på at reducere usunde mønstre og styrke coping i en familie og/eller i social sammenhæng. Det gøres f.eks. ved at støtte familier i ikke at overbeskytte og i at finde en balance mellem afhængighed og uafhængighed (Jones, Walsh & Isaac 2017).

Et kvalitativt SR beskrev MS træthedsparadokset (at træning på samme tid kan reducere fatigue og begrænse deltagelse i fysisk aktivitet) som et af rehabiliteringens centrale områder. Især fire metoder anvendes, enkeltvis eller i kombination med henblik på at bryde denne onde cirkel: træning, energikonserverende teknikker, adfærdsmodifikations-strategier og medicinsk behandling. Teknikkerne undergår fortsat test for effektivitet (Ploughman et al. 2017).

### Fordele ved kognitiv rehabilitering, MBSR:

Teknikkerne med mind-body er sikre, det kan blive anvendt udover konventionel behandling og kan være særligt anvendeligt i tilfælde som polyfarmaci, graviditet og patientpræference (Senders et al. 2012).

## **5.4 Ergoterapi**

### Fatigue

Et overview med 9 SR og 1 guideline indeholdt flere typer fatigue-håndterings-, ("energy conservation"), heraf online-self-management programmer. Fandt forbedring af "Functional Independence Measure" (Salome et al. 2019).

To SR i overviewet fandt effekt på fatigue og self-efficacy efter et multidisciplinært program (f.eks. FACETS med 6 sessioner/uge á 1½ time op til 1 år efter interventionen).

### Konklusioner:

Moderat evidens for multidisciplinær fatigue-håndteringsindsats.

Lav grad af evidens for ergoterapi og telerehabilitering.

Signifikant reduktion i fatigue ved on-line kursus, men ikke mere end ved programmer med fremmøde (Salome et al. 2019).

### Fysisk funktion

Et SR med 70 studier af computerbaseret kognitiv træning, hukommelses-, motorisk og praktisk færdigheds-. Resultaterne indgik i ovennævnte overview (Yu et al.).

### Konklusioner:

Høj kvalitet.

Evidens for træningsindsatser i forhold til øget udholdenhed, muskelstyrke i ben og bedre gangfunktion.

Ergoterapi-interventioner kan med fordel inddrage træningskomponenter for hele kroppen, og bør kombineres med målsætning, patientuddannelse, hjemmeøvelser og diskussionsfora (Yu & Mathiowetz 2014).

## 5.5 Fatigue-håndtering

Et overview med 27 studier (12 SR/meta-analyser, 12 RCTs, 2 CCT, og 1 komparativt studie) indeholdt flere typer indsatser: medicinsk behandling, træning, vandterapi, Tai Chi, elektromagnetisk puls, CBT og mindfulness (Khan et al. 2014).

### Konklusioner:

Varieret evidens. Generelt moderat evidens for reduktion af fatigue og forbedring af livskvalitet ved korttids follow-up.

Stærk evidens for effekt af hhv. udholdenheds- og styrketræning og patientuddannelse ("educational") sammenlignet med medicinsk behandling.

Specielt CBT kan være klinisk relevant og omkostningseffektiv behandling for fatigue (Khan et al. 2014).

En meta-analyse med 9 RCT-er med forskellige indsatser: træning, fysioterapi, patientuddannelse og psykoterapi (indgår i ovenfor beskrevne overview). Signifikant effekt i 3 træningsindsatser (ES: 0.57; 95 % CI 0.10–1.04,  $p=0.02$ ) og i 6 patientuddannelses- (ES: 0.54; 95 % CI: 0.30–0.77,  $p<0.001$ ) varetaget af ergo- og fysioterapeuter, sygeplejersker, psykologer og psykiatere (Asano & Finlayson 2014).

### Konklusioner:

Evidensen gælder yngre personer med MS, effekt af træning for andre subgrupper progressiv MS/mere nedsat funktionsevne er ukendt. Rehabilitering bør indeholde et spektrum af indsatser fra træning til patientuddannelse og medicinsk behandling.

Svag evidens for farmakologisk intervention; trods store homogene populationer kun signifikant effekt i 1 af 7 studier (Asano & Finlayson 2014).

## 5.6 Træning (Exercise therapy, kan defineres: "a regimen or plan of physical activities designed and prescribed for specific therapeutic goals".)

Rehabiliteringsindsatser med træning indgår i de 3 overviews med forskellige typer indsatser, hvis resultater er beskrevet øverst i afsnittet 5.1 "Overviews af flere typer af rehabiliteringsindsatser".

### Fatigue

Et overview med 5 SR med træning fandt indikation for moderat effekt på fatigue (Safari, Van & Mercer 2017).

### Konklusioner:

Indikation af effekt. Evidens af lav kvalitet pga. bias i RCT-er med for få deltagere (Safari, Van & Mercer 2017 ).

Et Cochrane review med 45 RCT-er af forskellige træningsinterventioner fandt effekt på fatigue (SMD: 0,53, 95 % CI 0,73-0.33;  $p<0.01$ ).

Både udholdenhedstræning (SMD fixed effekt -0,43, 95 % CI -0,69 to -0.17;  $p<0.01$ ), mixed træning (SMD random effekt -0.73, 95 % CI -1.23 to -0.23;  $p<0.01$ ), og anden træning (SMD fixed effekt -0.54, 95 % CI -0.79 to -0.29;  $p<0.01$ ) (Heine et al. 2015).

### Konklusioner:

Evidensen er moderat. Træning har signifikant effekt i forhold til fatigue.

**Fordele ved træning:** sikkert, moderat effektivt i behandling af fatigue og uden signifikant forøget risiko for et attack (Heine et al. 2015).

Et kvalitativt SR bekræfter resultaterne: deltagerne fremhæver sund træthed som positive resultater af fysisk aktivitet. På den anden side fremgår, at deltagere kan opleve fatigue som en negativ konsekvens af træning (Christensen et al. 2016).

### Smerte

En meta-analyse med 10 RCT-er med styrketræning, aerobic, vandaerobic fandt mindre smerte sammenlignet med gruppen uden træning (SMD: -0.46; 95 % CI -0.92-0.00) (Demaneuf et al. 2019).

#### Konklusioner:

Evidensen er lav, der mangler studier af høj kvalitet (Demaneuf et al. 2019).

### Fysisk funktionsevne (muskelstyrke, kardiorespiratorisk fitness)

Et SR med 17 RCT-er af aerobic træning, styrketræning og yoga fandt i 9 RCT-er signifikant forbedring af mindst et relevant mål for bedre vaskulær funktion. Der mangler studier af personer med MS i høj risiko, og indsatser specielt målrettet personer med progressiv MS (Ewanschuk et al. 2018).

#### Konklusioner:

Minimum 12 ugers træning synes nødvendig for effekt. Træning med høj intensitet kan være det mest effektive regime for at reducere diabetes-relaterede risikofaktorer (Ewanschuk et al. 2018).

Et SR med 7 studier af højintensitets-træning via cykel-ergometri, i 6 af studierne fandt forbedring i flere funktioner (Campbell et al. 2018).

#### Konklusioner:

Højintensitetstræning er effektiv i forhold til at forbedre fitness.

Fordele: sikkert, krav til kortere sessioner sammenlignet med træning ved moderat intensitet (Campbell et al. 2018).

### Muskelstyrke og gangfunktion

Et SR med 11 RCT-er med styrketrænings- interventioner af især ben (f.eks. isotonisk, unilateral, hjemme- i gennemsnit 13 uger) fandt signifikant effekt på maksimal styrke 23.5 +/- 86,4 %, CI 10.9-36.1, og gennemsnitlig forbedring af maksimal kontraktion 12.6 N, 95 % CI 5.3-19.9; p=0.0001.

En justeret meta-analyse (acceptabel heterogenitet ((I<sup>2</sup>=21 %, n=366) viste signifikant effekt på styrke +12.1 N; 95 % CI 4.5-19.8; p=0.002; associeret med moderat effekt (SMD 0.37; 95 % CI 0.2-0.6).

Både gangdistance og ganghastighed blev ligeledes signifikant øget 16.3 ± 10.7 %, p=0.0002; effekt 0.54; (n=275).

Muskelstyrke blev testet forskelligt i hhv. åben kinetisk kæde (9 RCT-er) og lukket kinetisk kæde (2 RCT-er)(Manca, Dvir & Deriu 2019).



### Konklusioner:

Styrketræning øger muskelstyrke, gangdistance og ganghastighed. Effekter svarede til resultater vist i to tidligere SR bla. Jørgensen et al. 2017 (Manca, Dvir & Deriu 2019).

En meta-analyse i SR af Jørgensen et al. 2017 af interventioner med progressiv styrketræning (f.eks. horisontal benpres, øvelser for nedre krop/overkroppen) viste en lille men signifikant effekt på forbedret muskelfunktion (SMD=0.45, 95 % CI: 0.18–0.72, p=0.001)(Jørgensen et al. 2017).

### Konklusioner:

Progressiv styrketræning forbedrer muskelfunktion af især ben.

Test med isokinetisk dynamometri har høj reliabilitet til måling af muskelstyrke hos personer med MS (Jørgensen et al. 2017).

### Smerte, stress, depression, kardiorespiratorisk fitness

Et SR med 10 RCT-er indeholdt interventioner med træning, wellness-terapi, diæt og kombination heraf. Diæt med lavt fedtindhold og antioxidant supplement viste en generel nedsat inflammatorisk aktivitet efter 42 dages intervention (Venasse, Edwards & Pilutti 2018)

### Konklusioner:

For personer med progressiv MS.

Niveau C evidens for effekt af aerobic træning i forhold til kardiorespiratorisk fitness.

Niveau B evidens for effekt af mindfulness i forhold til stress, depression, angst, smerte og livskvalitet.

Utilstrækkelig evidens for diæt (Venasse, Edwards & Pilutti 2018).

### Livskvalitet

Et SR med fokus på livskvalitet sammenlignede flere typer interventioner: aerobic, styrketræning, yoga, fysioterapi og multidisciplinær rehabilitering med alternative interventioner (zoneterapi, abdominal massage, TENS, diæt med ginkgo-tilskud, fedtsyre/vitamin/mineral-tilskud).

### Konklusioner:

Effekt på livskvalitet (forbedret humør) var højest med psykologiske interventioner.

Et SR indeholdt 39 primærstudier med seks typer indsatser: alternativ medicin n=7, self-management n=3, træning, n=13, kognitiv træning n=3, medicin n=8 og psykologisk intervention n=3.

En meta-analyse med de 13 RCT-er med træning viste signifikant effekt på livskvalitet (ES=0.43, 95 % CI 0.29-0.57, p<0.001), træning kombineret med CBT (ES=0.4), træning, CBT og medicin (ES=0.4). Medicinsk behandling alene viste (ES=0.3) og effekt var allermindst for self-management (Kuspinar, Rodriguez & Mayo 2012).

### Konklusioner:

Træning og psykologiske CBT interventioner har positiv effekt på livskvalitet, også træning kombineret med CBT (Kuspinar, Rodriguez & Mayo 2012).

## **Patientperspektiver på træning og fysisk aktivitet**

I et kvalitativt SR med træningsinterventioner nævner deltagerne fordele:

Vedligeholdelse/ forbedring af fysisk funktion, muskelstyrke, balance og smidighed, øget deltagelse i sociale aktiviteter, kendskab til egenomsorgs strategier fra de øvrige deltagere, positiv påvirkning på søvn, afslapning og sund træthed, depression og livskvalitet (Learmonth & Motl 2016).

Af negative konsekvenser nævnes: fatigue hyppigt, øget opmærksomhed på nedsat funktionsevne og tab af kontrol.

### Barrierer for fysisk aktivitet:

Utilstrækkelige handicapfaciliteter (eks. parkeringsforhold, uhensigtsmæssige temperaturforhold), ringe rådgivning fra sundhedsprofessionelle, helbredstilstand og kognitive udfordringer (Learmonth & Motl 2016).

### Facilitatorer for fysisk aktivitet:

Let tilgængelighed, handicapvenlige omgivelser, individuelt tilpasset træningsniveau, sociale faktorer som MS rollemønstre og peer-støtte (Learmonth & Motl 2016).

Social- og professionel støtte. Sundhedsprofessionelle har indflydelse på deltagelse i træning ved at bidrage til at skabe en personlig og støttende patient-professionel relation (Christensen et al. 2016).

Positiv professionel støtte er defineret ved en individuel og personlig tilgang, professionel supervision der øger trygheden ved træning, hjælp til at identificere individuelle grænser, bidrage med råd og vejledning etc.

Holdtræning befordrer en støttende atmosfære, støtte fra familie, venner og kollegaer (kan dog også være en barriere, eks. hvis familieproblemer optager tid og energi).

Egne forventninger til træningens effekt har betydning for intentioner og deltagelse i træning, f.eks. kan selv-monitorerende redskaber og aktivitets-dagbog være en forstærkende strategi (Christensen et al. 2016).

## **5.7 Fysisk aktivitet (kan defineres: "any repetitive movement generated by skeletal muscles resulting in an increased metabolic response relative to resting rates".)**

### Fysisk aktivitetsniveau, muskelstyrke, balance og fatigue

Et SR sammenlignede forskellige træningsformer (udholdenheds-, styrke-, Tai- Chi, kick boksning, vestibulær rehabilitering, yoga, fysioterapi-superviseret træning og fitness-instruktør superviseret (2 gange ugentlig ½ times sessioner). Træning ved fysioterapeut og fitness-instruktør viste signifikant effekt på styrke målt ved ben-pres blev fastholdt i 10 uger, forskel mellem grupper var: 7.3 repetitioner, 95 % CI 1.9-12.6 (Charron, McKay & Tremlett 2018).

### Konklusioner:

Superviseret træning ved fysioterapeut- eller fitness-instruktør viste signifikant effekt i forhold til mobilitet, styrke, balance og koordination. Træningen var kombineret styrke-udholdenhed. Træning var uden bivirkninger (Charron, McKay & Tremlett 2018).

Et SR med 25 RCT-er undersøgte forskellige træningsinterventioner, livsstils-, en kombination heraf samt uddannelse i forhold til fysisk aktivitetsniveau. Nogle af livsstilsinterventionerne indeholdt telefonstøtte/rådgivning med fremmøde, eller motiverende interview. Der var signifikant øget fysisk aktivitet efter intervention. Varighed fra 1 uge til 6 måneder (Coulter et al. 2018).

Konklusioner:

Hos personer med mild-moderat nedsat funktionsevne af MS er livsstilsinterventioner med træning effektive til at øge deltagernes fysisk aktivitetsniveau (Coulter et al. 2018).

Et SR med 19 RCT-er undersøgte livsstilsændringers effekt på fysisk aktivitet. Meta-analyse (3 RCT-er) viste signifikant øget deltagelse i fysisk aktivitet ( $z=2.20$ ,  $p=0.03$ , SMD: 0,65, 95 % CI 0.07-1.22,  $I^2=68$  %)(Sangelaji et al. 2016).

Konklusioner:

Livsstilsinterventioner var effektive til at øge fysisk aktivitetsniveau for deltagerne. Ingen signifikant effekt i forhold til livskvalitet eller fatigue (Sangelaji et al. 2016).

Et andet SR med livsstilsinterventioner fandt signifikant korttidseffekt på selvrapporteret aktivitetsniveau sammenlignet med ikke-aktiv kontrolgruppe ( $d=1.00$ ; 95 % CI 0.46-1.53,  $p=0.0003$ )(Casey et al. 2018).

Konklusioner:

Livsstilsinterventioner var effektive i forhold til selvrapporteret fysisk aktivitetsniveau (Casey et al. 2018).

Spasticitet

Et overview fandt lav grad af evidens for fysisk aktivitet alene eller i kombination med andet og for gentagen magnetisk stimulation (iTBS/rTMS) med eller uden tilknyttet træning i forhold til spasticitet (Amatya et al. 2013).

Konklusioner:

Lav grad af evidens for fysisk aktivitet alene, magnetisk stimulation eller kombination heraf i forhold til spasticitet (Amatya et al. 2013).

## **5.8 Fysioterapi (physical therapy)**

Spasticitet

Meta-analyse med 16 RCT-er med fysioterapi-interventioner (træning, elektrisk stimulation, radial chokbølge-terapi, vibration) fandt stor heterogenitet og dårlig beskrivelse af interventioners indhold (Etoom et al. 2018).

Konklusioner:

Svært at konkludere generelt. Bedste kvalitet af evidens for positiv effekt af træning, særligt robot- gangtræning og ambulante træningsprogram i forhold til selvrapporteret spasticitet og muskeltonus (Etoom et al. 2018).

Fysisk funktion og fatigue

Et SR med 8 studier af fysioterapi-interventioner (øvelsesterapi, funktionel elektrisk stimulation (FES), BTX-A injektioner, manuelt stræk, akupunktur, respirationstræning, gangbåndstræning, ortoser ("robotic orthotics") og multidisciplinær rehabilitering).

Effektmål var gangfunktion, fatigue og fysisk funktion (f.eks. timed 25-foot gangtest, 6-minutters gangtest, Fatigue Impact Scale, Multiple Sclerosis Impact Scale).

4 studier fandt signifikant effekt med klinisk relevans på mindst et af disse effektmål. Resultaterne indikerede positiv effekt af fysioterapi i rehabilitering af personer med progressiv MS (Campbell et al. 2016).

#### Konklusioner:

Svag evidens pga. stor variation og ringe beskrivelse af indsats og små populationer. Fysioterapi er formodentlig effektiv for personer med progressiv MS (4 studier). Studier bør fokusere på forskellige stadier af MS og ensartede effektmål, hvor data for relevant klinisk forskel er tilgængelig (Campbell et al. 2016).

#### Balance

Et SR med 13 RCT-er, heraf 1 med forskellige balanceøvelser (multisensoriske og motorisk strategi træning), 4 med styrketræning/aerobic, 2 med helkropsvibration, 1 med gruppe-neuroterapi fandt effekt på balance hos personer med mild til moderat grad af funktionsnedsættelse (Paltamaa et al. 2012).

#### Konklusioner:

Moderat kvalitet af studier.

Meta-analysen (7 RCT-er) fandt lille signifikant effekt af fysioterapi. Vigtigt at undersøge personer med atakvis og progressiv MS separat (Paltamaa et al. 2012).

Et SR indeholder faldforebyggelses-interventioner (gruppe-fysioterapi, motorisk-sensorisk rehabilitering, "Wii Balance Board System", konventionel balancetræning, funktionel el-stimulation). 9 af 10 RCT-er viste reduktion i fald/andel personer med MS der faldt (Sosnoff J.J. & Sung J. 2015).

#### Konklusioner:

Metodiske svagheder udelukker konklusioner (Sosnoff J.J. & Sung J. 2015).

#### Blærefunktion og livskvalitet

Et SR med 6 RCT-er med fysioterapi-interventioner (Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation, individuel bækkenbundstræning, bækkenbunds-rådgivning og elektromyografisk biofeedback)(Bloch et al. 2015).

#### Konklusioner:

Bækkenbundstræning, el-stimulation og biofeedback er effektivt til reduktion af inkontinens og forbedring af livskvalitet.

Uvist om livskvalitet rapporteres forbedret på grund af mindre inkontinens eller fordi inkontinens påvirker andre forhold, f.eks. fatigue, tidskrav til ADL og depression (Bloch et al. 2015).

## 5.9 Robot-assisteret træning

### Gangfunktion og balance

Meta-analyse med 9 RCT-er undersøgte robot-assisteret gangtræning sammenlignet med konventionel gangtræning.

Estimaterne for forskelle var små og ikke signifikante: kort og lang gangdistance (SMD:-0.08; 95 % CI: -0.51-0.35 og SMD:-0.24; 95 % CI -0.67 -0.19).

Hverken baseline-ganghastighed eller MS relateret funktionsevne var relateret til gennemsnitlig effekt (Sattelmayer et al. 2019).

#### Konklusioner:

Robot-assisteret træning havde ikke signifikant effekt i forhold til gangdistance.

Et SR med 7 RCT-er undersøgte robot-assisteret gangtrænings effekt sammenlignet med konventionel gangtræning i forhold til mobilitet, udholdenhed, gangfunktion og balance. Meta-analyse fandt signifikant effekt målt ved 6 minutters gangtest (MD:14.25; 95 % CI: 3.19-25.32, Z=2.53, p=0.01, I<sup>2</sup>=54 %). Andre effektmål var Berg Balance Scale, 10-meter gangtest, timed up and go test eller skridtlængde (SMD=0.36, 95 % CI:-0.13-0.85, Z=0.73 p=0.15) (Xie et al. 2017).

#### Konklusioner:

Effekt på gangtest indikerede at robot-assisteret træning er mere effektiv til at forbedre udholdenhed end konventionel træning. For øvrige effektmål var forskellen ikke signifikant (Xie et al. 2017).

Et SR undersøgte om robot-assisteret eller kropsvægt støtte øgede effekten ved gangbåndstræning. Blandt personer med høj funktionsevnededsættelse (EDSS 7-7.5), kunne enkelte efter 20 sessioner gangbåndstræning med kropsvægt støtte gennemføre både 10MWT and 6MWT, hvilket ikke var muligt ved baseline (Swinnen et al. 2012).

#### Konklusioner:

Positive effekter af ganghastighed og udholdenhed. Dog ikke signifikant forskel på typerne af gangbåndstræning og ingen resultater om langtidseffekt.

Der mangler RCT-er af høj kvalitet og med lang tids opfølgning (Swinnen et al. 2012).

## 5.10 Virtual reality træning

### Gangfunktion, balance og fatigue

Et SR med 11 RCT-er indeholdt forskellige typer Virtual reality træningsindsatser: hjemmebaseret balancetræning med Nintendo Wii, balancebræt i siddende og stående position, superviseret gangbånd, individuelle fysioterapeut-superviserede sessioner med "RemoviEMVR system" i stående sammenlignet med ingen træning.

Meta-analyse fandt Virtual reality balancetræningen signifikant effektiv for postural kontrol (SMD-0.64; 95 % CI -1.05,-0.24; p=0.002), selvrapporteret gangfunktion (p<0.001) og fysisk og psykologisk effekt af MS (p=0.023), flow oplevelse, fatigue og faldfrygt (p=0.021).

### Konklusioner:

Virtual reality træning har signifikant effekt i forhold til postural kontrol, selvrapporert gangfunktion, fysisk og psykologisk effekt af MS, flow-oplevelse, fatigue og frygt for fald.

Effekterne var sammenlignelige med konventionel træning (Casuso-Holgado et al. 2018).

Et andet SR med 10 studier undersøgte Virtual reality træning med "glide-symmetric" visuel feedback.

### Konklusioner:

Begrænset evidens på grund af studiernes størrelse og ingen kontrolgrupper.

Signifikante forbedringer for postural kontrol, balance, gangfunktioner og armbevægelser.

### **Fordele ved virtual reality træning:**

Motiverende metode og alternativ til traditionel rehabilitering.

Ingen behov for postural kontrol/stabilisering under udførelse af balancetræningen, hvilket gør rehabilitering lettere og sikrer sikkerhed under udførelse af øvelserne.

Virtual reality og "natural user interfaces" kan skabe forskellige øvelser, rehabilitering kan udføres hjemme ved brug af spil og med en let og intuitiv interaktion.

Øvelserne kan være effektiv "input interface" for kørestolsbrugere og en effektiv metode ved multiple kognitive og/eller motoriske funktionsnedsættelser.

Desuden kan der være interaktion med patient og samtidigt opsamles relevante patientdata (Masseti et al. 2016).

## **5.11 Respiratorisk træning**

Et SR med i alt 11 studier (7 RCT-er) (Levy, Prigent & Bensmail 2018).

### Konklusioner:

Pålidelig evidens for respiratorisk træning i forhold til at øge maximal inspiratorisk og ekspiratorisk tryk især for personer med MS med mindre funktionsnedsættelse (Levy, Prigent & Bensmail 2018).

## **5.12 Helkropsvibration**

### Gangfunktion og balance

SR med meta-analyse af 7 RCT-er med helkropsvibrationstræning, der blev sammenlignet med kontrolgruppe. Indikation af effekt for udholdenhed ved test af 2-6 minutters gang (ES:0.25; 95 % CI -0.06 til -0.0.55) for, men ikke forskel på ganghastighed ( $\leq 20$  m) eller balance (Kantele, Karinkanta & Sievanen 2015)

### Konklusioner:

Indikation af effekt i forhold til udholdenhed, ikke på ganghastighed eller balance (Kantele, Karinkanta & Sievanen 2015 ).

### **5.13 El-stimulation**

#### Gangfunktion

Et SR med funktionel elektrisk stimulation (FES) interventioner undersøgte 10MWT, 25-fods gangtest eller 6-m gangtest som led i 3-dimensionel ganganalyse og fandt evidens for brug af el-stimulation (Miller et al. 2018).

Meta-analyse (11 RCT-er) viste signifikant effekt i forhold til kort gangdistance, "initial orthotic effect" (tZ2.14, PZ.016). Ganghastighed blev gennemsnitligt øget 0.05m/s, og "ongoing orthotic effect" (tZ2.81, PZ.003) gennemsnitligt 0.08m/s.

FES intervention (4 RCT-er) viste dog ingen forskel og 2 studier fandt blandede resultater (Miller et al. 2018).

#### Konklusioner:

Evidens for brug af el-stimulation til at forbedre gangfunktion (kort gangdistance og ganghastighed)(Miller et al. 2018).

#### Smerte

Et SR undersøgte transkutan elektrisk nervestimulation (TENS, høj-, lavfrekvent og konventionel) i forhold til central smerte. Behandling var fra 2-3 gange/dag til 2-3 gange/uge (45 minutters sessioner) i op til 6 uger.

#### Konklusioner:

Evidensen var i overensstemmelse med GRADE2 niveau (Sawant et al. 2015).

#### Spasticitet

Et SR med forskellige indsatser:TENS, klatring og vibrationsterapi (Amatya et al. 2013).

#### Konklusioner:

Ingen evidens for brug af TENS, klatring og vibrationsterapi for spasticitet (Amatya et al. 2013).

### **5.14 Vand-terapi**

#### Muskelfunktion, symptomer og fatigue

Et SR med forskellige RCT-interventioner: hydro therapy, vand-terapi, spa-terapi og vandtræning udført individuelt eller i grupper (2-3 dage om ugen i 5-8 uger), fandt at aerobic vandtræning forbedrede muskelstyrke, -udholdenhed, kardiorespiratorisk fitness, livskvalitet, depression og fatigue. Cykeltræning i vand forbedrede fitness relateret til livskvalitet og "neurotropic factor with anti-inflammatory impacts".

Vandtræning i form af Tai Chi forbedrede balance, funktionel mobilitet, styrke og fatigue. For bedre livskvalitet var evidensen meget god i 2, god i 4, middel i 2 og svag i 2 af studierne. Der fandtes ingen forskel mellem Pilates and vandtræning (Corvillo et al. 2017).

#### Konklusioner:

Fra meget god til svag evidens for bedre livskvalitet, ingen forskel mellem Pilates og vandtræning. Cykeltræning i vand og aerobic vandtræning (Tai Chi) forbedrede muskelfunktion, fitness relateret til livskvalitet, depression og fatigue (Corvillo et al. 2017).

## 5.15 Ride-terapi

En metaanalyse (3 studier) fandt positiv effekt i forhold til balancebesvær og livskvalitet.

### Konklusioner:

Meget svag evidens (2b). Data er begrænset.

Der synes at være potentiale for ride-terapi, men forskningen skal styrkes med bredere og mere sikker viden (Bronson et al. 2010).

## 5.16 Pilates

### Fatigue og fitness

SR med meta-analyse af 10 RCT-er med Pilates (1-3 gange/uge i 8-16 uger) sammenlignet med andre fysiske aktiviteter. Der fandtes ikke signifikant bedre mobilitet, fitness, fatigue og livskvalitet. Pilates kan være gavnlig for selvrapporteret fatigue for personer med lav-moderat grad af funktionsnedsættelse (Sanchez-Lastra et al. 2019).

### Konklusioner:

Der mangler RCT-er af høj kvalitet. Ingen signifikant effekt. Pilates kan være gavnlig for personer med lav-moderat funktionsnedsættelse (Sanchez-Lastra et al. 2019).

## 5.17 Tai Chi

### Fatigue, balance, fysisk funktion

SR med 8 studier (3 RCT-er, 5 quasi 2017-RCT-er) Tai Chi (gennemsnitligt 27 sessioner over 11 uger) fandt blandede resultater. Generelt havde deltagerne bedre balance, gang, bevægelighed, livskvalitet samt mindre fatigue og depression efter deltagelse (Taylor et al. 2017).

### Konklusioner:

God kvalitet af RCT-studier. Tai Chi er en sikker intervention god virkning fysisk og psykosocialt (Taylor et al. 2017).

## 5.18 Yoga

### Muskelfunktion, kognitiv - og livskvalitet

Et SR med 7 RCT-er med yoga interventioner (Hatha eller Iyengar) sammenlignede med træning og fandt ikke signifikant forskelle i forhold til livskvalitet, muskel- eller kognitiv funktion.

Meta-analyse viste signifikant korttidseffekt for fatigue (SMD:20.52; 95 % CI 21.02-20.02;p=0.04; I<sup>2</sup>=60 %; Chi<sup>2</sup>=7.43; p=0.06), men ikke efter justering for bias (Cramer et al. 2014).

### Konklusioner:

Ikke effekt af yoga sammenlignet med andre træningsindsatser (Cramer et al. 2014).



## 5.19 Diæt

### Fatigue

Et SR med 4 RCT-er med forskellige diæt-indsatser undersøgte selvrapporteret fatigue. En fiberholdig plantebaseret, lav fedtholdig diæt (10E %) uden fiske- og vegetabiliske olier eller en modificeret Paleo-diæt forbedrede fatigue, mens en lav fedtholdig diæt (<15E %) forværrede fatigue.

Resultaterne understøtter teorien om indflydelsen af tarmfloraen som mediator af inflammation forårsaget af en typisk pro-inflammatorisk diæt.

Efter diæt med supplement af folat og magnesium viste resultaterne relevant forbedring i fatigue score (Pommerich, Brincks & Christensen 2018).

### Konklusioner:

Solide konklusioner er ikke mulige baseret på eksisterende evidens.

Sparsom/præliminær evidens peger imod en effekt af tilskud af tilstrækkelig magnesium og folat på fatigue. Resultaterne understøtter teorien om tarmbakteriers indflydelse (Pommerich, Brincks & Christensen 2018).

## 5.20 Information og patientuddannelse

### Livskvalitet

Et Cochrane review beskriver information som et etisk krav i forhold til at gøre patienter i stand til at foretage informerede valg og beslutninger, bl.a. med henblik på at forbedre patienttilfredshed og livskvalitet.

Informationsprogrammer målrettet MS synes at styrke patienternes sygdomsrelaterede viden. Der er ikke påvist negative virkninger. Der er ikke entydige resultater med hensyn til beslutningstagning og livskvalitet.

### Konklusioner:

Informations-interventioner målrettet patienter med MS er et etisk krav.

På grund af heterogenitet (forskellige uddannelsesprogrammer og effektmål) er det ikke muligt entydigt at anbefale specifikke metoder (Kopke et al. 2014).

### Fatigue

Et SR med meta-analyse (10 RCT-er) med kognitiv adfærdsterapi (CBT)-uddannelsesprogrammer fandt positiv effekt på fatigue (WMD -0.43; 95 % CI -0,74 til -0.11) og på fatigue effekt (WMD -0.48; 95 % CI -0.82 til -0.15). Men ingen effekt for depression (-0.35 (95 % CI -0,75 to 0.05; p=0.08).

Især CBT-baserede programmer havde positiv effekt på fatigue (WMD -0,60 (95 % CI; -1.08 til -0.11) sammenlignet med ikke-CBT tilgang (-0.20; 95 % CI; -0.60 - 0.19). Individuel tilgang med fremmøde var mere effektivt end gruppe-baseret (WMD -0.80 (95 % CI; -1.13 til -0.47) versus (WMD -0,17; 95 % CI; -0,39 til 0,05) (Wendebourg et al. 2017).

### Konklusioner:

CBT-baserede uddannelsesprogrammer - især med individuelt fremmøde - har effekt i forhold til fatigue. Klinisk relevans af CBTs effekt for daglige funktionsevne er uklar, og langtidseffekt over 6 måneder kræver flere studier (Wendebourg et al. 2017).

## 5.21 Arbejdsrettet rehabilitering

Arbejdsrettet rehabilitering er oftest multidisciplinære indsatser med f.eks. både ergoterapi, fysioterapi, talepædagog, neuropsykolog og neurologisk ekspertise.

### Funktionsevne

Et Cochrane review med 2 studier (1 RCT) fandt at proaktiv og tidlige arbejdsrettede indsatser bør indeholde praktiske løsninger, tilrettelæggelse af arbejdsplads og opgaver samt uddannelse af arbejdsgivere (Khan et al. 2009).

### Konklusioner:

Utilstrækkelig evidens i forhold til arbejdsfastholdelse.

Indsatser bør være tidligt i MS forløbet og indeholde konkrete løsninger til kompensation for nedsat funktionsevne (Khan et al. 2009).

### Beskæftigelse

Et SR med 89 artikler fandt evidens for en række barrierer (risikofaktorer) for arbejdsløshed hos personer med MS indenfor alle ICF-domæner. Disse faktorer er beskrevet nærmere i kapitel 3 og 4 (Sweetland, Howse & Playford 2012).

### Konklusioner:

Evidens for barrierer i forhold til beskæftigelse for alle ICF-domæner.

Tidlig identifikation og behandling af smerter kan fastholde personer med MS på arbejdsmarkedet i længere tid.

Der bør tages hensyn til disse komplekse behov (risici) af professionelle i rehabilitering, ved jobcentre og revalidering (Sweetland, Howse & Playford 2012).

### Symptomer

Arbejdsrettet rehabilitering kan minimere effekt af MS symptomer (f.eks. kognitive vanskeligheder, synsnedsættelse, fatigue, varmesensitivitet og dårlig mobilitet) i forhold til fastholdelse af arbejde (Sweetland, Howse & Playford 2012).

### Livskvalitet og beskæftigelse

Et SR med 30 studier fandt, at beskæftigelse har signifikant indflydelse på livskvalitet og humør for personer med MS. Personer med MS i arbejde oplevede færre arbejds- og MS-relaterede vanskeligheder end personer med MS uden arbejde og var bedre til at håndtere stress med coping (Dorstyn et al. 2019).

### Konklusioner:

Høj kvalitet af studier.

Beskæftigelse har signifikant positiv effekt på livskvalitet, oplevelse af MS-relaterede vanskeligheder og effektiv stresshåndtering med brug af coping (Dorstyn et al. 2019).

### **Mål for arbejdsrettede rehabiliteringsindsatser:**

Det er vigtigt at forbedre både funktion og at udføre aktiviteter.

Der kan kompenseres for nedsat funktion, f.eks. ved at benytte taxa til arbejde, og funktioner kan modificeres, f.eks. ved at nedsætte krav i arbejdsopgaver.

Det er vigtigt med fokus på personlige faktorer som selvtillid, tiltro til egne evner, self-management evner.

## 6. Studie B. Overblik over danske retningslinjer og vejledninger for udredning og behandling (forskningsspørgsmål 4)

I dette kapitel gives et overblik over gældende danske vejledninger og retningslinjer for udredning og behandling af MS. Sygdommen kan ikke helbredes, men der findes forskellige behandlinger målrettet sygdommen og de medfølgende symptomer. Målet er at bremse inflammation i centralnervesystemet (CNS), således at sygdomsudvikling mindskes og tidspunkt for varige skader udskydes. Det er i dag ikke muligt at behandle PPMS, men der findes muligheder for attackforebyggende behandling samt symptombehandling. Der behandles primært med lægemidler.

Tabel 3 giver et overblik over den nationale konsensus vedrørende udredning og behandling. Sidste side i tabellen er en indikatoroversigt fra Scleroseregisteret indsat. Tabellen tager udgangspunkt i:

- National behandlingsvejledning for sklerose udarbejdet af Neurologisk Selskab (nNBV=neurologisk nationale behandlings vejledning): [https://neuro.dk/wordpress/nnbv/diagnostik-af-multipel-sklerose/Medicinrådets\\_vejledninger](https://neuro.dk/wordpress/nnbv/diagnostik-af-multipel-sklerose/Medicinrådets_vejledninger): Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om brug af lægemidler til de fem regioner. <https://medicinraadet.dk/media/10922/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-attakvis-ms-vers-10.pdf>  
<https://medicinraadet.dk/media/10923/medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-attakvis-ms-vers-10.pdf>
- Sclerosebehandlingsregistret (RKKP): Registeret er en landsdækkende database fra 1.1. 1996, hvis formål er at følge effekten og forbedre kvaliteten af den sygdomsmodificerende behandling af MS samt at registrere oplysninger. Cirka 4700 personer med MS er i sygdomsmodificerende behandling og registreret i databasen, baseret på registreringer i indtastningsplatformen COMPOS: <https://www.rkkp.dk/om-rkkp/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/sclerose/> Indikatorerne fra RKKP udgør sidste side i tabel 3.
- Scleroseforeningen: <https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/diagnose-og-behandling/medicinsk-behandling/symptomer-kan-ofte-behandles-medicinsk>

For nærmere beskrivelser af administration, dosering mv. af lægemidlerne henvises til nNBV og Medicinrådets hjemmesider, hvoraf opdaterede oplysninger om anbefalinger fremgår. Behandlingerne kan ændres og nye behandlingsmuligheder kan udvikles, hvorfor link til disse vejledninger er angivet.

Af internationale guidelines kan desuden henvises til: Summary of evidence from surveillance, 2018 surveillance of Multiple sclerosis in adults: management (2014) NICE guideline CG186. De nyeste anbefalinger til revisioner herfra er indsat i Tabel 3.

Tabel 3 er opbygget ifølge nNBV:

1. Diagnostik
2. Behandling af MS attack
3. Immunologisk behandling
4. Symptomatisk behandling

## 6.1 Diagnostik

MS er en kronisk immunmedieret demyeliniserende sygdom i CNS. Diagnostikken bygger på McDonald 2017 kriterierne, der inddrager både neuroradiologien og undersøgelsen for inflammation i cerebrospinalvæsken (CSV) i dokumentation for om sygdommen er spredt (dissemineret) i både tid og sted. Alternative diagnoser skal altid overvejes og udelukkes før diagnosen MS kan stilles (nNBV).

### Definitioner

Attak: nye symptomer eller opblussen af gamle symptomer, der medfører neurologisk dysfunktion; af mindst 24 timers varighed, forudgået af 4 ugers stabil periode i fravær af feber eller infektion. Tydelig objektiv forværring eller så udtalte symptomer, at det påvirker patienternes funktionsniveau. Symptomer er forenelige med uni- eller multifokal inflammation i CNS af  $\geq 24$  timers varighed i fravær af feber eller infektion.

Disseminering i tid (DIT): Påvisning af mindst 1 ny *white matter* (WM) T2 og/eller kontrastladende T1 læsion ved en fornyet MR (uafhængig af tid fra baseline) eller samtidig tilstedeværelse af karakteristiske MR læsioner med og uden kontrastopladning.

Disseminering i sted (DIS):  $\geq 1$  WM læsioner placeret i 2 eller flere af de klassiske regioner for MS (periventikulært, juxtakortikalt/kortikalt, infratentorielt og medullært).

Cerebrospinalvæske (CSV) inflammation: Påvisning af kronisk inflammation i form af intrathekal IgG syntese (IgG oligoklonale bånd i CVS, der ikke kan påvises i serum) tages også som udtryk for DIT.

### Diagnostisk patientforløb

- Anamnese med fokus på: Tidsforløb med henblik på DIT: symptomudvikling, remission, progression samt symptomfordeling med henblik på DIS.
- Neurologisk undersøgelse med fokus på: fokale CNS læsioner (DIS).
- MR af cerebrum og medulla totalis
- CSF-undersøgelse: totalt protein, albumin ratio, glukose, erythrocytter, leucocyter og differentialetælling, IgG oligoklonale bånd (evt. IgG-index)
- Blodprøver: Hb, leukocyter/differentialetælling, trombocyter, ALAT, ASAT, basisk fosfatase, bilirubin, creatinin, Na, K. Antistoffer mod AQP-4 og MOG ved mistanke om NMO eller anti-MOG syndrom. Ved mistanke om systemisk sygdom.: ANA, ANCA, SSA/SSB, Cardiolipin og  $\beta$ -2-glykoprotein samt RU af thorax og andre undersøgelser ved mistanke om sarkoidose.

### Røde flag

Ved følgende symptomer skal anden genese forfølges: afasi, recidiverende stereotype symptomer, bilateral opticus neurit eller unilateral opticus neurit med dårlig restitution, komplet blikparese eller fluktuerende oftalmoplegi, vedvarende kvalme/opkast eller hikke, transversel myelit med bilateral motorisk og sensorisk

affektion, encefalopati, subakut progredierende demens, hovedpine eller meningialia, isoleret fatigue eller kraftesløshed, pludselig døvhed/blindhed.

Desuden kan pleocytose >50 celler/ $\mu$ l eller væsentligt forøget CSV-protein give mistanke om non-MS CNS-inflammation. Fravær af IgG oligoklonale bånd ses kun hos 5-10 %. Omvendt ses IgG oligoklonale bånd også hos ca. 5 % af raske, hvorfor man skal udvise en vis forsigtighed ved anvendelse af IgG oligoklonale bånd som evidens for DIT.

### **Diagnostiske kriterier for attackvis MS (RRMS):**

- **2 kliniske attack** adskilt med mindst en måneds interval repræsenterende to forskellige læsioner i CNS med tilsvarende **objektive fund ved neurologisk undersøgelse, som er forenelige med  $\geq 2$  læsioner i CNS**
- **2 kliniske attack** adskilt med mindst en måneds interval, hvor ét attack er understøttet af tilsvarende **objektive fund ved neurologisk undersøgelse samt DIS på MR**
- **1 klinisk attack** med tilsvarende objektive fund ved neurologisk undersøgelse på 1 læsion i CNS og **et tidligere, veldefineret attack med en anden anatomisk lokalisation** bekræftet af sygehistorien
- **1 klinisk attack med DIS** (objektive fund ved neurologisk undersøgelse på  $\geq 2$  læsioner i CNS eller DIS på MR) **og DIT** (enten et nyt attack, DIT på MR eller IgG oligoklonale bånd i CSF)

### **Diagnostiske kriterier for klinisk Isoleret Syndrom (*clinically isolated syndrome*=CIS):**

- **1 monofasisk attack** med typisk MS symptomatologi (f.eks. opticusneurit, fokalt supratentorielt syndrom, hjernestammesyndrom, partiel transversel myelit), oftest med **MR verificeret læsion** sv.t. symptomerne og/eller DIS på MR, men uden at kriterierne for DIS og DIT samtidig er opfyldt.

### **Diagnostiske kriterier for PPMS:**

- Progredierende neurologiske symptomer med tilsvarende objektive fund over et år (retro- eller prospektivt) og mindst 2 af følgende:
  - $\geq 1$  T2 WM læsioner cerebralt i MS typisk region (periventrikulær, kortikal/ juktakortikal eller infratentorielt)
  - $\geq 2$  WM læsioner i medulla
  - IgG oligoklonale bånd i CSF
  - **Radiologisk isoleret syndrom (RIS): Ingen MS symptomer men DIS på MR**

Ved fund af MS-lignende forandringer på MR er det vigtigt at gennemgå sygehistorien grundigt mhp. tidligere, ikke erkendte attacklignende episoder eller langsomt progredierende neurologiske symptomer. I tvivlstilfælde kan neuropsykologiske og neurofysiologiske være afgørende for, om vage symptomer skal tolkes som MS-relaterede.

- Hvis der ikke er eller har været MS-relaterede symptomer kan der aldrig stilles en MS diagnose – heller ikke hvis der ved neurologisk undersøgelse eller neurofysiologisk undersøgelse påvises asymptomatiske forandringer.
- En MS diagnose kan kun stilles, hvis en RIS patient udvikler typiske MS symptomer, hvorfor eventuel opfølgning af RIS patienter kun bør bestå af kliniske kontroller.

### **Klinisk præsentation (typiske debutsymptomer)**

RRMS: Subakut opstået asymmetrisk ekstremitetsparese og/eller sensoriske symptomer med CNS distribution (partiel myelit), unilateral opticus neurit, diplopi på basis af INO eller abducens parese (alder <40 år), paræstesier/hypæstesi i ansigt eller trigeminus neuralgi (alder <40 år), cerebellar ataxi eller nystagmus, Lhermitte's tegn, urge /imperísitet ved vandladning.

PPMS: Progredierende asymmetrisk paraparese over år, samtidig ofte blæresymptomer og/eller erektil dysfunktion, mindre hyppigt ses progressiv hemiparese og cerebellar ataksi eller kognitive symptomer.

### **Fortolkning af kliniske og parakliniske fund**

Andre årsager skal være udelukket. Derfor bør man individuelt supplere udredningen med andre parakliniske undersøgelser, når det skønnes relevant. Der anvendes rutinemæssigt lumbalpunktur, idet påvisning af oligoklonale bånd (evt. understøttet af forhøjet IgG index) dokumenterer tilstedeværelsen af kronisk CNS inflammation, mens udtalt pleocytose (>50 celler), proteinforhøjelse (>1 g/l) eller lavt CSF glukose rejser mistanke om anden patogenese. Ved normal spinalvæske bør **differential-diagnoser\*\*** (RRMS og PPMS) ligeledes overvejes. VEP er ikke længere del af diagnostiske kriterier, men kan underbygge mistanke om tidligere optikus neurit, ligesom SSEP og MEP i nogle tilfælde kan give værdifulde oplysninger.

RRMS: NMO spektrum sygdomme, apopleksi, neurosarkoidose, CNS vaskulit, SUSACs syndrom, CADASIL, CLIPPERS, SLE, Behcet's og Sjögren's sygdom, medullært infarkt, CNS lymfom, HIV, neuroborreliose og andre kroniske infektioner, ADEM

PPMS: HTLV-1, myopati, Durale AV-fistler, B12-vit/kobber mangel, ALS, Leukodystrophy, Krabbes/Alexanders sygdom, Hereditær spastisk paraplegi, spinocerebellar ata

## 6.2 Behandling

Behandling er delt op i sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMT's)) og symptom-lindrende behandling. Medicinrådets behandlingsvejledning gælder DMTs (Medicinrådet). Se tabel 3 for flere detaljer.

De mest effektive og potentielt mest bivirkningstunge lægemidler kaldes andenlinje og forbeholdes patienter med størst sygdomsaktivitet eller patienter, hvis førstelinjebehandling viser sig ikke at være effektiv nok.

Behandling udføres efter princippet om eskalation og ud fra teorien om et "terapeutisk vindue". Der er væsentlige forskelle på kriterierne for behandlingseskalation i de europæiske lande. Det danske fagudvalg finder, at "tidlig højeffektiv behandling er yderst relevant, men at der på nuværende tidspunkt ikke er evidensgrundlag for en systematisk sammenligning af de to principper for behandling. Fagudvalget har derfor ikke formuleret et klinisk spørgsmål angående denne problemstilling og fastholder opdelingen i første og anden linje" [Medicinrådet].

Førstelinjebehandling gælder patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk). For førstelinjebehandling er populationerne delt op efter graviditetsønske.

Andenlinje behandling gælder patienter med fortsat sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk) på et førstelinjepræparat og pt med høj sygdomsaktivitet (defineret radiologisk og klinisk), som ikke tidligere har været behandlet. For andenlinje behandlinger gælder anbefalingerne også for kvinder med graviditetsønske, under iagttagelse af konkrete fordele og ulemper.

I Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende attakvis MS (gældende fra 19.12.2019) indgår en række tabeller med vurderede lægemidler (eks. Tabel 6: Oversigt over tilgængelige EMA-godkendte sygdomsmodificerende lægemidler til MS).

### **NICE guidelines: farmakologisk og ikke-farmakologisk håndtering af symptomer**

NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) er en anerkendt international guideline, der derfor kan medtages som supplement til de danske retningslinjer. NICE har offentliggjort en række reviderede anbefalinger og ændringer, baseret på ny evidens, omhandlende farmakologisk og non-farmakologisk behandling af MS symptomer. Disse vedrører medicinsk behandling (f.eks. amantadine og fampridin i forhold til fatigue) og rehabilitering (f.eks. mindfulness-baseret træning, kognitiv adfærdsterapi i forhold til fatigue og vestibulær terapi i forhold til balance).

## 7. Referencer

### Referencer til indledning

Aromataris E, Munn Z. Chapter 1: JBI Systematic Reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>

Clark J. How to peer-review a qualitative manuscript. (2003). Peer Review in Health Science, Goodle FJT (ed), 2nd ed. BMJ Books: London; p. 219-35.

Cook A., Smith D., Booth A. Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. *Qual. Health Res.* 2012; 22(10), 1435-1443.

Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: An approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). *PLOS Medicine*. 2015;12(10).

Liberati, A; Altman, DG; Tetzlaff, J; Mulrow, C; Gøtzsche, PC; Ioannidis, JPA; Clarke, M; Devereaux, PJ; Kleijnen, J; Moher, D (2009). "The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration". *PLOS Medicine*. 6 (7): e1000100.

Marselisborgcentret, & Rehabiliteringsforum Danmark. (2004). Rehabilitering i Danmark: Hvidbog om rehabiliteringsbegrebet. Århus: Marselisborgcentret.

Methley, A.M. et al.: PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 579.

Schardt, C., Adams, M. B., Owens, T., Keitz, S., & Fontelo, P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2007;7,16.

Scleroseforeningen.dk

Scleroseregisteret. 2020. Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet & Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet. Magyari M. Joensen H. Laursen B.

Sundhedsstyrelsen 2015: National klinisk retningslinje for fysioterapi og ergoterapi til voksne med nedsat funktionsevne som følge af multipel sklerose.

Sundhedsstyrelsen 2016: Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet.

Sundhedsstyrelsen 2016: Anbefalinger for forebyggelsestilbud til borgere med kronisk sygdom.

Sundheds- og Ældreministeriet 2019: Helhedsplan for skleroseområdet. Et godt liv med sklerose.

Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2008; 8:45.

Wade, D.T. Describing rehabilitation interventions. *Clinical Rehabilitation*, 2005; 19(8), 811-818.



## Referencer til forskningsspørgsmål 1, 2 og 3 samt tabel 1 og 2

- Amatya, B., Galea, M.P., Kesselring, J. & Khan, F. 2015, "Effectiveness of telerehabilitation interventions in persons with multiple sclerosis: A systematic review", *Multiple sclerosis and related disorders*, vol. 4, no. 4, pp. 358-369.
- Amatya, B., Khan, F. & Galea, M. 2019, "Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 1, pp. CD012732.
- Amatya, B., Khan, F., La Mantia, L., Demetrios, M. & Wade, D.T. 2013, "Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. (2):CD009974. doi, no. 2, pp. CD009974.
- Amatya, B., Young, J. & Khan, F. 2018, "Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 12, pp. CD012622.
- Angela, S., Tullia, S.D., Giorgia, F., Valter, S. & Teresa, P. 2019, "Occupational Therapy in Fatigue Management in Multiple Sclerosis: An Umbrella Review", *Multiple Sclerosis International*, vol. 2019.
- Asano, M. & Finlayson, M.L. 2014, "Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: Exercise, education, and medication", *Multiple Sclerosis International*, vol. 2014.
- Block, V., Rivera, M., Melnick, M. & Allen, D.D. 2015, "Do Physical Therapy Interventions Affect Urinary Incontinence and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis?", *International Journal of MS Care*, vol. 17, no. 4, pp. 172-180.
- Boesen, F., Norgaard, M., Skjerbaek, A.G., Rasmussen, P.V., Petersen, T., Lovendahl, B. & Trenel, P. 2019, "Can inpatient multidisciplinary rehabilitation improve health-related quality of life in MS patients on the long term - The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study", *Multiple sclerosis*. 1-10.
- Boesen, F., Norgaard, M., Trenel, P., Rasmussen, P.V., Petersen, T., Lovendahl, B. & Sorensen, J. 2018, "Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial - The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study", *Multiple sclerosis*. vol. 24, no. 3, pp. 340-349.
- Bronson, C., Brewerton, K., Ong, J., Palanca, C. & Sullivan, S.J. 2010, "Does hippotherapy improve balance in persons with multiple sclerosis: a systematic review", *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 46, no. 3, pp. 347-353.
- Campbell, E., Coulter, E.H., Mattison, P.G., Miller, L., McFadyen, A. & Paul, L. 2016, "Physiotherapy rehabilitation for people with progressive multiple sclerosis: A systematic review", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 97, no. 1, pp. 141-151.e3.
- Campbell, E., Coulter, E.H. & Paul, L. 2018, "High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review", *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 24, pp. 55-63.
- Casey, B., Coote, S., Hayes, S. & Gallagher, S. 2018, "Changing Physical Activity Behavior in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 99, no. 10, pp. 2059-2075.

- Casuso-Holgado, M., Martin-Valero, R., Carazo, A.F., Medrano-Sanchez, E., Cortes-Vega, M. & Montero-Bancalero, F. 2018, "Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis", *Clinical rehabilitation*, vol. 32, no. 9, pp. 1220-1234.
- Chalah, M.A. & Ayache, S.S. 2018, "Cognitive behavioral therapies and multiple sclerosis fatigue: A review of literature", *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, vol. 52, pp. 1-4.
- Charron, S., McKay, K.A. & Tremlett, H. 2018, "Physical activity and disability outcomes in multiple sclerosis: A systematic review (2011-2016)", *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 20, pp. 169-177.
- Christensen, M.E., Brincks, J., Schnieber, A. & Soerensen, D. 2016, "The intention to exercise and the execution of exercise among persons with multiple sclerosis - a qualitative metasynthesis", *Disability & Rehabilitation*, vol. 38, no. 11, pp. 1023-1033.
- Corvillo, I., Varela, E., Armijo, F., Alvarez-Badillo, A., Armijo, O. & Maraver, F. 2017, "Efficacy of aquatic therapy for multiple sclerosis: a systematic review", *European journal of physical and rehabilitation medicine*, vol. 53, no. 6, pp. 944-952.
- Coulter, E.H., Bond, S., Dalgas, U. & Paul, L. 2018, "The effectiveness of interventions targeting physical activity and/or sedentary behaviour in people with Multiple Sclerosis: a systematic review", *Disability and rehabilitation*, , pp. 1-19.
- Cramer, H., Lauche, R., Azizi, H., Dobos, G. & Langhorst, J. 2014, "Yoga for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis", *PloS one*, vol. 9, no. 11, pp. e112414.
- Dardiotis, E., Nousia, A., Siokas, V., Tsouris, Z., Andravizou, A., Mentis, A.A., Florou, D., Messinis, L. & Nasios, G. 2018, "Efficacy of computer-based cognitive training in neuropsychological performance of patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis", *Multiple sclerosis and related disorders*, vol. 20, pp. 58-66.
- das Nair, R., Ferguson, H., Stark, D.L. & Lincoln, N.B. 2012, "Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis", *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, vol. 3, pp. CD008754-CD008754.
- Demaneuf, T., Aitken, Z., Karahalios, A., Leong, T.I., De Livera, A.M., Jelinek, G.A., Weiland, T.J. & Marck, C.H. 2019, "Effectiveness of Exercise Interventions for Pain Reduction in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 100, no. 1, pp. 128-139.
- Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006 Apr;12(2):209-214.
- Dennett, R., Gunn, H. & Freeman, J.A. 2018, "Effectiveness of and User Experience With Web-Based Interventions in Increasing Physical Activity Levels in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review", *Physical Therapy*, vol. 98, no. 8, pp. 679-690.
- Dorstyn, D.S., Roberts, R.M., Murphy, G. & Haub, R. 2019, "Employment and multiple sclerosis: A meta-analytic review of psychological correlates", *Journal of Health Psychology*, vol. 24, no. 1, pp. 38-51.

- Etoom, M., Khraiwesh, Y., Lena, F., Hawamdeh, M., Hawamdeh, Z., Centonze, D. & Foti, C. 2018, "Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis", *American journal of physical medicine & rehabilitation*, vol. 97, no. 11, pp. 793-807.
- Ewanchuk, B.W., Gharagozloo, M., Peelen, E. & Pilutti, L.A. 2018, "Exploring the role of physical activity and exercise for managing vascular comorbidities in people with multiple sclerosis: A scoping review", *Multiple sclerosis and related disorders*, vol. 26, pp. 19-32.
- Goverover, Y., Chiaravalloti, N.D., O'Brien, A.R. & DeLuca, J. 2018, "Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: An Updated Review of the Literature From 2007 to 2016", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 99, no. 2, pp. 390-407.
- Haselkorn, J.K., Hughes, C., Rae-Grant, A., Henson, L.J., Bever, C.T., Lo, A.C., Brown, T.R., Kraft, G.H., Getchius, T., Gronseth, G., Armstrong, M.J. & Narayanaswami, P. 2015, "Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis", *Neurology*, vol. 85, no. 21, pp. 1896-1903.
- Heine, M., van, d.P., Rietberg, M.B., van Wegen, E.E. & Kwakkel, G. 2015, "Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. (9):CD009956. doi, no. 9, pp. CD009956.
- Hughes, A.J., Dunn, K.M. & Chaffee, T. 2018, "Sleep Disturbance and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review", *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol. 18, no. 1.
- Jones, J.B., Walsh S., Isaac C. 2017, "The Relational Impact of Multiple Sclerosis: An Integrative Review of the Literature Using a Cognitive Analytical Framework", *J Clin Psych Med Setting*: 24:316-340.
- Jorgensen, M., Dalgas, U., Wens, I. & Hvid, L.G. 2017, "Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis", *Journal of the neurological sciences*, vol. 376, pp. 225-241.
- Kantele, S., Karinkanta, S. & Sievanen, H. 2015, "Effects of long-term whole-body vibration training on mobility in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials", *Journal of the neurological sciences*, vol. 358, no. 1-2, pp. 31-37.
- Kar, M.K., Whitehead, L. & Smith, C.M. 2019, "Characteristics and correlates of coping with multiple sclerosis: a systematic review", *Disability and rehabilitation*, vol. 41, no. 3, 250-264.
- Khan F, Pallant JF, Shea TL, Whishaw M. Multiple sclerosis: Prevalence and factors impacting bladder and bowel function in an Australian community cohort. *Disabil Rehabil* 2009;31(19):1567-1576.
- Khan, F. & Amatya, B. 2017, "Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 98, no. 2, 353-367.
- Khan, F., Amatya, B. & Kesselring, J. 2013, "Telerehabilitation for persons with multiple sclerosis", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2013, no. 5.

- Khan, F., Ng, L. & Turner-Stokes, L. 2009, "Effectiveness of vocational rehabilitation intervention on the return to work and employment of persons with multiple sclerosis", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, , no. 1.
- Khan, F., Amatya, B. & Galea, M. 2014, "Management of fatigue in persons with multiple sclerosis", *Frontiers in Neurology*, vol. 5, pp. 177-177.
- Kidd, T., Carey, N., Mold, F., Westwood, S., Miklaucich, M., Konstantara, E., Sterr, A. & Cooke, D. 2017, "A systematic review of the effectiveness of self-management interventions in people with multiple sclerosis at improving depression, anxiety and quality of life", *PLoS one*, vol. 12, no. 10, pp. e0185931.
- Klein, O.A., Drummond, A., Mhizha-Murira, J., Mansford, L. & dasNair, R. 2019, "Effectiveness of cognitive rehabilitation for people with multiple sclerosis: a meta-synthesis of patient perspectives", *Neuropsychological rehabilitation*, vol. 29, no. 4, pp. 491-512.
- Kopke, S., Solari, A., Khan, F., Heesen, C. & Giordano, A. 2014, "Information provision for people with multiple sclerosis", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. (4):CD008757. doi, no. 4, pp. CD008757.
- Kopke, S., Solari, A., Rahn, A., Khan, F., Heesen, C. & Giordano, A. 2018, "Information provision for people with multiple sclerosis", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 10, pp. CD008757.
- Kuspinar, A., Rodriguez, A.M. & Mayo, N.E. 2012, "The effects of clinical interventions on health-related quality of life in multiple sclerosis: A meta-analysis", *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 18, no. 12, pp. 1686-1704.
- Lampit, A., Heine, J., Finke, C., Barnett, M.H., Valenzuela, M., Wolf, A., Leung, I.H.K. & Hill, N.T.M. 2019, "Computerized Cognitive Training in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis", *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 33, no. 9, pp. 695-706.
- Learmonth, Y.C. & Motl, R.W. 2016, "Physical activity and exercise training in multiple sclerosis: a review and content analysis of qualitative research identifying perceived determinants and consequences", *Disability and rehabilitation*, vol. 38, no. 13, pp. 1227-1242.
- Levy, J., Prigent, H. & Bensmail, D. 2018, "Respiratory rehabilitation in multiple sclerosis: A narrative review of rehabilitation techniques", *Annals of physical and rehabilitation medicine*, vol. 61, no. 1, pp. 38-45.
- Magalhaes, R., Alves, J., Thomas, R.E., Chiaravalloti, N., Goncalves, O.F., Petrosyan, A. & Sampaio, A. 2014, "Are cognitive interventions for Multiple Sclerosis effective and feasible?", *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 32, no. 5, pp. 623-638.
- Maggio, M.G., Russo, M., Cuzzola, M.F. et al.. 2019, "Virtual reality in multiple sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes", *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 65, pp. 106-111.
- Manca, A., Dvir, Z. & Deriu, F. 2019, "Meta-analytic and Scoping Study on Strength Training in People With Multiple Sclerosis", *Journal of strength and conditioning research*, vol. 33, no. 3, pp. 874-889.
- Martinez-Assucena, A., Marnetoft, S., Rovira, T.R., Hernandez-San-Miguel, J., Bernabeu, M. & Martinell-Gispert-Sauch, M. 2010, "Rehabilitation for Multiple Sclerosis in Adults (I);

Impairment and Impact on Functioning and Quality of Life: An Overview", *Critical Reviews in Physical & Rehabilitation Medicine*, vol. 22, no. 1-4, pp. 103-177.

- Masseti, T., Trevizan, I.L., Arab, C., Favero, F.M., Ribeiro-Papa, D. & De, M.M. 2016, "Virtual reality in multiple sclerosis - A systematic review", *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 8, pp. 107-112.
- Mowry EM, Loguidice MJ, Daniels AB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, et al. Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(7):767-772.
- Miller, E., Morel, A., Redlicka, J., Miller, I. & Saluk, J. 2018, "Pharmacological and non-pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis", *Current Neuropharmacology*, vol. 16, no. 4, pp. 475-483.
- Newland, P., Starkweather, A. & Sorenson, M. 2016, "Central fatigue in multiple sclerosis: a review of the literature", *Journal of Spinal Cord Medicine*, vol. 39, no. 4, pp. 386-399.
- Paltamaa, J., Sjogren, T., Peurala, S.H. & Heinonen, A. 2012, "Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials", *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 44, no. 10, 811-823.
- Phyo, A.Z.Z., Demaneuf, T., De Livera, A.M., Jelinek, G.A., Brown, C.R., Marck, C.H., Neate, S.L., Taylor, K.L., Mills, T., O'Kearney, E., Karahalios, A. & Weiland, T.J. 2018, "The efficacy of psychological interventions for managing fatigue in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis", *Frontiers in Neurology*, vol. 9.
- Ploughman M. 2017. Breaking down the barriers to physical activity among people with multiple sclerosis – a narrative review, *Physical Therapy Reviews*, 22:3-4,124-132.
- Pommerich, U.M., Brincks, J. & Christensen, M.E. 2018, "Is there an effect of dietary intake on MS-related fatigue? - A systematic literature review", *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 25, pp. 282-291.
- Proctor, B.J., Moghaddam, N., Vogt, W. & das Nair, R. 2018, "Telephone psychotherapy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis", *Rehabilitation Psychology*, vol. 63, no. 1, pp. 16-28.
- Raggi, A., Covelli, V., Schiavolin, S., Scaratti, C., Leonardi, M. & Willems, M. 2016, "Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants", *Disability and rehabilitation*, vol. 38, no. 10, pp. 936-944.
- Rietberg, M.B., Veerbeek, J.M., Gosselink, R., Kwakkel, G. & van Wegen, E. E. H. 2017, "Respiratory muscle training for multiple sclerosis", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2017, no. 12.
- Rintala, A., Hakala, S., Paltamaa, J., Heinonen, A., Karvanen, J. & Sjogren, T. 2018, "Effectiveness of technology-based distance physical rehabilitation interventions on physical activity and walking in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials", *Disability and rehabilitation*, vol. 40, no. 4, pp. 373-387.
- Rosti-Otajarvi, E. & Hamalainen, P.I. 2014, "Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. (2):CD009131.

- Rouleau, I., Dagenais, E., Tremblay, A., Demers, M., Roger, E., Jobin, C. & Duquette, P. 2018, "Prospective memory impairment in multiple sclerosis: a review", *Clinical Neuropsychologist*, vol. 32, no. 5, pp. 922-936.
- Safari, R., Van, d.L. & Mercer, T.H. 2017, "Effect of exercise interventions on perceived fatigue in people with multiple sclerosis: synthesis of meta-analytic reviews", *Neurodegenerative disease management*, vol. 7, no. 3, pp. 219-230.
- Salome, A. et al. 2019. Occupational Therapy in Fatigue Management in Multiple Sclerosis: An Umbrella Review. *Multiple Sclerosis International*. Volume 2019, Article ID 2027947, 7 pages.
- Sanchez-Lastra, M., Martinez-Aldao, D., Molina, A.J. & Ayan, C. 2019, "Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis", *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 28, pp. 199-212.
- Sangelaji, B., Smith, C.M., Paul, L., Sampath, K.K., Treharne, G.J. & Hale, L.A. 2016, "The effectiveness of behaviour change interventions to increase physical activity participation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis", *Clinical rehabilitation*, vol. 30, no. 6, pp. 559-576.
- Sattelmayer, M., Chevalley, O., Steuri, R. & Hilfiker, R. 2019, "Over-ground walking or robot-assisted gait training in people with multiple sclerosis: does the effect depend on baseline walking speed and disease related disabilities? A systematic review and meta-regression", *BMC neurology*, vol. 19, no. 1, pp. 93-019.
- Sawant, A., Dadurka, K., Overend, T. & Kremenchutzky, M. 2015, "Systematic review of efficacy of TENS for management of central pain in people with multiple sclerosis", *Multiple sclerosis and related disorders*, vol. 4, no. 3, pp. 219-227.
- Senders, A., Wahbeh, H., Spain, R. & Shinto, L. 2012, "Mind-body medicine for multiple sclerosis: A systematic review", *Autoimmune Diseases*, vol. 1, no. 1.
- Sesel, A.L., Sharpe, L. & Naismith, S.L. 2018, "Efficacy of Psychosocial Interventions for People with Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis of Specific Treatment Effects", *Psychotherapy and psychosomatics*, vol. 87, no. 2, pp. 105-111.
- Sèze Md, Ruffion A, Denys P, Joseph P-, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: Review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007;13(7):915-928.
- Shahrbanian, S., Auais, M., Duquette, P., Andersen, K. & Mayo, N.E. 2013. ""Does pain in individuals with multiple sclerosis affect employment? A systematic review and meta-analysis", *Pain Research & Management*, vol. 18, no. 6, pp. 328.
- Simpson, R., Booth, J., Lawrence, M., Byrne, S., Mair, F. & Mercer, S. 2014, "Mindfulness based interventions in multiple sclerosis-a systematic review", *BMC neurology*, vol. 14, pp. 15-2377.
- Soelberg P. <https://netdoktor.dk/sygdomme/fakta/sclerose.htm>\_ Sidst opdateret: 13.03.2018).
- Solaro C, Cella M, Signori A, et al; on behalf of the Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society. Identifying neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional multicenter study using highly specific criteria [published online February 5, 2018]. *J Neurol*.

- Sosnoff, J.J. & Sung J. 2015. Reducing falls and improving mobility in multiple sclerosis, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15:6, 655-666.
- Steenhof, M. (2019). *Familial Multiple Sclerosis: from an epidemiological and clinical genetic point of view*. Syddansk Universitet. Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet.
- Streber, R., Peters, S. & Pfeifer, K. 2016, "Systematic Review of Correlates and Determinants of Physical Activity in Persons With Multiple Sclerosis", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 97, no. 4, pp. 633-645.
- Sweetland, J., Howse, E. & Playford, E.D. 2012, "A systematic review of research undertaken in vocational rehabilitation for people with multiple sclerosis", *Disability & Rehabilitation*, vol. 34, no. 24, pp. 2031-2038.
- Swinnen, E., Beckwäde, D., Pinte, D., Meeusen, R., Baeyens, J.-. & Kerckhofs, E. 2012, "Treadmill training in multiple sclerosis: Can body weight support or robot assistance provide added value? a systematic review", *Multiple Sclerosis International*.
- Taylor, E. & Taylor-Piliae, R. 2017, "The effects of Tai Chi on physical and psychosocial function among persons with multiple sclerosis: A systematic review", *Complementary therapies in medicine*, vol. 31, pp. 100-108.
- Taylor, P., Dorstyn, D.S. & Prior, E. 2019. "Stress management interventions for multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials", *J of Health Psychology*. 1-14
- Thormann A., Magyari M., Koch-Henriksen N., Laursen B., Sørensen, P.S. 2016. Vascular comorbidities in multiple sclerosis: a nationwide study from Denmark. *J Neurol*. 263:2484-2493.
- Thormann A., Sørensen P.S., Koch-Henriksen N., Laursen B., Magyari M. 2017. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *J. Neurology* 89: 1668-1675.
- Urits, I., Adamian, L., Fiocchi, J., Hoyt, D., Ernst, C., Kaye, A.D. & Viswanath, O. 2019, "Advances in the Understanding and Management of Chronic Pain in Multiple Sclerosis: a Comprehensive Review", *Current pain and headache reports*, vol. 23, no. 8.
- Venasse, M., Edwards, T. & Pilutti, L.A. 2018, "Exploring Wellness Interventions in Progressive Multiple Sclerosis: an Evidence-Based Review", *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 20, no. 5.
- Wade, D.T. 2020, "What is rehabilitation? An empirical investigation leading to an evidence-based description", *Clinical rehabilitation*, pp. 269215520905112.
- Wendebourg, M.J., Heesen, C., Finlayson, M., et al., 2017, "Patient education for people with multiple sclerosis-associated fatigue: A systematic review", *PloS one*, vol. 12, no. 3
- Xie, X., Sun, H., Zeng, Q., et al.. 2017, "Do patients with multiple sclerosis derive more benefit from robot-assisted gait training compared with conventional walking therapy on motor function? A meta-analysis", *Frontiers in Neurology*, vol. 8.
- Yu, C.H. & Mathiowetz, V. 2014, "Systematic review of occupational therapy-related interventions for people with multiple sclerosis: part 2. Impairment", *The American Journal of Occupational Therapy*. vol. 68, no. 1, pp. 33-38.

## **8. Bilag**

Tabel 1. Karakteristika af de inkluderede kvantitative systematiske reviews

Tabel 2. Karakteristika af de inkluderede kvalitative/blandede systematiske reviews

Tabel 3. Relevante vejledninger i en dansk kontekst om udredning og behandling af MS

Figur 1. Resultater af systematisk litteratursøgning



## **Tabel 1. Karakteristika af de inkluderede kvantitative systematiske reviews**

### **State of rehabilitation interventions for persons with multiple sclerosis**

*Summation and synthesis of evidence from systematic reviews (SR) supporting benefits of the options and recommendations*

**In case of several eligible SRs on the same topic, only data from the latest SR was extracted.**

**Prioritization in the following order according to range of evidence level:**

1. Overviews of reviews on mixed rehabilitation interventions
2. Overviews of reviews on specific rehabilitation interventions or outcomes
3. Cochrane reviews on specific rehabilitation interventions or outcomes
4. Meta-analysis on specific types of rehabilitation interventions
5. Systematic reviews on specific types of rehabilitation interventions

**Categorization in the following topics and order:**

- Telerehabilitation (eHealth)
- Cognitive and psychological interventions (Cognitive Behavioural Therapy (CBT), mindfulness-based)
- Occupational therapy (OT)
- Fatigue management
- Exercise (Ex)
- Physical activity (PA)
- Physiotherapy (PT)
- Robot-assisted training
- Virtual reality
- EI stimulation
- Respiratory training
- Whole-body vibration
- Aquatic therapy
- Hippo-therapy, Pilates, Tai Chi, Yoga
- Nutritional and dietary supplements
- Information provision and Education
- Vocational rehabilitation

| Author year   | Aim | Rehabilitation intervention   | Studies included, total population   | Synthesis of results<br>Assessment of evidence  | Recommendations<br>Quality of SR   |
|---|-----|---|--|---|--|
| <b>Overviews of reviews on mixed rehabilitation interventions</b> |     |   |  |   |  |
| Amatya<br>Cochrane<br>overview<br>2019                            |     | Exercise (Ex) and physical activity (PA) programmes, Hyperbaric oxygen therapy, Whole-body vibration, Spasticity management Occupational therapy (OT), Cognitive and psychological interventions, Telerehabilitation, Nutritional and dietary supplements, Vocational Rehabilitation (VR) Information provision | 15<br>Cochrane<br>Reviews<br>(CR)<br>168<br>randomized<br>controlled<br>trials<br>(RCTs)<br>N=10,396<br>persons<br>with<br>multiple<br>sclerosis<br>(pwMS) | Some benefits for Ex and PA programmes or multi<br><br>Improvements in everyday activities, function, and quality of life (QoL)<br><br>Lack of good-quality studies in other modalities | <u>Good quality evidence for:</u><br><br>Ex and PA programmes or multidisciplinary rehabilitation (multi)<br><br>Limited evidence for: other rehabilitation modalities due to poor quality |

|                        |  |  |  |   |  |
|------------------------|--|--|--|---|--|
| Khan Overview 2017     |  | Multi<br>Cognitive behavioural therapy (CBT)<br>Psychological/symptom management (fatigue-, spasticity-)<br>Physiotherapy (PT)<br>Ex-based education   | 39 SR<br>1 with 2 reports  | Limited evidence for:<br>psychological and symptom management programs (fatigue, spasticity)<br><br>Lack of high-quality evidence for many modalities of rehabilitative treatments  | <u>Strong evidence for:</u><br>Ex-based educational programs for: the reduction of fatigue<br>PT for: improved activity and participation<br><u>Moderate evidence for:</u><br>Multi for longer-term gains at activity and participation<br>CBT for the treatment of depression<br>Information-provision interventions for improved patient knowledge   |
| Haselkorn Summary 2015 |  | Multi<br>PT<br>Ex programs<br>Other specific therapy techniques<br><br>Weekly home/outpatient PT (8 weeks (w))<br><br>Weekly inpatient ex (3 w) followed by home ex (15 w)<br><br>Outpatient multi (6 w)<br><br>Motor and sensory balance training or motor balance training (3 w)<br><br>UE exercises (6 w)<br>Inspiratory muscle training (10 w) | MS type unspecified,<br><br>Expanded Disability Status Scale 3.0–6.5<br><br>pwMS able to walk ≥5 m | PT <u>probably effective for:</u><br>improving balance, disability, gait<br><br>PT <u>probably ineffective for:</u><br>improving upper extremity (UE) dexterity<br><br><u>Ex (inpatient) followed by home Ex possibly are effective for:</u><br>improving disability (relapsing-remitting MS [RRMS], primary progressive MS [PPMS], secondary progressive MS [SPMS]),<br><br>Comprehensive outpatient multi possibly is effective for:<br>improving disability/function (PPMS, SPMS, EDSS 4.0–8.0).<br><br>Motor training and motor/sensory balance training possibly is effective for: improving static and dynamic balance.<br>Motor balance training possibly is | Benefit of rehabilitation therapy is unknown beyond 12 w in moderate disability from progressive MS<br><br>Studies are needed on long-term maintenance therapy and therapies to improve UE function.<br><br>Strategies to reinforce comprehensive rehabilitation from the facility to the community setting need to be developed<br><br>Need more knowledge about how to integrate rehabilitation efficiently across the MS continuum in order to promote independence and social participation. |

|  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  | <p>effective for: improving static balance (RRMS, SPMS, PPMS).</p> <p>Breathing-enhanced UE exercises possibly are effective for:<br/>improving timed gait and forced expiratory volume in 1 second (RRMS, SPMS, PPMS, mean EDSS 4.5)<br/>(ineffective for improving disability)</p> <p>Inspiratory muscle training possibly improves: maximal inspiratory pressure (RRMS, SPMS, PPMS, EDSS 2–6.5)</p> | <p><b>Clinicians need</b> to know when to intervene and how to reinforce positive outcomes in the community</p> |
|--|--|--|--|--|---|

**Overviews of reviews on specific rehabilitation interventions or outcomes**

(Text provided in the following pages on specific rehabilitation interventions)

|                    |  |                         |  |  |  |
|--------------------|--|-------------------------|--|--|--|
| Angela Salomé 2019 |  | OT – fatigue management |  |  |  |
| Asano 2019         |  | Fatigue management      |  |  |  |
| Khan 2015          |  | Fatigue management      |  |  |  |
| Safari 2017        |  | Exercise – fatigue      |  |  |  |

**Cochrane reviews on specific rehabilitation interventions or outcomes**

|               |  |  |   |  |   |
|---------------|--|--|---|--|---|
| Khan 2015     | To investigate the effectiveness and safety of telerehabilitation intervention in pwMS for improved patient outcomes   | <u>Telerehabilitation:</u> PA, educational, behavioural and symptom management programmes. Different purposes and technologies | 9 RCTs<br>N=531<br>469 in analyses<br><br>41-52 y mean 46.5<br><br>7.7-19 y since diagnosis mean 12.3 | Limited evidence for benefit in improving disability, reducing symptoms and improving QoL in the longer term<br><br>No serious harm, no information on the associated costs  | Need for further research to establish the clinical and cost effectiveness<br><br>Low-quality evidence for benefit in reducing short-term disability and managing symptoms (e.g., fatigue)  |
| Das Nair 2016 | To determine whether pwMS who received memory rehabilitation showed:<br>1. Better outcomes in memory functions compared to those given no treatment/placebo<br>2. Better functional abilities, in terms of ADL, mood, Qo | <u>Memory rehabilitation</u> (e.g. computerised programs, training on internal/external memory aids)                           | 15 studies<br>N=989   | <u>SS effect on objective assessments of memory</u> in both the immediate and long-term follow-ups: standardized mean difference (SMD) 0.23 (95% confidence interval (CI) 0.05 to 0.41) and SMD 0.26 (95% CI 0.03 to 0.49), respectively.<br><br>NS effects, either immediate or long-term, on subjective reports of memory problems (SMD 0.04 (95% CI -0.19 to 0.27) and SMD 0.04 (95% CI -0.19 to 0.27)); on mood (SMD 0.02 (95% CI -0.16 to 0.20) and SMD -0.01 (95% CI -0.21 to 0.20)); and on immediate follow-up for ADL (SMD -0.13 (95% CI -0.60 to 0.33)) and in the long term for quality of life (SMD 0.16 (95% CI -0.03 to 0.36)).<br><br>Some evidence to support the use of memory rehabilitation in pwMS | <u>SS effect of intervention for QoL</u> in the immediate follow-up (SMD 0.23 (95% CI 0.05 to 0.41)).<br><br><u>SS difference for activities of daily living (ADL)</u> in the long-term follow-up (SMD -0.33 (95% CI -0.63 to -0.03)), showing that the control groups had significantly less difficulty completing ADLs than the intervention groups<br><br>Robust RCTs of high methodological quality and better quality of reporting, using ecologically valid outcome assessments, are still needed |

|                |  |   |   |   |   |
|----------------|--|---|---|---|---|
| Rosti<br>2014  | To assess the effects of neuropsychological/cognitive rehabilitation on health-related factors, such as cognitive performance and emotional well-being in pwMS | <u>Neuropsychological/cognitive interventions</u><br><br>cognitive retraining, teaching of compensatory strategies & use of aids, neuropsychological counseling/support aimed at reducing effects of cognitive/behavioral problems)<br>CBT                          | 20 RCTs<br>N=966 and<br>20 healthy controls | SS improve in memory span (SMD) 0.54, 95% CI 0.20 to 0.88, P=0.002) and working memory (SMD 0.33, 95% CI 0.09 to 0.57, P=0.006).<br><br>Cognitive training combined with other neuropsychological rehabilitation SS improved attention (SMD 0.15, 95% CI 0.01 to 0.28, P=0.03), immediate verbal memory (SMD 0.31, 95% CI 0.08 to 0.54, P=0.008) and delayed memory (SMD 0.22, 95% CI 0.02 to 0.42, P=0.03)<br>No evidence of effect on emotional functions | New trials may change the strength and direction of the evidence.<br><br>Decisions about neuropsychological rehabilitation for MS patients have to be based on theoretical and empirical knowledge in addition to research evidence<br><br>Low-level evidence for positive effects                      |
| Amatya<br>2018 | To investigate the effectiveness and safety of non-pharmacological therapies for reducing chronic pain in pwMS   | Non-pharmacological interventions for <u>chronic pain</u>   | 10 RCTs<br>N=565                            | Very low-level evidence for TENS, Tai Chi, tDCS, tRNS, telephone-delivered self-management program, EEG biofeedback and reflexology in pain intensity<br><br>Although improved changes in pain scores and fatigue, psychological symptoms, spasm, these were limited by methodological biases   | Despite use of a wide range of interventions for treatment of chronic pain, <u>evidence for these interventions is still limited or insufficient</u><br><br>Studies with robust methodology and more participants are needed  |
| Amatya<br>2013 | To assess the effectiveness of various non-pharmacological interventions for the treatment of spasticity in pwMS   | Non-pharmacological interventions for <u>spasticity</u> :<br><br>PA (PT, structured ex, sports climbing)<br>Transcranial magnetic stimulation (Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS), Repetitive (rTMS))<br>Electromagnetic therapy (pulsed; TENS WBVibration | 9 RCTs<br>N=341<br>(301 in analyses)        | Low level evidence for PA used in isolation or in combination with other, and for repetitive magnetic stimulation (iTBS/rTMS) with or without adjuvant Ex in improving spasticity<br><br>No evidence of benefit to support the use of TENS, sports climbing and vibration therapy for spasticity  | <u>Evidence is inadequate for routine use of these treatments for pwMS</u><br><br><b>Clinician</b> involvement is needed to build evidence in spasticity outcomes from everyday clinical practice<br>Clinical applicability of findings need to be confirmed in bigger sample sizes with long follow-up |

|               |  |   |                     |  |   |
|---------------|--|---|---------------------|--|---|
| Heine 2015    | To determine the effectiveness and safety of exercise therapy compared to a no-exercise control on fatigue, measured with self-reported questionnaires of pwMS       | <u>Exercise therapy – fatigue</u><br>non-exercise control   | 45 RCTs<br>N=2,250  | <p>SS effect for Ex on fatigue (SMD: 0.53, 95% CI 0.73-0.33; p &lt; 0.01)<br/>Based on 26 RCTs</p> <p>SS effect for Ex on fatigue for endurance training (SMD fixed effect -0.43, 95% CI -0.69 to -0.17; P value &lt; 0.01), mixed training (SMD random effect -0.73, 95% CI -1.23 to -0.23; P value &lt; 0.01), and 'other' training (SMD fixed effect -0.54, 95% CI -0.79 to -0.29; P value &lt; 0.01).</p> <p>Exercise does not seem to be associated with a significant risk of a MS relapse</p> | <p>Exercise therapy can be safely prescribed and is moderately effective in the treatment of fatigue in pwMS without increasing the risk of relapse</p> <p>Effects of exercise on fatigue may not be of same magnitude for each person and may, in part, depend on type of exercise stimulus</p> <p>Mean methodological quality, combined body of evidence moderate</p> |
| Rietberg 2017 | To assess the effects of respiratory muscle training vs any other type/no training for respiratory muscle function, pulmonary function and clinical outcomes in pwMS | <u>Respiratory muscle training</u>  | 6 RCTs<br>N=195     | <p>MA: NS difference in maximal expiratory or inspiratory pressure but</p> <p>SS benefit on the predicted maximal inspiratory pressure (MD 20.92 cmH2O, 95% CI 6.03 to 35.81, P=0.006, I2=18%)</p> <p>3 RCTS compared expiratory muscle training vs no active control or sham<br/>MA: NS difference between groups</p> <p>1 RCT QoL: no differences between groups<br/>No effects for resistive expiratory muscle training</p>   | <p>Low quality evidence for improving predicted inspiratory muscle strength</p> <p>More high-quality research in respiratory muscle training in MS is needed</p>  |
| Kopke 2014    | To evaluate effectiveness of information provision interventions   | <u>Information provision</u><br>(e.g. decision aids, educational programs, self-care interventions and personal interviews with physicians) | 10 RCTs,<br>N=1,314 | <p>Information provision for people with MS seems to increase disease-related knowledge, with less clear results on decision making and QoL</p> <p>No negative side effects from</p>   | <p>Information provision is an ethical requirement to enable patients to make informed decisions</p> <p>Not possible to give clear</p>  |

|           |   |  |                        |  |   |
|-----------|---|--|------------------------|--|---|
|           | for pwMS that aim to promote informed choice and improve pt-relevant outcomes   |  |                        | informing patients about their disease   | recommendations for specific methods of information provision, due to the marked heterogeneity of the interventions and outcome measures  |
| Khan 2009 | <p>To evaluate the effectiveness of VR programs compared to alternative programs or care as usual on return to work, employment and work ability in persons with multiple sclerosis.</p> <p>To evaluate the cost effectiveness of these VR programs</p> | <u>Vocational Rehabilitation</u> programs (VR) | 1 RCT<br>1 CCT<br>N=80 | <p>Inconclusive evidence<br/>Insufficient evidence for<br/>(a) competitive employment, rates of job retention, employment, rates of work re-entry<br/>(b) work ability by improving participants' confidence in the accommodation request process, employability maturity, job seeking activity</p> <p>No evidence for changes in proportions of persons in supported employment or on disability pensions, nor for cost effectiveness</p> <p>Critical points: more awareness of vocational issues by professionals; putting in place practical solutions e.g. workplace accommodations and employers' education; asking for political/governmental initiatives to support disabled employees; supported re-entering and withdrawal at the proper time</p> | <p><b>Clinicians</b> need to be aware of vocational issues, and to understand and manage barriers for maintaining employment.</p> <p>Proactive and timely VR programs should incorporate practical solutions to deal with work disability, workplace accommodation and educate employers, and the wider community</p> <p>Liaison with policy makers is imperative for government initiatives that encourage work focused VR programs</p> <p>Research are necessary also to improve the methodology of the researches and to identify those individuals most likely to benefit</p> |



**Meta-analysis in SR of specific types of rehabilitation interventions**

(Text provided in the following pages on specific rehabilitation interventions)

|                   |  |  |  |  |  |
|-------------------|--|--|--|--|--|
| Dennett<br>2018   |  | <u>Telerehabilitation</u>  |  |  |  |
| Rintala<br>2018   |  | <u>Telerehabilitation</u>  |  |  |  |
| Proctor<br>2018   |  | <u>Telerehabilitation</u>  |  |  |  |
| Lampit<br>2019    |  | <u>Computerised cognitive training (CCT)</u>   |  |  |  |
| Dardiotti<br>2018 |  | Computer-based <u>cognitive training- Neuropsychological performance</u>                     |  |  |  |
| Phyo<br>2018      |  | <u>CBT, Relaxation, Mindfulness, Muscle Relaxation, Intensive Social Cognitive Treatment</u> |  |  |  |
| Demaneuf<br>2019  |  | Exercise – fatigue   |  |  |  |
| Asano<br>2014     |  | Fatigue interventions (exercise, education, and medication)                                  |  |  |  |
| Manca<br>2019     |  | Exercise – strength, functional capacity   |  |  |  |
| Jorgensen<br>2017 |  | Exercise – strength  |  |  |  |
| Kuspinar<br>2012  |  | Exercise and complementary – QoL   |  |  |  |
| Etoom<br>2016     |  | PT – spasticity  |  |  |  |
| Sangelaji<br>2016 |  | PA   |  |  |  |
| Casuso<br>2018    |  | Virtual-reality – balance, gait, fatigue   |  |  |  |

|                     |  |  |  |  |  |
|---------------------|--|--|--|--|--|
| Sattelmayer<br>2019 |  | Robot-assisted training                          |  |  |  |
| Xie<br>2017         |  | Robot-assisted training                          |  |  |  |
| Sanchez-<br>2019    |  | Pilates  |  |  |  |
| Cramer<br>2014      |  | Yoga   |  |  |  |
| Kantale<br>2015     |  | Whole-body vibration                             |  |  |  |
| Miller<br>2018      |  | Transcutaneous Electrical<br>Nerve Stimulation - |  |  |  |
| Wendebourg<br>2017  |  | Education  |  |  |  |

**Systematic reviews on specific rehabilitation interventions or outcomes**

**Telerehabilitation (eHealth)**

Def.: "the use of information and communication technologies as a medium for the provision of rehabilitation services to sites or patients that are at a distance from the provider"

|              |   |   |                                    |   |  |
|--------------|---|---|------------------------------------|---|--|
| Dennet 2018  | To systematically review current evidence regarding the effectiveness and user experience of web-based interventions in increasing PA in pwMS | Web-based   | 9<br>7 RCTs<br>(2 trials)<br>N=346 | <p><u>MA</u> (4 RCTs): self-reported PA questionnaire data demonstrated a SMD 0.67 (95% CI = 0.43–0.92), indicating a positive effect in favor of the web-based interventions</p> <p>Narrative review of accelerometry data (3 studies) indicated increases in objectively measured PA</p> <p>No qualitative studies met the inclusion criteria</p>   | <p>Web-based interventions had a short-term positive effect on self-reported PA in ambulant pwMS.</p> <p>Evidence is not currently available to support or refute their use in the long-term or with pwMS who are not ambulant</p>   |
| Rintala 2018 | To determine the effectiveness of technology-based distance physical rehabilitation interventions in MS on PA and walking                     | <p>Technology in distance physical rehabilitation interventions.</p> <p>Most used was internet. Others: Telephone, pedometer, Nintendo Wii Balance Board, interactive exergames or Skype.</p> | 11 RCTs<br>N=658                   | <p><u>MA</u>: Technology-based distance physical rehabilitation had a large effect on PA (SMD: 0.59; 95% CI 0.38 to 0.79; <math>p &lt; 0.00001</math>) compared to control group with usual care, minimal treatment, and no treatment.</p> <p>Large effect on PA (SMD 0.59; 95% CI 0.34 to 0.83; <math>p &lt; 0.00001</math>) compared to no treatment alone.</p> <p>No differences in walking and the subanalysis of technologies.</p> | <p>Study unable to identify if the technologies (Internet, telephone, or combinations) lead to differing effects on PA or walking in the distance physical rehabilitation interventions in MS.</p> <p>Technology-based distance physical rehabilitation increased Pa among pwMS, but further research on walking in MS is needed</p> |

|                 |   |   |   |  |  |
|-----------------|---|---|---|--|--|
| Proctor<br>2018 | To review the evidence for the effectiveness of telephone psychotherapy on psychological outcomes in pwMS | Telephone Psychotherapy (Telephone CBT, Telephone Support Emotion-Focused Therapy)<br><br>No intervention, standard care, other control | 11 RCTs<br>N=1,104                          | <u>MA:</u><br>Moderate effect on depression (SMD 0.47 [95% CI 0.21–0.73])<br><br>Small to moderate short-term effects on fatigue, QoL, MS symptoms, PA, and medication adherence, compared with controls and other interventions<br><br>Few gains sustained in the long term   | Mixed and poor-quality evidence that suggests telephone psychotherapy has small to moderate benefits on depression, fatigue, PA in short-term<br><br>Clinicians may consider telephone psychotherapy as a promising method for supporting pwMS. In the absence of high-level evidence, perhaps it is best used as an adjunct to conventional therapy |
| Amatya<br>2015  | To investigate the effectiveness and safety of telerehabilitation intervention in pwMS                    | PA, educational, behavioural and symptom management programmes  | 10 RCTs<br>2 observational studies<br>N=564 | Poor to moderate quality<br>CASP score 5 - 8 (of 11)<br>Most studies were under-powered<br><br>Poor quality, due to lack of a control group, small sample size and other methodological flaws<br><br>7 studies evaluated QoL, NS<br>Patient perspectives (and/or caregivers) is often neglected and needs to be incorporated in any treatment programmes including eHealth | Low level evidence for effectiveness on reducing short-term disability, symptoms, e.g. fatigue<br><br>Low level evidence suggesting some benefit in improving functional Activities, symptoms in the longer-term; psychological outcomes and QoL   |

### Cognitive and psychological interventions

|               |  |  |                                   |   |  |
|---------------|--|--|-----------------------------------|---|--|
| Lampit 2019   | To synthesize the evidence from RCTs investigating the effects of CCT on <u>cognitive, psychosocial, and functional outcomes</u> in pwMS | <u>Computerised cognitive training (CCT)</u>   | 20 RCTs, N=982                    | <p>MA: moderate effect size (<math>g=0.30</math>; 95% CI =0.18-0.43)<br/>No evidence of small-study effect or between-study heterogeneity (prediction interval = 0.17-0.44)</p> <p>Small to moderate effect sizes for attention/processing speed, executive functions, verbal and visuospatial memory</p> <p>Inconclusive evidence for working memory, fatigue, psychosocial and daily functioning</p>  | <p>CCT is efficacious for overall and key cognitive domains, but efficacy on other outcomes and in progressive subtypes remains unclear</p> <p>Long-term, well-powered RCTs needed to optimize and maintain the efficacy, investigate transfer to daily living, and determine who benefit &amp; cost-effectiveness</p> <p>Cognitive effects waned without further training</p> |
| Dardioti 2018 | To quantitatively investigate the effect of computer-based cognitive rehabilitation on the <u>Neuropsychological performance</u> of pwMS | <p>Computer-based <u>cognitive training</u></p> <p>Offer self-paced, individualized training, which sets the initial level of task difficulty according to the baseline competency of participants and gradually adjusts it as their performance is improved</p> | 9 RCTs                            | <p>MA: A trend for computer-based cognitive training to improve the overall cognitive performance of MS patients compared to MS controls that received placebo or no-intervention (SMD, 0.13; 95% CI -0.02 to 0.28; <math>p=0.08</math>).</p> <p>SS effects in Selective Reminding Test delay memory (SMD, 0.58; 95% CI 0.29-0.87; <math>p&lt;0.0001</math>)</p> <p>Improve domain of memory (SMD, 0.22; 95% CI 0.01-0.43; <math>p=0.04</math>) but not executive processing speed (SMD, 0.04; 95% CI -0.17 to 0.25; <math>p=0.73</math>)</p> | <p>Advantages over traditional paper-and-pencil cognitive training: effective, convenient, less labor-intensive, requires less face-to-face training and trainer costs can be significantly reduced</p> <p>Studies in subgroups are needed</p> <p>Current investigation may provide physicians with personalized tools for more efficient management</p>                       |
| Phyo 2018     | To determine whether psychologic   | CBT<br>Relaxation, Mindfulness, Muscle Relaxation Technique, and Intensive   | 20 studies (11 RCTs 4 pilot RCTs, | CBT, mindfulness-based therapy, and relaxation therapy were effective in the treatment of MS-related fatigue  | More studies are needed to investigate the efficacy of each of mindfulness, relaxation therapy, and  |

|                |   |   |  |   |  |
|----------------|---|---|--|---|--|
|                | al interventions are effective in managing fatigue in PwMS.                 | Social Cognitive Treatment  | 1 exp. and control pre/post-pilot<br>1 obs.<br>1 single group pre/post-pilot<br>2 single-group pre/post-test)<br><br>N=1,249 | CBT: more effective in reducing fatigue levels compared with other psychological interventions<br><u>MA:</u> CBT decreased levels of fatigue compared with non-active controls (SMD = -0.32; 95% CI: -0.63 to -0.01) and compared with active controls (relaxation or psychotherapy) (SMD=-0.71; 95%CI:-1.05 to-0.37)<br><br><u>MA:</u> Relaxation decreased fatigue (SMD=-0.90;95% CI: -1.30- -0.51), and mindfulness interventions (SMD=-0.62; 95% CI: -1.12- -0.12) vs. non-active control | progressive muscle relaxation for fatigue treatment; and compare the effectiveness of these kinds of psychological interventions with CBT in fatigue management.<br><br>An exploration of the long-term effect of all types of psychological interventions for fatigue management for pwMS is needed |
| Chalah 2018    | To review the available literature on CBT in MS                             | <u>Cognitive behavioural therapy (CBT) - fatigue</u>  | 14 (11 RCTs<br>2 methods<br>1 CBT mechanism of action).  | CBT seems to have positive effects on MS fatigue<br><br>Seems to be a common agreement on the presence of short-term effects of CBT on MS fatigue.<br><br>A discrepancy is noticeable regarding the long-term effects with some studies supporting the existence of such effects till 6-12 months and others being against the occurrence of such sustainable benefits  | Future works might benefit from combining CBT with therapies for long-term relief (non-invasive brain stimulation)<br><br>Additional CBT may also maintain the symptom relief<br><br>Trials should focus on exclusively pwMS with primary fatigue to isolate any possible impact of comorbidities    |
| Goverover 2018 | To update the clinical recommendations for cognitive rehabilitation of pwMS | Cognitive rehabilitation<br><br>Attention, learning & memory, processing speed and working memory, executive functioning, metacognition, or nonspecified/combined cognitive domains | 40 studies<br>N ≈ 1,800  | Several studies provided support for 5 practice options in the domains of attention and learning and memory<br><br>1 intervention in verbal learning and memory support a practice standard, 2 computer programs received support as guidelines (attention, multicognitive domains)   | More methodologically rigorous research is needed, especially in the areas of processing speed, attention, and executive function  |

|                |   |   |                       |   |  |
|----------------|---|---|-----------------------|---|--|
| Taylor<br>2019 | To evaluate the evidence-base for stress management in MS (individual vs group-based) - Stress, mental health | CBT<br>MBSR<br>Mindfulness-integrated cognitive behavioral therapy (MiCBT)<br>progressive muscle relaxation (PMR)<br>Psychoeducation<br><br>Individual or group format<br>Time-limited,<br>8 sessions (range 4-16)<br>9 w (range 3-24 w)<br>90 minutes (50-120 min) | 8 RCTs<br>N=568       | MA: Stress management interventions incorporating elements of CBT, mindfulness and/or psycho-education, can effectively reduce perceived stress in addition to targeting symptoms of depression and anxiety<br><br>Both group and individual-based stress management interventions appear to be effective in promoting self-management of stress.                   | Further research is needed to confirm the optimal timing of stress management interventions across the MS spectrum and strategies to maintain intervention effects<br><br>Group-based interventions produced some of the most promising results                      |
| Sesel<br>2018  | To determine the efficacy of psychosocial therapies for pwMS  | Psychosocial interventions<br><br>CBT most common intervention.<br>Others:<br>Progressive muscle relaxation, self-management, mindfulness, motivational interviewing, coping skills training  | 13 studies<br>N=1,617 | Benefits of psychological interventions for depressive symptoms (Cohen's $d = 0.281$ ), anxiety ( $d = 0.285$ ), fatigue ( $d = 0.228$ ), (mental ( $d = 0.398$ ) total HRQoL ( $d = 0.444$ ), but not physical HR QoL<br><br>Interventions more effective for HRQoL for RRMS and with larger treatment doses<br><br>Not efficacious for pwMS when considered alone | <u>Indication that psychosocial interventions are effective</u> for a broad range of indications in pwMS: <u>depression, anxiety, fatigue, general and mental HRQoL, particularly for RRMS</u><br><br>Quality of evidence low<br>Estimate of effect likely to change |
| Kidd<br>2017   | To examine effectiveness of self-management on improving depression, anxiety and HR QoL in pwMS               | Self Management interventions (SMI)<br><br>Such as fatigue management program, Chronic disease self management course, <u>Cognitive behavioral</u> group intervention and Motivational interview & telephone counseling.  | 10 RCTs<br>N=1286     | SMIs improved HR QoL in 6 out of 7 studies, with some evidence of improvement in depression and anxiety symptoms.   | RCTs with larger more inclusive samples needed to allow sub-group analysis<br><br>Important progression to develop agreed guidelines for researchers and clinicians on best practice in designing and reporting studies in this area                                 |

| <b>Mind-body interventions</b> |  |   |  |  |  |
|--------------------------------|--|---|--|--|--|
| Simpson<br>2014                | To evaluate the effectiveness of mindfulness based interventions (MBIs) in pwMS              | Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR is the most well researched), mindful breath awareness, mindful movement, body<br><br>1 MBSR<br>1 Tai Chi Qi Gong<br>2 group based<br>1 individual MBIs<br>6-8 weeks<br>Attrition rates were 5-43% | 3 RCTs<br>N=183<br>80% female;<br>mean age 48.6 y<br>RRMS (n=123)<br>n=43<br>secondary progressive disease | SS beneficial effects relating to QOL, mental health, and selected physical health.<br>Measures were sustained at 3- and 6-month follow up.  | Cochrane RoB<br><br>Only 1 of 3 of high methodological quality   |
| Senders<br>2012                | To assess the published evidence for using mind-body techniques for symptom management of MS | Hypnosis, meditation, yoga, mindfulness, relaxation, and biofeedback)   | 10<br>7 RCTs<br>1 controlled<br>1 cohort matched<br>1 cohort within subject control<br>N=466               | 4: mindfulness, yoga, biofeedback, relaxation found positive effect on depression, anxiety, fatigue, QoL, bladder incontinence<br>No effect on: disability, executive function, other cognitive measures.<br>6 demonstrated benefit for balance, daily pain intensity<br>No effect on executive function, mood, disability | 4 methodologically sound<br>3 Unclear risk of bias,<br>3 high overall risk of bias<br><br>Mind-body modalities are safe, can be prescribed as adjunct to conventional care, may be especially helpful e.g., polypharmacy, pregnancy, pt preference |



| Occupational therapy        |  |   |   |  |   |
|-----------------------------|--|---|---|--|---|
| Angela Salomé 2019 overview | To provide rehabilitative decision makers in healthcare with insight into the role of OT in fatigue management in MS | (Asano & Finlayson 2014) Fatigue management Energy conservation CBT, Mindfulness<br><br>(Yu 2014) adapted equipment, self-care, occupation based therapeutic activities (ADL training)<br><br>6 w "Managing Fatigue", "Fatigue: Take Control" | 10 studies (5 SR 1 MA 3 reviews 1 guideline)  | Results refer to <u>Asano and Finlayson MA:8 RCTs and scoping review: <u>Strong evidence for educational rehabilitation for reducing fatigue</u></u><br><br>Results refer to <u>Yu and Mathiowetz: improve Functional Independence Measure and fatigue. Strong evidence supporting <i>face-to-face fatigue management programs</i></u><br><br>SS reduction in fatigue, but improvement no better than that attained by face to-face programs | Fatigue management programs have moderate evidence; other strategies such as OT strategies and telerehabilitation show low evidence<br><br>Limited evidence about online fatigue self-management course (during 7 weeks) in teleconference.   |
| Yu 2014                     | What is the evidence for the effectiveness of interventions within the scope of OT practice for pwMS                 | Individualized and computerized cognitive training<br>Memory training<br>Motor and praxis skills  | 70 studies<br><br>2 not referenced ((1 Level I study, 1 exercise adherence)<br>2 not specifically focus on OT | Ex concepts: gradual increase, low intensity, repetition to develop a program involving the whole body<br><br>Additional improvement can be expected when combined with goal setting, education, multi, home assignments, and discussion forums<br><br>pwMS advocated by OT to develop strategies for recall of task steps and can use individualized/computerized telerehabilitation programs as an extension of cognitive training         | <u>Evidence: Ex improve endurance, LE strength, and walking performance</u><br>OT may incorporate Ex concepts<br>CBT-based intervention improve: depression and self-efficacy<br><br>Score (38 of 48)<br>SR & MA 48<br>80%: high quality.<br>Strong evidence >38<br>Moderate evidence 24-37 |
| Fatigue management          |  |   |   |  |   |
| Khan 2014 Overview          | To review consequences of fatigue on   | Energy conservation<br><br>Pharmacological<br>Exercise  | 12 SR<br>12 RCT<br>2 CCT<br>1 other;  | Evidence:<br>Exercise modalities was inconsistent data for optimal type or intensity of<br>Ex are still insufficient   | <u>Effective in reducing fatigue and improving QoL in short-term.</u><br>More high-quality RCTs are   |

|            |                     |   |   |  |  |
|------------|---------------------|---|---|--|--|
|            | work                | Aquatic therapy<br>Tai chi<br>Pulsed electro magnetic devices<br>Cooling devices<br>CBT<br>Mindfulness<br>Energy conservation   | 6 on OT   | <p>Endurance and a resistance-training component may have potential beneficial effects on fatigue reduction</p> <p>Aquatic exercise training can improve fatigue and other symptoms, function and QoL<br/>Tai chi: limited evidence suggesting the effectiveness of Tai chi</p> <p>Mindfulness-based interventions can be beneficial for fatigue management, conceptually appealing.<br/>Energy conservation can be effective in reducing the impact of fatigue and improving QoL in the short- term</p> <p>Psychological interventions, particularly CBT, can be a clinically and cost-effective treatment for MS fatigue</p> | <p>needed<br/>Effects vary considerably<br/>Effect was at best modest<br/>Evidence is yet to be established<br/>Ex and psychological /educational int. appear to have stronger and more SS favorable effect on fatigue compared to commonly prescribed pharmacological agents</p> <p>Non-pharmacological approaches used in isolation and/or in combination with pharmacological agents should be the mainstay of management</p> |
| Asano 2014 | See Salomé A. above | <p>Ex: aerobic, aquatic, inspiratory muscle exercise; vestibular rehabilitation; progressive resistance training; climbing; yoga</p> <p>Educational: group fatigue/energy management programs, psychotherapies e.g., CBT, mindfulness</p> | <p>25 RCTS (7 phar. trials)</p> <p>N=1,499</p> <p><u>MA:</u><br/>n=338 experiment<br/>n=324 comparison groups</p> | <p>SS effect in 3 Ex studies (30%)<br/>Pooled ES was 0.57 (95%CI: 0.10–1.04, <math>P=0.02</math>)</p> <p>Bias: not screened for the presence of fatigue as a study eligibility criterion</p> <p>SS in 6 Educational studies (75%)<br/>Pooled ES 0.54 (95%CI: 0.30–0.77, <math>p&lt;0.001</math>)</p>   | <p>Exercise potential beneficial for managing MS fatigue<br/>Effects varies considerably</p> <p>Only pwMS (younger, less severe disability) appear to experience benefit</p> <p>Unknown effect in older adults, progressive MS and/or severe disability</p> <p>Providers should consider a full spectrum from exercise to educational strategies in conjunction with medication</p>  |

| <b>Exercise therapy</b>   |  |   |                                  |   |  |
|---|--|---|----------------------------------|---|--|
| Definition: A regimen or plan of physical activities designed and prescribed for specific therapeutic goals |  |   |                                  |   |  |
| Safari 2017<br><u>Overview</u>  | To produce an overview synthesis of meta-analytic review-generated information about a potential role for exercise training interventions for MS-related fatigue | EX: - fatigue<br>Muscle power training<br>Task-orientated<br>Mixed training<br>Yoga<br>Endurance<br>Aerobic | 5 SR<br><br>N=3,323              | Indicate that the EX have a <u>moderate effect on ameliorating fatigue in pwMS</u> when compared with UC or a no-exercise comparison group<br><br>No clear insight regarding the relative effectiveness of specific types or modes of exercise intervention.  | <u>Very low overall quality of evidence</u><br><br>Results should be interpreted with caution because of high risk of bias, poor applicability of results, heterogeneity and small sample size in the RCTs on which this overview is ultimately based      |
| Demaneuf 2019   | To systematically review the evidence of the effect of exercise compared with passive control on pain in pwMS  | Types of EX:<br><br>Aquatic aerobic<br>Aerobic<br>Aerobic + resistance                                      | 10 RCTs<br>N=389                 | <u>MA:</u> Exercise interventions were associated with less pain compared with passive control groups (SMD = -46 (95% CI, -.92 to .00).<br><br>Substantial heterogeneity between the results of individual studies<br>None of the study characteristics (i.e., type of exercise, time spent exercising per week, duration of exercise) explained the observed heterogeneity | Lack of high-quality evidence assessing the effect of exercise compared with a control group in reducing the level of pain<br><br>High risk of bias<br><br>Further studies should also consider the ideal frequency, intensity, duration, mode of exercise |
| Ewanschuk 2018  | To conduct a scoping review of existing  | Types of EX:<br><br>Aerobic training<br>Resistance training   | 34<br>(17 RCTs<br>17 observation | 9 of 17 RCTs reported: improvement in min. 1 relevant measure of vascular comorbidity   | Evidence for modification of hyperlipidemia, vascular function, and hypertension with EX is inconclusive   |

|            |  |   |                    |   |   |
|------------|--|---|--------------------|---|---|
|            | evidence linking PA and exercise training to potential modification of vascular comorbidities and related risk factors in pwMS | Yoga exercises<br><br>Varied length (12 w)  | a)<br><br>N=12,404 | 14 obs reported:<br>association between higher levels of PA or cardiorespiratory fitness, decreased sedentary behavior and better function of min. 1 risk factor related to vascular comorbid conditions<br><br>Efficacy of exercise training in limiting vascular comorbidity risk and burden was dependent on intervention type and duration<br><br>Minimum 12-w seems necessary to observe effects on body composition, and high intensity exercise training may be the most effective regime for reducing diabetes-related risk factors | High quality interventions are necessary to definitively link PA and EX to the modification of vascular comorbidities and risk<br><br>Research should pinpoint if PA and EX can reduce vascular disease risk factors in pwMS at-risk, and which training regime is most effective<br><br>Need for exercise training interventions that target pt with progressive MS specifically                                       |
| Manca 2019 | To determine a pooled estimate of effect on muscle strength and functional capacity induced by strength training in PwMS       | Strength training:<br><br>E.g. Isotonic unilateral leg training, home-based lower limb resistance training or lower body exercises.<br><br>Average training duration 13.2 weeks | 11 RCTs<br>N=426   | PwMS respond to resistance training with consistent strength gains<br><br><u>MA:</u><br>PwMS increased strength by 23.1% (CI: 11.8–34.4; +12.1 N; CI 4.5–19.8; p = 0.002; n = 366 subjects) at a small to moderate effect size (0.37; CI 0.2–0.6).<br><br>Walking speed increased by $16.3 \pm 10.7\%$ (p = 0.0002; effect size 0.54; n = 275 subjects)<br><br>Distance covered in the 2-minute walking test by $6.7 \pm 6.4\%$ (p = 0.04; effect size 0.50; n = 111 subjects)  | Application of know-how of strength and conditioning professionals into the realm of MS would successfully complement the clinical practice of neurologists, physiatrists, and physiotherapists in the multifaceted management of MS-induced muscle weakness<br><br>Methodological inconsistencies/inadequate reporting limited a determination of impact of strength improvements on pt functioning except for walking |

|                   |  |   |   |  |  |
|-------------------|--|---|---|--|--|
| Campbell<br>2018  | To investigate the efficacy and safety of HIIT in pwMS   | High intensity interval training (HIIT)   | 7 studies<br>(4 RCTs,<br>1 R cross-over<br>2 cohort)<br><br>N=249 | HIIT, via cycle ergometry, is safe and effective way of improving fitness, requires fewer, shorter training sessions compared to a moderate intensity, continuous training mode to gain benefits<br>6/7: improvements in multiple outcome measures   | Research should examine the possible benefits of HIIT in pwMS, beyond cardiovascular fitness and muscle strength   |
| Jorgensen<br>2017 | To review<br>1) the psychometric properties of isokinetic dynamometry testing in PwMS,<br>2) studies comparing muscle mechanical function in PwMS to matched healthy controls<br><u>MA:</u><br>3) the effects of progressive resistance training on muscle mechanical function | Progressive resistance training (E.g. lower body exercises, horizontal leg press or upper body exercises)<br><br>Isokinetic dynamometry<br><br>Muscle mechanical function | 38 RCTs<br>4, 24, 10 for aim 1, 2, 3, respectively<br><br>N=588   | 1) Isokinetic dynamometry has a high reliability in pwMS<br><br>2) Muscle strength, power and rate of force development is impaired in pwMS compared to healthy controls, and muscle strength impairments are most pronounced during maximal moderate to fast dynamic muscle contractions of the lower extremities.<br><br><u>MA:</u><br>3) Progressive resistance training can improve muscle mechanical function in PwMS (SMD= 0.45, 95% CI: 0.18-0.72, p=0.001) | Future studies should evaluate progressive resistance training designed to optimize maximal moderate to fast dynamic muscle contractions of the lower extremities. |

|               |   |   |  |  |  |
|---------------|---|---|--|--|--|
| Venasse 2018  | To examine the role of wellness-based interventions including exercise training, emotional wellbeing therapies, and dietary modification in patients with <u>progressive MS</u> | <p>Ex<br/>Emotional wellness therapies</p> <p>Dietary modification<br/>Combined wellness (exercise training, meditation, and dietary modification)</p> <p>42-day, low-fat diet (<math>\leq 30\%</math> of caloric intake) with antioxidant supplementation (200 mg/day of Lippia citriodora) vs low-fat diet alone on biochemical, inflammatory, and oxidative stress markers</p> | <p>16<br/>10 RCTs<br/>exercise<br/>3 emotional wellness therapies<br/>2 dietary modification<br/>1 combined wellness</p>         | <p>Good compliance with upper body aerobic exercise, recumbent stepper training, and body-weight-supported treadmill walking.</p> <p>Adverse events were reported in 5 Ex: 1 no adverse events, 4 non-serious events that were expected in exercise training or use of equipment</p> <p>Current evidence suggests possible benefits of exercise training and mindfulness for pwMS progressive, although limited literature</p> <p>1 diet: SS lower C-reactive protein concentrations and higher catalase antioxidant activity in the lowfat diet and supplement group compared to the diet-only group, suggesting an overall decrease in inflammatory activity</p> | <p>For patients with <u>progressive MS</u><br/>Level C evidence: (possibly effective; one class II study) for the efficacy of aerobic exercise training on cardiorespiratory fitness</p> <p>Level B evidence (probably effective; one class I study) for the efficacy of mindfulness training on psychological distress, depression, anxiety, pain, and QoL</p> <p>Inadequate evidence (level U) for efficacy of dietary modification (one class III study and one class IV study) and combined wellness</p> |
| Kuspinar 2012 | To estimate the extent to which existing health care interventions designed specifically to target health-related <u>QoL</u> in pwMS achieve this aim                           | <p>1.1.1.1 Complementary and exercise – QoL</p> <p>Complementary: reflexology, abdominal massage, TENS, ginkgo extract, diet with essential fatty acids and vitamins/minerals</p> <p><u>Ex</u>: aerobic training, resistance training, aerobic combined with resistance training, yoga, physical therapy, multi</p>   | <p>39 RCTs<br/>N=2,952</p> <p>n=5-133/group</p> <p>Mean age 33-61 y</p> <p>EDS Scale score 0 (no disability)-9.5 (bedridden)</p> | <p>Positive effect on health-related QoL varied between the different types:</p> <p>MA: Highest effect of psychological interventions to improve mood (ES=0.7)<br/>Effect of ex: (13 RCTs) 0.43 (95% CI 0.29 to 0.57, <math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p>Ex and cognitive training (ES=0.4)<br/>Ex, cognitive training and medication (ES=0.4)<br/>Medication (ES=0.3)<br/>Smallest effect for self-management, complementary and alternative medicine (ES=0.2)</p>   | <p>Interventions targeting specific outcomes will be more effective for those pwMA with the targeted problem (e.g. pain, spasticity, incontinence, or memory and attention deficits)</p>   |

### Physical activity

Definition: any repetitive movement generated by skeletal muscles resulting in an increased metabolic response relative to resting rates (Caspersen 1985)

|                |  |   |   |  |  |
|----------------|--|---|---|--|--|
| Coulter 2019   | To evaluate the effectiveness of interventions on <u>PA</u> or sedentary behaviour in pwMS | <p>Exercise prescription (5), behaviour change interventions (10), combined exercise, and Behaviour change techniques (7) and education (3).</p> <p>5 behaviour change: incorporated telephone support/counselling with face-to-face appointments<br/>4: motivational interviewing</p> <p>Duration:<br/>4: 1 w-6 m<br/>14: 8-12 w</p> | <p>25 RCTs<br/>N=1,697</p> <p>majority mild-moderate disability (average PT Evidence Database score <math>6.2 \pm 1.5</math>)</p> | <p>16) found positive results for PA outcomes</p>  | <p>PA appear to subjectively improve PA in pwMS with mild-moderate disability, but not when measured objectively</p> <p>Lack of evidence to support effectiveness of these on sedentary behaviour.</p> <p>11-item Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale (0-10) scores 3 - 8 out of 10, (mean <math>6.2 \pm 1.5</math>)<br/>21: &gt;5 indicating higher quality</p> |
| Sangelaji 2016 | To illustrate whether pwMS engage in more PA following behavior change interventions       | Behaviour change interventions, tele-communication methods or face to face method all on PA   | <p>19 RCTs<br/>N=1491</p>   | <p><u>MA:</u> Behavior change interventions can significantly increase physical activity participation (<math>z = 2.20, p = 0.03, SMD: 0.65, 95\% CI 0.07</math> to <math>1.22, 3</math> trials, <math>I^2 = 68\%</math>) (8 to 12 weeks' duration).</p> <p>Behavior change interventions did NS impact on the physical components of QoL or fatigue</p> | <p>Behavior change interventions can increase PA participation, at least in the short-term</p> <p>Difficult to recommend optimal type and duration of behavioral change int. for clinicians to incorporate in practice</p>   |
| Charron 2018   | To perform an updated systematic literature review examining                               | Endurance training, resistance training; less conventional exercises, specifically, tai chi, kickboxing, and vestibular rehabilitation,   | 12 RCTs   | <p>Resistance training alone did not improve walking ability, but improved lower limb muscular strength and endurance.</p> <p>Combined resistance-endurance</p>  | <p>PA associated with measurable benefits on ability outcomes, but continuation is likely required to maintain benefits</p>  |

|            |  |   |  |   |   |
|------------|--|---|--|---|---|
|            | the relationship between <u>PA</u> and PA outcomes in pwMS   | <p>Duration 5–24 w</p> <p>1) PT-led Ex twice weekly, 30 min endurance training (65% max heart rate) followed by 3 sets of 12 bodyweight/free weight 10 w<br/>Fitness instructor<br/>Yoga</p> <p>Experimental group made SS improvements in endurance (leg press) maintained 10 w FU between-groups: 7.3 repetitions, 95%CI: 1.9–12.6)<br/>No adverse events</p> |  | <p>improovee mobility, balance, coordination.</p> <p>1) SS improvement in the MSIS-29v2 physical component in the PT-led group (–6.9 (95% CI: –10.8 to –2.9)) and fitness instructor-led group (–5.7 (95% CI: –9.1 to –2.4))<br/>6MWT<br/>PT: median 10 m, p=0.04;<br/>Fitness instructor: median 20 m, p&lt;0.01<br/>Neither yoga group nor the control group improved</p> <p>Discontinuation (4): return to pre-intervention function</p> | <p>Endurance training beneficial for walking ability</p> <p>Mindfulness ex (tai chi and vestibular rehabilitation), dynamic workouts (kickboxing) beneficial for: improvements in balance and coordination</p> <p>Adverse outcomes: (6) range from mild muscle soreness - exacerbation of MS symptoms</p>   |
| Casey 2018 | To review on 1) behavioral interventions to change PA behavior (2) explore whether interventions are clinically effective in improving PA, are theory based, use established behavior changetechniques | Behavior change techniques (BCTs) in PA behavior such as goal-setting, barrier identification, and information provision  | <p>14 RCTs, N=921</p> <p>86% women</p> | <p>Efficacy of PA intervention on subjective but not objective outcomes.</p> <p>SS short-term change in self-report PA behavior for studies with nonactive control groups (p=.0003; d=1.00; 95% CI, .46-1.53)</p> <p>No change in long-term</p> <p>Studies failed to discuss results in relation to theory and did not attempt to refine theory</p>   | <p>Conclusions should be interpreted with caution</p> <p>Further, while using theory in intervention design, interventions in this review have not reported the refining of theory.</p> <p>Exploration of the use of additional BCTs to change PA behavior is also required within future interventions</p> |



| Physiotherapy (Physical therapy) |   |   |  |   |  |
|----------------------------------|---|---|--|---|--|
| Etoom<br>2018                    | To examine the effectiveness of PT interventions on <u>spasticity</u> in pwMS   | PT: Ex, electrical stimulation, radial shock wave therapy, vibration, and therapeutic standing  | 29 studies (16 RCTs 13 non-RCTs)<br>MA:25<br><br>N=799 | <p><b>MA:</b><br/>Best quality evidences for beneficial effects of Ex especially robot gait training and outpatient exercise programs on self-perceived spasticity and muscle tone respectively.</p> <p>Positive results regarding the acute effects, follow-up measurements, safety, progressive MS, and nonambulatory pwMS</p> <p>Included studies were heterogeneous and badly reported in PT interventions and pwMS characteristics</p> | <p>PT can be a safe and beneficial option for spasticity in pwMS</p> <p>No firm conclusion can be drawn on overall spasticity</p> <p>Further research should test correlations between improvement in spasticity and functional level or QOL</p> <p>Interventions should clearly report the procedures regarding on PT, intensity, and parameters of used interventions</p>                  |
| Campbell<br>2016                 | To assess the efficacy of PT interventions , including exercise therapy, for the rehabilitation of pw <b>progressive</b> MS | <p>PT including: part of a multi rehabilitation program</p> <p>Functional electrical stimulation (FES)</p> <p>Exercise therapy</p> <p>BTX-A injections and manual stretches</p> <p>Acupuncture</p> <p>Inspiratory muscle training</p> <p>Body weight-supported treadmill training (BWSTT) and robotic orthotics</p> <p>Therapeutic standing</p> | 13 RCTs<br><br>N = 646                                 | <p>Generally a positive effect of PT for the rehabilitation of people with progressive MS</p> <p>13: PT group improved more than the comparison group in at least 1 outcome measure</p> <p>Research should consider progressive MS and secondary progressing MS separately</p> <p>Recommend investigation to ascertain which patient groups experience the largest improvements in QOL from improvements in clinical outcomes</p>           | <p>PT may be effective for the rehabilitation of people with progressive MS.</p> <p>Only 1 study used a power calculation to determine the required sample size; because of dropouts the results were subsequently underpowered</p> <p>Studies should, use a core set of outcome measures for which there are available data of minimum clinically important differences (MCID) for pwMS</p> |

|               |  |  |                                 |   |  |
|---------------|--|--|---------------------------------|---|--|
| Paltamaa 2012 | To determine the effects of PT interventions on <u>balance</u> in pwMS   | PT:<br>Specific balance exercises i.e. multisensory and motor strategy training (1),<br>Resistance/aerobic (4),<br>whole-body vibration (2),<br>group therapy (1)<br>neurotherapeutic approaches (3)             | 11 RCTs<br>MA: 7<br><br>N=340   | Small, but significant, effects of PT on balance in pwMS who have a mild to moderate level of disability<br><br>Quality ranged from poor-moderate<br><br>Low evidence for efficacy of specific balance exercises, PT based on an individualized problem-solving approach, and resistance and aerobic exercises on improving balance among ambulatory pwMS   | Evidence for severely disabled people is lacking<br><br>Not taken mobility levels into account, the optimal type of intervention, frequency & duration is unknown<br><br>Studies needed the effect of balance interventions separately for relapsing-remitting & progressive MS  |
| Sosnoff 2015  | This review focuses on fall prevention in pwMS   | <u>Fall prevention</u><br><u>Exercise:</u> Group PT, motor-sensory rehab, Wii Balance Board System, conventional balance training<br><u>Technology based:</u><br>Functional electrical stimulation               | 10 studies<br><br>N=524         | 9/10 reports a reduction in falls and/or proportion of fallers<br><br>Evidence suggests that the number of falls/proportion of fallers can be reduced across a range of disability levels and rehabilitation approaches and settings  | Methodological limitations preclude any firm conclusions<br><br>Well-designed RCTs targeting mobility and falls are needed   |
| Block 2015    | To determine whether the current literature supports the effectiveness of PT as a treatment for UI and QOL in pwMS | <u>Bladder</u> rehabilitation<br>Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation (TPTNS)<br>Individual Pelvic floor muscle (PFM) training<br>Pelvic floor muscle advice (PFMA)<br>Electromyography biofeedback | 6 studies (3 RCTs)<br><br>N=339 | PT, that included pelvic floor muscle training, electrical stimulation, or bio-feedback are effective in:<br>reducing frequency of urinary incontinence and I increasing QOL<br><br>Electromyography biofeedback did not show a significant difference in ability to relax pelvic musculature after intervention, likely because intensity/frequency was inadequate.<br><br>Longer-duration treatments were associated with greater effect sizes.<br>PT is well tolerated and safe<br>no adverse/harmful effects reported | PT interventions with larger sample sizes could provide clinical practice guidelines for treating pwMS through conservative means<br>Longer FU studies would help determine the lasting effects of PT<br>Unknown whether PT improves QOL because of direct effect or because change in incontinence affects other factors, as fatigue, time required for ADL, and depression that contribute to poorer QOL |

| Robot assisted training |   |  |                 |   |   |
|-------------------------|---|--|-----------------|---|---|
| Sattelmayer 2019        | To systematically search RCTs and to perform a meta-regression to compare the effects of robot-assisted gait training in people with less and higher disease related disabilities | Robot-assisted gait training (RAGT)<br>Between-groups differences of<br>ii) lower baseline walking speed vs. a higher baseline walking speed base line (i.e. robot-assisted walking vs conventional over-ground walking)<br>iii) studies in which patients had a higher disease related mobility impairment (i.e. higher EDSS score) at baseline vs. a lower disease related mobility impairment | 9 RCTs<br>N=309 | <p><u>MA</u>: Performance over short and long distance tests were small<br/>NS: -0.08 SMD (95% CI: -0.51-0.35) and - 0.24 SMD (95% CI:-0.67-0.19)</p> <p>Neither baseline walking speed or disease related disability were related to the mean effect size</p> <p>Research should set out to develop guidelines, which can support clinicians during the conventional over-ground walk training</p>   | <p>RAGT was NS more effective than conventional over ground walking to train walking in pwMS</p> <p>RAGT should be mainly reserved for patients with higher disabilities<br/>Studies needed to help clinicians decide on RAGT vs CGT<br/>Influence of potential moderator variables should be further investigated</p>  |
| Xie 2017                | To determine whether robot-assisted gait training (RAGT) is more effective in improving mobility, endurance, gait performance, and balance in pwMS compared with                  | Robot-assisted gait training (RAGT)  | 7 RCTs<br>N=205 | <p>RAGT can bring more benefits on improving 6MWT among MS pt, but not enough to make a clinically significance conclusion</p> <p><u>MA</u>: MD for 6MWT was 14.25 [95% CI: 3.19-25.32, Z=2.53, P=0.01, I2=54%], which indicates that RAGT is superior to CWT on improving endurance</p> <p>NS improvement on Berg Balance Scale (MD = -0.59, 95% CI: -2.7 to 1.52, Z = 0.55, P = 0.58, I2 = 51%), 10-meter walk test [SMD = 0.03, 95% CI: -0.26 to 0.31, Z = 0.18, P=0.86, I2 = 48%] timed up and go</p> | <p>Reservations about recommending all MS patients to take RAGT as primary rehabilitation intervention.</p> <p>Unless patients with progressive MS can take conventional rehabilitation in early time, RAGT would be a suitable substitute.</p> <p>More RCTs with larger, but more homogeneous, populations are needed to conduct subgroup analysis for more precise clinical</p> |

|              |  |  |   |  |  |
|--------------|--|--|---|--|--|
|              | conventional walking rehabilitation treatment (CWT)  |  |   | (TUG) test (MD = -1.04, 95% CI: -8.68 to 6.60, Z = 0.27, P=0.79), or stride length (SMD = 0.36, 95% CI: -0.13 to 0.85, Z = 0.73, p=0.15)   | advice   |
| Swinnem 2012 | Focus on the effectiveness of treadmill training (TT) with/without BWS and/or RA in pwMS, gait-related outcomes (walking speed, endurance, EDSS-score, gait parameters) (2)<br>is any of (TT, BWSTT or RATT) superior (3)<br>what are long-term effects? | Treadmill Training (TT) – can Body Weight Support (BWST) or Robot Assistance (RATT) add value?<br><br>TT, BWSTT, or RATT<br>6–42 sessions<br>2–5x/week<br>3–21 weeks | 8 (5 RCTs<br>3 præexp)<br>N=161<br><br>Different types of MS (RR, PP, SP, PR)<br>Different gradations of gait problems (EDSS-score) | NS differences between RATT and BWSTT<br><br>Not clear what type of TT intervention is most effective<br>Long-term benefits of TT are not sufficiently studied<br><br>Positive outcome on gait speed and endurance<br>Severely (1-2) affected pw MS (EDSS 7–7.5): who could not complete at baseline,<br>Completed after 20 BWSTT sessions<br>10MWT and 6MWT after training.<br>Large impact on these patients' autonomy.<br>Gain of 0.5 or one point in EDSS score measured in a few patients | Mean quality score: 66% (Evaluation of quality of an intervention study)<br><br>Only 2 studies included an acceptable follow-up period of 6 months, these reported the outcome values returned to baseline<br><br>RCTs with larger but more homogeneous populations are needed |

| Virtual reality training |   |   |                            |  |  |
|--------------------------|---|---|----------------------------|--|--|
| Casuso-2018              | To evaluate the evidence for the use of virtual reality to treat balance and gait impairment in MS rehabilitation . | Virtual reality training (VirtR)<br>Home-Based Balance training with Nintendo Wii™<br><br>Balance Board in sitting and standing position.<br><br>Supervised treadmill walking while watching a VR tree-lined trail with obstacles<br>Individual PT-supervised sessions with RemoviEMVR system in standing | 11 RCTs<br>N=466           | Compared with no intervention<br>SS differences for:<br>self-reported walking ability (p<0.001), perceived physical and psychological impact of MS (p=0.023)<br><u>MA:</u><br>Compared with standard training<br>SS differences on: flow experience, fatigue and fear of falling (p=0.021)<br><br>NS overall effect postural control compared with standard (SMD=-0.04; 95% CI -0.70-0.62)<br>Inconclusive results for gait rehabilitation | VirtR balance training is <u>more effective than no intervention for postural control improvement</u> (SMD=-0.64; 95% CI=-1.05-0.24; p=0.002)<br><br>VirtR training could be considered at least as effective as conventional training and more effective than no intervention to treat balance and gait impairments   |
| Massetti 2016            | To investigate the results shown in previous studies on MS and "Virtual Reality" (VirtR).                           | VirtR-based balance training<br><br>Training with a glide-symmetric visual feedback   | 10 studies<br>N=195        | VirtR-based balance training program could improve the balance<br><br>SS higher improvement in gait parameters<br>Improved arm movement and control, balance and walking abilities<br><br>ViR interventions optimized sensory information processing and integration systems, enabling anticipatory postural control and response mechanisms, improving gait parameters  | VirtR represents a motivational and effective alternative to traditional motor rehabilitation<br><br>pwMS could begin a rehabilitation process through VirtR exercises using games with easy and intuitive interaction<br>VirtR was an effective input interface for wheelchairs<br><br>VirtR could be an effective method in multiple cognitive and/or motor deficits |
| Maggio 2019              |   |   | 28 pilot studies<br>N= 685 | Wii Fit™ as an effective mean of balance and gait training   | No quality assessment  |

| <b>Respiratory training</b> |  |  |   |   |  |
|-----------------------------|--|--|---|---|--|
| Levy 2018                   | To assess the evidence for the various respiratory rehabilitation techniques used for MS. Aimed to establish a basis for evidence-based recommendations and future protocols | Respiratory muscle training (RMT):<br>Expiratory muscle training<br>Inspiratory muscle training<br>Combined ex/in training<br>Lung volume recruitment<br>Accessory muscle training | 11 studies (7 RTCs, 1 Cohort, 2 Non-RCT, 1 Observational).<br><br>N=372 | Reliable evidence supports a wider use of RMT to improve maximal inspiratory and expiratory pressures in patients with MS. Mainly effective for less disabled patients<br><br>Lung volume recruitment by use of a resuscitation bag appears to slow the decline in vital capacity in MS<br><br>The disparities in outcome measures among published studies did not allow for a meta-analysis and cough assistance devices were not evaluated in this population | RMT seems to be effective in improving spirometric measurements, but lack information regarding: functional impact on OoL, daily life participation, and fatigue in less disabled pwMS<br><br>Programs adapted to the level of disability induced by the disease<br><br>Further studies are needed to reliably assess the efficacy of RMTs and establish guidelines for respiratory care in MS |
| <b>Whole-body vibration</b> |  |  |   |   |  |
| Kantele 2015                | This meta-analysis evaluated feasibility and efficacy of long-term whole-body vibration (WBV) training in improving mobility of MS patients                                  | Whole-body vibration (WBV) training<br><br>Vertical<br>1-5 session/w   | 7 RCTs, N=250   | Borderline indication for improved MA: 2–6 min walking endurance (ES = 0.25 (95% CI = -0.06–0.0.55)) favoring WBV training<br><br>No benefits for short-distance (20 m or less) walking speed or balance  | WBV training has potential in improving walking endurance in pwMS with low disability status<br><br>Heterogeneous, quality of studies generally poor<br><br>Evidence for more severely disabled pwMS is lacking, further well-designed, long-term RCTs with adequate sample sizes are needed   |

| <b>EI stimulation</b> |   |   |   |   |   |
|-----------------------|---|---|---|---|---|
| Miller<br>2018        | To review the efficacy of functional electrical stimulation (FES) used for foot drop in people with multiple sclerosis (pwMS) on gait speed in short and long walking performance tests | Functional electrical stimulation (FES)<br><br>12 studies used the 10MWT<br>3 used 25-ft walk test, 2 used 6-m walk test as part of a 3-dimensional gait analysis.<br><br>6-minute walk test<br>5-minute self-selected walk speed<br>4-minute walk test<br>3-minute walk test<br>2-minute walk test | 19<br><br>1 RCT<br>1 RCT crossover<br>8 non-RCTs<br>8 obs,<br>1 case-study<br>N=490<br><br>18-70 y<br><br>Walking impairment<br>Foot drop, weakness | 9: SS increase in walking speed after initial application of FES effects 5%-18.3%.<br>4: no difference with FES<br><br>2 mixed results<br><br><u>MA</u> (11 RCTs):<br>short walk tests, SS initial orthotic effect (tZ2.14,PZ.016), mean increase in gait speed .05m/s, and ongoing orthotic effect (tZ2.81, PZ.003), mean increase of .08m/s.<br><br>(The Effective Public Health Practice Project (EPHPP) tool) | FES used for foot drop has a positive initial and ongoing effect on gait speed in short walking tests<br><br>No evidence of orthotic or therapeutic effects of FES on long walking tests<br><br>No therapeutic effect on gait speed in either short or long walk tests<br><br>Moderate or weak quality                          |
| Sawant<br>2015        | To evaluate the efficacy of Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the management of central pain (CP)  | TENS<br><br>High and low frequency TENS was utilized in separate subgroup in 3 studies and conventional TENS in 1.<br><br>6 wk, 45 minutes<br>2-3 times/day-2-3 times/wk<br>No studies adequately described electrode placement   | 4 studies<br>11 effect sizes were extracted<br><br>N=109 suffering from pain  | Medium sized SS effect of TENS for management of chronic pain in pwMS [Hedges' g=0.35;p=0.009].<br><br>Frequency of TENS or outcome used to measure pain had no effect on results.<br><br>The PEDro scores ranged from 5-7 (10point scale)<br><br>Cohen's interpretation of the effect sizes  | TENS is a safe and effective non-pharmacological alternative in the management of central pain in pw MS.<br>TENS intervention to address central pain is desirable<br>Evidence<br><br>Findings consistent with GRADE2 level<br><br>Use of pharmacological agents should be monitored for changes as required on a regular basis |

| Aquatic therapy |  |   |   |  |  |
|-----------------|--|---|---|--|--|
| Corvillo 2017   | To evaluate the scientific evidence supporting the benefits of aquatic treatment   | Hydrotherapy, aquatic therapy, spa therapy, aquatic exercises<br><br>Individually or collectively, e.g., warm-up, stretches, resistance, coordination, strengthening, relaxation; joint mobility, muscular F-E, balance, postural, functional activity, intermittent gait, and relaxation exercises<br><br>2-3 days/w<br>5-8 wk | 5 RCTs<br>2 quasi-RCT<br>1 semi-experimental,<br>1 blind controlled pilot<br>1 pilot<br><br>N=400<br>61 men<br>349 women<br>19-69 y | Tai Chi improved balance, functional mobility, strength, reduced fatigue<br><u>Aerobic aquatic ex</u> improved: strength, muscular resistance, cardiorespiratory fitness, QoL, depression, fatigue<br><u>Aquatic cycling</u> improved fitness related to QoL, levels of brain-derived neurotropic factor with anti-inflammatory impacts<br><br>1.1.1.2 (Modified Downs and Black Scale)<br>Level of evidence:<br>Very good evidence for improved QoL in 2 studies,<br>Good in 4, fair in 2, and weak in 2.<br>Fair evidence for improved QoL, motor function and gait speed, diminished fatigue<br>Weak for improved strength<br>No differences between Pilates and aquatic training | Aquatic ex/cycling at temperature 27-29 °C improves blood circulation and reduces body temperature in the prolonged training, which represents an important effect, decreases the risk of tendon and muscle injuries<br><br>Beneficial impacts on QoL, disability, pain, depression, and fatigue |
| Hippo therapy   |  |   |   |  |  |
| Bronson 2010    | To systematically examine the evidence for hippotherapy to improve balance in pwMS | Hippo therapy included balance exercises while on the horse.  | 3 studies (1 pilot case-control<br>1 single exp.<br>1 pilot case-series)  | Positive effect on balance in pwMS and has an added benefit of enhancing QOL.  | Data is limited and further research will lead to greater knowledge base and has the potential to increase accessibility for hippo therapy to be used as a rehabilitation modality   |



| Pilates      |   |   |   |  |   |
|--------------|---|---|---|--|---|
| Sanchez-2019 | To conduct a systematic review and a meta-analysis aimed at identifying the characteristics and methodological quality of the investigations that have studied the effects of Pilates in pwMS | Pilates<br>Duration 8–16 w<br>Sessions 15–90 min.<br>1–3 days per w                                   | 14<br>(10 RCTs<br>(4 quasi-)<br>N=440         | Pilates is a feasible therapy for pwMS can lead to improvements on physical function, might be helpful for reducing self-perceived fatigue<br><br>MA<br>Samples usually consisted of pwMS (low to moderate level of disability) therefore findings to individuals with more severe disease is questionable | <u>MA</u> : The potential beneficial effects of Pilates are NS greater than those derived from the performance of other physical therapies in improving functional mobility, cardiorespiratory fitness, fatigue and QOL.<br><br>Further high quality RCTs are needed to consolidate the existing scientific evidence regarding the impact of Pilates on this population |
| Tai Chi      |   |   |   |  |   |
| Taylor 2017  | To evaluate the effects of Tai Chi on physical and psychosocial function among pwMS   | Tai Chi<br>Yang style of Tai Chi<br>Tai Chi style not specified<br><br>Averaged 27 sessions over 11 w | 8<br>(3 RCTs<br>5 quasi-experimental<br>N=193 | Overall participants enrolled had better balance, gait, flexibility, less fatigue and depression, better QOL after the intervention<br>Though mixed results were reported  | Indicate that Tai Chi is likely safe and may provide physical and psychosocial benefits<br><br>Quality mean scores for RCTs 23 (range 19–26)<br>Quality scores for quasi-experimental studies mean score 20 (range 13–26)   |

| Yoga           |  |   |   |  |  |
|----------------|--|---|---|--|--|
| Cramer 2014    | To systematically assess and meta-analyze the available data on efficacy and safety of yoga in pwMS              | Hatha Yoga or Iyengar yoga  | 7 RCTs<br>N=670<br><br>mean EDSS score ≤5.3   | <p><u>MA</u>: Short-term effects compared to UC for fatigue (SMD=20.52; 95% CI=21.02 to 20.02;p=0.04; I2=60%;Chi2=7.43; p=0.06)</p> <p>mood (SMD=20.55; 95%CI=20.96-20.13; p=0.01; I2 = 0%; Chi2=1.25; p = 0.53)</p> <p>Effects on fatigue and mood not robust against bias</p> <p>NS effect for HRQoL, muscle function, or cognitive function</p> <p>Yoga not associated with serious adverse events</p>                          | <p>No short-term or long term effects of yoga compared to exercise</p> <p>No recommendation can be made regarding yoga as a routine intervention</p> <p>Yoga might be considered a treatment option for pwMS who are not adherent to recommended exercise regimens</p> |
| Diet           |  |   |   |  |  |
| Pommerich 2018 | To systematically review the effect of holistic dietary intake and the subjective perception of fatigue in pwMS. | <p>Low fat diets, low fat, starchy plant food diet, modified paleo diets</p> <p>Control: consume their regular diet</p> <p>2: recommended some form of PA in addition</p> <p>3-12 months duration</p> | 4 RCTs<br>(1 single arm pilot<br>1 pilot<br>1 double-blinded<br>1 assessor-blinded) | <p>Results suggest that consuming a starchy plant-based, low fat diet, excluding fish and vegetables oils and limiting fat intake to 10E% (Yadav et al., 2016) or a Modified Paleo diet may improve self-reported fatigue levels</p> <p>Consuming a low-fat diet (&lt;15E%) worsened fatigue</p> <p>2 studies supplying adequate amount of folate and magnesium with the diet reported relevant improvements in fatigue scores</p> | <p>Potential to lower MS-related fatigue, but solid conclusions are not possible based on existing evidence</p> <p>Sparse evidence points towards an effect of adequate magnesium and folate intake and a trend for decreased fatigue</p>                              |

## Education

|                                 |  |   |                               |   |  |
|---------------------------------|--|---|-------------------------------|---|--|
| <p>Wendebo<br/>urg<br/>2017</p> | <p>To<br/>systematicall<br/>y review the<br/>literature to<br/>determine<br/>the effect of<br/>patient<br/>education<br/>programs on<br/>fatigue in<br/>pwMS</p> | <p>Education – fatigue</p> <p>1) with a focus on CBT</p> <p>2) teaching ways of<br/>managing daily fatigue<br/>in reducing patient-<br/>reported fatigue severity</p> <p>Longest FU 1 y</p> | <p>10 studies<br/>N=1,021</p> | <p>MA: positive effects on:<br/>fatigue severity (WMD -0.43; 95% CI<br/>-0.74 to -0.11)<br/>fatigue impact (-0.48; -0.82 to -<br/>0.15), but not for depression<br/>(-0.35 95% CI -0.75 to 0.05;p=0.08)</p> <p>CBT only, for fatigue severity<br/>WMD: -0.60 (95% CI; -1.08 to -0.11)<br/>vs non-CBT approaches (-0.20; 95%<br/>CI; -0.60 to -0.19)</p> <p><u>Individual approach seem to reduce<br/>fatigue more effectively than group-<br/>based approaches</u> (pooled WMD for<br/>fatigue in face-to-face studies: -0.80<br/>(95% CI; -1.13 to -0.47) vs. group-<br/>based -0,17 (95% CI; -0,39 to 0,05)</p> | <p><u>Especially CBT-based<br/>approaches have positive<br/>effect on reducing fatigue.</u></p> <p>However, the clinical<br/>relevance of the treatment<br/>effects i.e. the relevance for<br/>patients' daily functioning<br/>remains unclear and long-<br/>term effects, i.e.<br/>sustainability of effects<br/>beyond 6 months, warrants<br/>further work</p> |
|---------------------------------|--|---|-------------------------------|---|--|

### Vocational rehabilitation

|                |   |                                 |  |   |  |
|----------------|---|---------------------------------|--|---|--|
| Sweetland 2012 | To identify, review and report on all relevant research undertaken in the area of employment for pwMs | Factors related to unemployment | 89 papers                                  | <p><u>Working environment:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficulty accessing work and moving around within the work environment.</li> <li>- Hot rooms aggravating fatigue and weakness</li> <li>- Open plan offices making concentration more difficult</li> <li>- Inaccessible toilets</li> <li>- Lack of information about legal rights and the support available.</li> <li>- Poor support with job retention through work-place accommodations.</li> <li>- Inflexible employment structures.</li> <li>- Lack of employer/colleagues support which may develop into active discrimination.</li> </ul> <p><u>Social factors:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Women with MS are more likely to withdraw from workforce.</li> <li>- Men were more likely to leave their employment</li> </ul> | <p><u>Evidence gives clear indicators as to what the barriers to working with MS are, and what is required for VR service to meet the often complex needs of pwMS</u></p> <p><u>Disease-related factors:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relapse</li> <li>- More disabled</li> <li>- Fatigue, anxiety and depression</li> </ul> <p><u>Personal factors:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- High educational levels protect against unemployment.</li> <li>- Increasing age is associated with increasing unemployment</li> </ul> <p>Further research needed to evaluate efficacy of VR and cost effectiveness</p> |
| Dorstyn 2019   | The association between employment and psychological health in pwMS was examined                      |                                 | 33 cross-sectional studies<br><br>N=22,864 | <p>Employed peers reported: SS greater QOL and mood, cited fewer work and MS-related difficulties</p> <p>Employed peers were more likely to adopt problem-focused coping strategies, considered to be more effective in managing specific stressors</p>   | <p>73% of studies were sufficiently powered to detect a SS effect size</p> <p>Need for:<br/>1) Health care providers to comprehensively assess and manage psychological issues that may help pwMS maintain employment while also recognizing the</p>   |

|  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  | <p>psychological impact that non-employment may have for this group</p> <p>2) Longitudinal research to evaluate whether interventions aimed at management of MS symptoms can help individuals confidently prepare and plan for workplace adjustments or modifications</p> |
|--|--|--|--|--|---|

**Abbreviations:**

ADL=activities of daily living, BCT=behavior change techniques, CBT=Cognitive behavioural therapy, CI=confidence interval, Ex=exercise (therapy), FU=follow-up, HR=health-related, LE=lower-extremity, m=month(s), MD=mean difference, MS=multiple sclerosis, multi=multidisciplinary rehabilitation, NS=no significant, PT=physiotherapy, pt=patient, pwMS=persons with MS, OT=occupational therapy, w=week(s), SS=statistically significant, SMD=standardized mean difference, TENS=Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, UC=usual care, vs=versus, VirtR=Virtual Reality rehabilitation, w=week, WMD=weighted mean difference, y=year(s), 6MWT=six-minute walk test

**Tabel 2: Karakteristika af de inkluderede over kvalitative/blandede systematiske reviews.**

| Author year  | Aim   | Phenomenon of interest                       | Design, studies included, total population             | Synthesis of results  | Recommendations Quality   |
|--|---|--|--|---|---|
| <b>Cognitive and psychological interventions / studies</b> |   |  |  |   |   |
| Hughes 2018  | Summarize recent research on the association between sleep disturbance and cognitive dysfunction in MS. | Sleep disturbance and cognitive dysfunction. | 12 studies (11 cross-sectional 1 longitudinal) N=1,001 | <p>Sleep disturbance may help predict future cognitive decline in MS.</p> <p>Self-reported insomnia (e.g., PSQI, ISI) generally predict self-reported general cognitive dysfunction; associations mediated by depression or fatigue.</p> <p>Self-reported sleep generally poor indicator of objective cognitive dysfunction.</p> <p>In contrast PSG and actigraphy correlated with objective cognitive performance across domains, most notably attention and processing speed.</p> | <p>Interventions aimed treating sleep disturbance may offer promise for improving cognitive dysfunction in MS.</p> <p>Results highlight the need to integrate sleep assessment into routine MS care.</p> <p>Future research would benefit from longitudinal and intervention studies to assess sleep as a modifiable health behavior regarding cognitive dysfunction.</p> |

|               |   |  |  |  |  |
|---------------|---|--|--|--|--|
| Jones<br>2017 | To inform services on how to assist in reducing 'unhealthy' relational patterns due to MS and improve coping. | Via Cognitive Analytical Framework to develop a coherent understanding of the impact of MS on familial and social relationships and the links between reciprocal role patterns in relationships and wellbeing. | A review including 38 studies (5 quantitative and 33 qualitative).<br><br>The individual studies used a variety of interviews. | Five key patterns of relating to oneself to others were identified: Overprotective-Controlled Reciprocal Role; Intrusive-Intruded Reciprocal Role; Ignoring-Neglecting Reciprocal Role; Rejecting-Rejected Reciprocal Role; and Accepting-Supportive Reciprocal Role. A diagrammatic formulation is proposed that interconnects these patterns with wellbeing and suggests potential exits to improve mental health, for example, assisting families to minimize overprotection. | Checklists were used to assess article quality: 28 studies classified as good quality; ten studies classified as medium quality.<br><br><u>Implication for rehabilitation:</u> Interventions using cognitive therapy that involve families and support couples and families to work through unhelpful patterns, to re-find mutuality and to move towards relating in an accepting-supporting way.                    |
| Kar<br>2019   | To examine coping strategies that pwMS use, and to identify factors that influence their coping pattern.      | Coping strategies.   | 38 studies<br><br>N=6,582  | pwMS use emotional and avoidance coping strategies more than other types of coping (e.g. active coping), particularly in the early stages, and more than the in the general population.<br><br>Pattern of coping with MS was associated with individual, clinical and psychological factors including: gender, educational level, clinical course, mood and mental status, attitude, personality traits, and religious beliefs.  | Neuropsychological functions including mood alterations, progression of the disease and disability level can affect coping with MS and should be regularly monitored.<br><br>Particular attention should be paid on individual factors known to impact on coping.<br><br>Programs should focus on developing strategies that enable people to cope more effectively, particularly in the early stage of the disease. |

|                           |   |   |  |   |  |
|---------------------------|---|---|--|---|--|
| Klein<br>2019             | To examine patient perspectives of cognitive rehabilitation for memory, attention, and executive function problems.   | Cognitive rehabilitation: overview of perceptions and experiences on effectiveness regarding delivery of all types of cognitive rehabilitation. A group component was part of all the included studies. | A meta-synthesis, including seven studies with a total of 195 participants. A variety of qualitative methods (focus group- and individual interviews, diaries etc.). | Six analytical themes was identified: Group environment; Reflection and awareness; Knowledge and understanding; Improved strategy use; Positive impact on quality of life; Suggested improvements.<br><br>Cognitive rehabilitation facilitated the participants' reflection and awareness of their cognitive deficits, and was associated with increased knowledge and understanding of their illness. Increased strategy use was associated with improvements in cognitive functioning and greater confidence and perseverance. Participants reported emotional and social improvements, and felt more optimistic. | CASP tool was used to assess quality; overall the studies were of very good quality, meeting most of the criteria.<br><br><u>Implication for rehabilitation:</u><br>Overall, the changes the patients report had a positive impact on their quality of life.                                   |
| <b>Fatigue management</b> |   |   |  |   |  |
| Newland<br>2016           | To provide an integrative review of the current literature on theoretical models used to study fatigue in MS, instruments used to assess fatigue and other factors that impact fatigue during the various phases of MS. | Theoretical models used to study fatigue and instruments used to assess fatigue.  | 22 studies<br><br>N=2,844  | Factors identified influencing fatigue: other symptoms, time of day, and CRDS.<br><br>Several studies found link with neurotransmitter dysfunction, circadian rhythm, and timing of fatigue.<br><br>Perceptions of fatigue or fatigability may arise as either a primary or secondary manifestation of disease.<br><br>3 instruments frequently used: Fatigue Severity Scale (FSS),   | Central fatigue in MS is associated with neurotransmitters disruptions as well as circadian rhythm disorders, but the evidence is not strong.<br><br>Research may consider a longitudinal design with a carefully selected self-report instrument to advance understanding of the underlying . |



|                                  |   |  |   |   |  |
|----------------------------------|---|--|---|---|--|
|                                  |   |  |   | <p>Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) and Neurological Fatigue Index Scale (NFI-MS).</p> <p>Almost all used the FSS, whereas 5 used MFIS and 3 NFI-MS.</p>  |  |
| <b>Physical therapy/Exercise</b> |   |  |   |   |  |
| Christensen 2016                 | To identify factors which influence the intention to exercise and the execution of exercise.                              | Barriers and facilitators influencing exercise/physical activity in order to motivate to engage in exercise. | <p>A qualitative meta-synthesis including 9 studies with a total of 133 participants.</p> <p>Focus group- and individual interview and observation (1 study).</p> | <p>Factors identified as influencing intention to exercise and the execution of exercise were: social support, professional support and outcome expectations.</p> <p>Strong relationships between these themes were detected for the intention to exercise and/or, the execution of exercise.</p> <p>Health professionals influence the part of the process where PwMS enter the exercise setting, as well as the PwMS's intention to exercise.</p> | <p>Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research (COREQ) were used as checklist. Overall, the included studies were of good quality.</p> <p><u>Implication for rehabilitation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Health professionals can influence the intention and the execution of physical exercise when there exists a personal and supportive patient – professional relationship.</li> <li>- Outcome expectations may impact the motivational and volitional phases of physical exercise.</li> </ul> |
| Learmonth 2016                   | To investigate the perceived determinants and consequences of physical activity and exercise based in multiple sclerosis. | Determinants for physical activity (PA) and exercise training.   | A review including 19 studies with a total of 235 individuals with MS.  | The review identifies common barriers and facilitators to participation in physical activities and beneficial consequences and adverse effect in participation in physical activities. Both barriers and facilitators were related to   | McMasters Critical review was used to assess quality; most of the included studies were of high quality while 3 studies were of poor quality owing to ambiguity and poor reporting of methods and  |

|              |   |                                    |   |  |  |
|--------------|---|------------------------------------|---|--|--|
|              |   |                                    | Individual (face-to-face and telephone) and focus group interviews.   | environmental and personal factor.<br>Beneficial consequences of physical activity were mainly improved physical functions and increased social participation while adverse consequences were e.g. increased fatigue.  | results.<br><u>Implication for rehabilitation:</u><br>- Physical activity behavior is subject to a number of modifiable determinants.<br>- Healthcare professionals working to promote physical activity should choose to endorse the positive benefits of participation.<br>- Future physical activity interventions may be improved by incorporating behavioral management strategies. |
| Streber 2016 | To review the current evidence regarding correlates and determinants of PA in pwMS. | Correlates and determinants of PA. | 39 (37 observational studies, 2 RCTs)<br><br>Sample sizes n=11-3, 260 | Consistent correlates of PA were the disability level, walking limitations in particular, PA-related self-efficacy, self-regulation constructs, employment status, and educational level<br><br>1 RCT provided evidence for a causal relation between self-regulation and PA | 59 of 86 investigated variables in observational studies are based on 1 or 2 study findings, most results stem from cross-sectional designs.<br><br>More rigorous research is needed to better understand what affects PA in pwMS.   |

**Vocational rehabilitation**

|               |  |                        |   |   |   |
|---------------|--|------------------------|---|---|---|
| Raggi<br>2016 | To explore which variables are associated to or determinants of work-related difficulties or unemployment in pwMS. | Work-related problems. | 42 papers (30 cross-sectional, 12 pro/retrospective<br><br>N=31,192 | Most of the problems identified: fatigue, cognitive impairment, or walking difficulties, can be positively treated with rehabilitation interventions.<br><br>Work-related difficulties were mostly referred as unemployment, in particular in cross-sectional studies, or as a lower amount of hours worked per week. | <u>Strong evidence</u> of impact over work-related difficulties for i.e. expanded disability status scale, MS duration, patients' age, fatigue, impairments in cognitive functions and walking problems.<br><br><u>Little evidence</u> on the impact of contextual factors except interpersonal difficulties. |
|---------------|--|------------------------|---|---|---|

**Tabel 3: Relevante vejledninger i dansk kontekst om udredning og behandling af MS**

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p><b>Diagnostik<br/>(udredning)</b><br/>(nNBV)</p> | <p>Behandling bør tilbydes, når følgende tre kriterier er opfyldt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anden diagnose er udelukket efter relevante undersøgelser.</li> <li>2) Attakket har haft en sværhedsgrad, der interfererer med daglig livsførelse.</li> <li>3) Krav til disseminering af sted på MR-scanning i henhold til 2010-McDonald kriterierne (65) er opfyldt.</li> </ol> | <p><u>Anamnese:</u> tidsforløb mhp. DIT: symptomudvikling, remission, progression samt symptomfordeling mhp. fokale CNS læsioner (DIS).</p> <p><u>Neurologisk undersøgelse</u> med fokus på: DIS</p> <p><u>MR:</u> cerebrum og medulla totalis</p> <p><u>CSF-us:</u> total protein, albumin ratio, glukose, erythrocytter, leucocytter og differentieltælling, IgG oligoklonale bånd (evt. IgG-index)</p> <p><u>Blodprøver:</u> Hb, leukocytter/differentieltælling, trombocytter, ALAT, ASAT, basisk fosfatase, bilirubin, creatinin, Na, K.</p> <p><u>Ved mistanke om:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NMO eller anti-MOG syndrom: Antistoffer mod AQP-4 og MOG</li> <li>- Systemisk sygdom: ANA, ANCA, SSA/SSB, Cardiolipin og <math>\beta</math>-2-glykoprotein</li> <li>- Sarkoidose: RU af thorax og andre undersøgelser</li> </ul> |
| <p><b>Debutsymptomer</b></p>                        | <p>Subakut asymmetrisk ekstremitetsparese og/eller sensoriske symptomer med CNS distribution (partiel myelit), unilateral opticus neurit, diplopi på basis af INO eller abducens parese (alder &lt;40 år), paræstesier/hypæstesi i ansigt eller trigeminus neuralgi (alder &lt;40 år), cerebellar ataxi eller nystagmus, Lhermitte's tegn, urge /imperiositet ved vandladning.</p>                |  |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p><b>Differentialdiagnoser</b><br/>(nNBV)</p> <p><b>RRMS</b></p> <p><b>PPMS</b></p> | <p>NMO spektrum sygdomme, apopleksi, neurosarkoidose, CNS vaskulit, SUSACs syndrom, CADASIL, CLIPPERS, SLE, Behcet's og Sjögren's sygdom, medullært infarkt, CNS lymfom, HIV, neuroborreliose og andre kroniske infektioner, ADEM</p> <p>HTLV-1, myopati, Durale AV-fistler, B12-vit/kobber mangel, ALS, Leukodystrophy, Krabbes/Alexanders sygdom, Hereditær spastisk paraplegi, spinocerebellar ataxi</p> | <p><b>Røde flag:</b></p> <p>Afasi, recidiverende stereotype symptomer, bi-/unilateral opticus neurit med dårlig restitution, komplet blikparese eller fluktuerende oftalmoplegi, vedvarende kvalme/opkast eller hikke, transversel myelit med bilateral motorisk og sensorisk affektion, encefalopati, subakut progredierende demens, hovedpine eller meningialia, isoleret fatigue eller kraftsløshed, pludselig døvhed/blindhed, pleocytose &gt;50 celler/<math>\mu</math>l eller væsentligt forøget CSV-protein.</p> <p>OBS: IgG oligoklonale bånd (fravær ses kun hos 5-10 %, modsat ses IgG oligoklonale bånd også hos ca. 5 % af raske).</p>             |
| <p><b>Kriterier for RRMS</b></p>   | <p><u>2 kliniske angreb adskilt med min. 1 måneds interval med hhv.:</u></p> <p><u>1 klinisk angreb med hhv.:</u></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- tilsvarende objektive fund ved neurologisk undersøgelse, forenelige med <math>\geq 2</math> læsioner i CNS</li> <li>- hvor ét angreb er understøttet af tilsvarende objektive fund ved neurologisk undersøgelse samt DIS på MR</li> <li>- tilsvarende objektive fund ved neurologisk undersøgelse på 1 læsion i CNS</li> <li>- tidligere, veldefineret med en anden anatomisk lok. bekræftet af sygehistorien</li> <li>- med DIS (objektive fund ved neurologisk undersøgelse på <math>\geq 2</math> læsioner i CNS eller på MR) og DIT (enten et nyt angreb, DIT på MR eller IgG oligoklonale bånd i CSV)</li> </ul> |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p><b>Kriterier for PPMS</b></p>  | <p>Progredierende neurologiske symptomer med tilsvarende objektive fund over et år (retro- eller prospektivt) og med mindst 2 af flg.:</p> | <p>≥ 1 T2 WM læsioner cerebralt i MS typisk region</p> <p>≥ 2 WM læsioner i medulla</p> <p>IgG oligoklonale bånd i CSV</p>  |
| <p><b>Clinical presentations</b><br/>(NICE, Appendix A)</p> <p>Do not routinely suspect MS if a person's main symptoms are fatigue, depression or dizziness unless they have a history or evidence of focal neurological symptoms or signs.</p> | <p>Neurological symptoms or signs</p><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><p>Other factors, symptoms</p>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Loss or reduction of vision in 1 eye with painful eye movements</li> <li>- Double vision</li> <li>- Ascending sensory disturbance and/or weakness</li> <li>- Problems with balance, unsteadiness or clumsiness</li> <li>- Altered sensation travelling down the back and sometimes into the limbs when bending the neck forwards (Lhermitte's symptom).</li> <li>- Often aged under 50</li> <li>- Maybe a history of previous neurological symptoms</li> <li>- Symptoms evolved over more than 24 hours</li> <li>- Symptoms persisting over several days or weeks and then improve.</li> </ul> |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Differential diagnosis</b>                         | Do not diagnose MS on the basis of MRI findings alone. Refer people suspected of having MS to consultant neurologists.   | <u>Before referring a person suspected of having MS to a neurologist</u> , exclude alternative diagnoses by performing blood tests including: <ul style="list-style-type: none"> <li>— full blood count</li> <li>— inflammatory markers e.g., erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein</li> <li>— thyroid, liver and renal function tests</li> <li>— calcium</li> <li>— glucose</li> <li>— thyroid function tests</li> <li>— vitamin B12</li> <li>— HIV serology</li> </ul> |
| <b>Criteria</b><br><br><b>RRMS</b><br><br><b>PPMS</b> | Only consultant neurologists should make the diagnosis of MS based on established up-to-date criteria, e.g., the revised 2010 McDonald criteria*, and after: <ul style="list-style-type: none"> <li>- assessing episodes (consistent with an inflammatory process) excluding alternative diagnoses</li> <li>- establishing that lesions have developed at different times and are in different anatomical locations for diagnosis of RRMS</li> <li>- establishing progressive neurological deterioration &gt;1 year for diagnosis of PPMS</li> </ul> |   |

| <b>Behandling</b><br>(Medicinrådet) | <b>Sygdomsmodificerende</b><br>(atakkforebyggende behandling)   | <b>Medicinsk symptombehandling</b>   |
|-------------------------------------|---|--|
|                                     | Behandling mhp. at bremse sygdommens udvikling.<br>Overvejende pt. med atakvis MS, som tilbydes denne behandling.   | Individuelt hvilke symptomer og følgevirkninger personer med MS oplever.<br>Nogle symptomer og følgevirkninger kan afhjælpes med medicinsk behandling.   |
| <b>Behandling af atak</b>           | Ved behandlingskrævende atak bør der tages stilling til genoptræningsbehov.<br><br>Behandling med lægemidler (eks. jf. nNBV se afsnit om symptomatisk behandling) | Gode muligheder for medicinsk behandling af: spasticitet, smerter, depression, patologisk gråd, blære-, tarm-dysfunktion<br><br>Nogen mulighed for medicinsk behandling af: fatigue, gangbesvær, seksuel dysfunktion<br><br>Ringe eller ingen mulighed for medicinsk behandling af: kognitive problemer, synspåvirkning, talebesvær, svimmelhed, balanceproblemer, styringsbesvær<br><br>- Smerter: antidepressive, antiepileptiske præparater<br>- Træthed: hvile/hvileplan, Modiodal, Amatidin, Acetylsalicyrelsyre<br>- Gangbesvær: Fampyra<br>- Spasticitet: Baklofen; Gabapentin; Sirdalud; Gabapentin; Butulintoxin<br>- Depression: som ved depression generelt<br>- Patologisk gråd: SSRI-præparater<br>- Blæreforstyrrelser: Antikolinergica, Butolintoxin<br>- Tarmforstyrrelser: som ved tarmforstyrrelser generelt<br>- Inkontinens: Immodium<br>- Sexuel dysfunktion: PDE-5-hæmmere |
| <b>Immunologisk behandling</b>      | Alemtuzuma<br>Autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation<br>Cladribin<br>Daclizuma<br>Dimethylfumarat<br>Glatirameracetat                                    |  |



|  |   |   |
|--|---|---|
|  | Fingolimod<br>Interferon<br>Natalizumab<br>Ocrelizumab  |   |
| <b>Symptomatisk behandling smerter (nNBV)</b>    |   |   |
| Trigeminus Neuralgi                              | 1. valg: carbamazepin 400-1200 mg/ oxcarbazepin 600-1800 mg<br>2. valg: tillæg af lamotrigin 100-400 mg/ gabapentin 900-2400 mg<br><br>Phenytoin ved svære akutte tilfælde 300-600 mg<br>Der er ofte behov for høje doser og kombinationsbehandling.  | Ingen evidens for effekt af akupunktur eller andre former for non-farmakologisk behandling. |
| Smerter ved ON                                   | Paracetamol eller NSAID har ofte effekt, og gabapentin kan eventuelt forsøges, ligesom pulsbehandling med methylprednisolon kan have effekt på smerterne.   | Ingen randomiserede undersøgelser ift. smertebehandling ved ON.                             |
| L'hermittes tegn                                 | Er oftest ikke beh.-krævende, men da efastisk transmission som følge af redistribution af natriumkanaler formentlig er af betydning kan behandling med carbamazepin/oxcarbazepin/lamotrigin forsøges. Har dette ikke effekt evt gabapentin/pregabalin |   |
| Smertefulde toniske anfald & paroxysiske smerter | Behandling sædvanligvis med carbamazepin/oxcarbazepin. Ofte er lave doser effektive. Alternativt kan gabapentin, valproat eller lidokain forsøges.  |   |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Kroniske centrale neuropatiske smerter (CP)</p>                                 | <p>Det syntetiske cannabinoid, dronabinol er i et RCT vist at reducere CP ved MS og er godkendt til behandling i DK. Ved behandling i terapeutiske doser er der få bivirkninger og lille risiko for afhængighed.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. valg Tricykliske antidepressiva (TCA) (25-150 mg)</li> <li>2. valg Gabapentin (1200-3600 mg)</li> <li>3. valg SNRI (duloxetin 60-120 mg) eller pregabalin (300-600 mg)</li> <li>4. valg Dronabinol (max. 10-15 mg)</li> </ol> | <p>Kun få RCT-er af CP ved MS er tilgængelige, hvorfor behandlingsvejledning for andre neuropatiske smertetilstande følges for 1.-3. valg præparater (se nNBV 'Behandling af Neuropatiske smerter').</p> <p>Cannabinoider må ikke anvendes til pt med tidligere psykose eller familiært disponerede for skizofreni pga risiko for langtidsbivirkninger, og der er kørselsforbud under behandling med cannabinoider.</p> <p>Tramadol og stærke opioider er ikke dokumenteret som smertelindrende ved CP hos MS patienter. Der er risiko for afhængighed, og stærke opioider bør kun anvendes i kortere perioder og under tæt monitorering af klinikeren. Tramadol bør ikke kombineres med TCA eller SNRI.</p> |
| <p>Spasmerelaterede smerter</p>  | <p>Baklofen, tizanidin og benzodiazepiner. Der er dog kun evidens for effekten af baklofen. Gabapentin kan benyttes hvis spasmolytika er uden effekt.</p>  |  |
| <p>Kroniske rygsmerter/andre muskuloskeletale smerter</p> <p>Hovedpine/migræne</p> | <p>Behandling med paracetamol/NSAID, hvis CP eller spasmerelateret smerte kan udelukkes.</p> <p>Følger almindelige anbefalinger (nNBV 'Hovedpine og ansigtssmerter').</p>  |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Generelt om symptomatisk behandling</b><br>(nNBV) |  |  |
| Symptomatisk behandling, præparater                  | <u>Amantadin</u><br><u>Anticholinergica mod hyperaktiv blærefunktion</u><br><u>Baklofen – peroral</u><br><u>Baklofen – intratekal</u><br><u>Botulinumtoksin</u><br><u>Fampridin</u><br><u>Modafinil</u><br><u>Sativex</u><br><u>Tizanidin</u>  |  |
| Træthed (Fatigue)                                    | Hyppigt tidligt, 60-80 % (op til 95 %) af alle MS-patienter lider på et eller andet tidspunkt af træthed, nogle gennem hele sygdomsforløbet. Årsagerne til primær træthed kendes ikke specifikt, men menes at kunne skyldes svingende niveauer af cirkulerende cytokiner, læsioner specifikke steder i CNS, øget energiforbrug ved fx gang m.m. Sekundær træthed kan skyldes dårlig nattesøvn pga spasmer, smerter, blæreforstyrrelser, angst, depression, søvnhygiejne. | Er der tale om primær træthed kan medicinsk behandling med <u>Modafinil</u> eller <u>Amantadin</u> forsøges. Erfaringsmæssigt vil patienter med udtræthed, specielt mental udtræthed have bedst effekt.<br><br>Evt. årsager til sekundær træthed bør kortlægges og saneres.<br><br><b>Opfølgning:</b><br>Efter instituering af medicinsk behandling af primær træthed eller sanering af årsager til sekundær træthed bør patienten ses efter 1-3 måneder.<br><br>Træthed ved MS kan føre til nedsat arbejdsevne, nedsat livskvalitet, depression og kognitive forstyrrelser. |

|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| <p>Blæredysfunktion</p> | <p>Hyppigt tidligt i forløbet, og hos over 75 % (muligvis over 90 %) får det i mere fremskreden sygdomsstadie.</p> <p>Læsioner i CNS over det sacrale miktionscenter giver hyperaktive blæresymptomer og læsioner i conus medullaris medfører detrusor-arefleksi og hypoton blære. Nogle pt. har en kombination visende sig ved detrusor-sphincter-dyssynergi.</p> <p>Pt. med hyperaktiv blære er generet af urge, urge-inkontinens, pollakisuri, nykturi. Pt. med hypoton blære oplever igangsætningsbesvær, ufuldstændig blæretømning og har tilbøjelighed til urinvejsinfektioner.</p> | <p>Dæmpes farmakologisk med <u>anticholinergica</u> eller <u>Mirabegron</u>. Patienter med udtalte hyperaktive blæresymptomer, som ikke responderer tilstrækkeligt på peroral behandling, kan anbefales henvist til urologisk afdeling mhp. intravesikal Botox-behandling.</p> <p>Patienter, der særligt er plaget af nykturi, kan alternativt behandles med desmopressin.</p> <p>Patienter med igangsætningsbesvær og ufuldstændig blæretømning kan forsøges behandlet med adrenerg <math>\alpha</math>-receptorblokkerende præparater, om end virkningen oftest er begrænset. Blæretømning med kateter (RIK, SIK, KAD eller suprapubisk kateter) er nødvendig hos en del patienter.</p> <p><b>Udredning:</b><br/>Udredningsmæssigt kommer man langt med en almindelig vandladningsanamnese, væske-vandladningsskema, U-stix (evt. U-dyrkning) og UL mhp. residualurin. Ved behov for yderligere udredning anbefales henvisning til urodynamisk undersøgelse på urologisk afdeling.</p> <p><b>Opfølgning:</b><br/>Nogle uger efter påbegyndt behandling med anticholinergica eller mirabegron bør blæretømningen kontrolleres med UL.</p> |
| <p>Spasticitet</p>      | <p>75 % oplever spasticitet i deres sygdomsforløb. Hos omkring halvdelen er der tale om moderat-svær spasticitet.</p> <p>Ofte identificeres spasticitetsudløsende eller forværende faktorer i form af nociceptive, viscerale eller somatiske stimuli (fx smerter, decubitus, feber, urinvejsinfektion eller anden</p>   | <p>Behandling skal iværksættes, når spasticiteten er et problem for pt. De primære behandlingsmål kan være reduktion af smerter og ubehag forbundet med spasticiteten, bedring af gangfunktionen og mobiliteten, ADL- og plejerelaterede mål, forebyggelse af komplikationer. En del patienter behandles tilstrækkeligt non-farmakologisk (fysioterapi og træning).</p> <p>Grundprincipper for farmakologisk symptombehandling generelt bør følges ved spasmolytisk behandling: "Start low – go slow". Et præparat bør ikke afskrives som ineffektiv, før den højeste tolererede dosis af nået. En uønsket følge af al spasmolytisk behandling kan være øget muskelsvaghed</p>   |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | <p>infektion, obstipation, urinretention, uhensigtsmæssig lejring/siddestilling).</p> <p>Graden og udbredelsen kan være meget varierende – fra blot et neurologisk tegn uden klinisk betydning hos nogle pt. til invaliderende sygdomsmanifestation hos andre.</p> <p>Spasticiteten kan medføre ubehag, smerter, reduceret mobilitet og motorisk funktion, forstyrret nattesøvn, dårlig sidde- og liggestilling, tryksår, fejlstillinger og kontrakturer, påvirket ADL-funktioner og problemer ved pleje.</p> | <p>(demaskering af underliggende parese).</p> <p>Spasmolytisk behandling kan inddeles i tre grupper: Orale spasmolytika, fokal behandling med botulinum toxin samt intrathekal infusionsbehandling med baklofen (Baklofenpumpe). Alle behandlingerne kan kombineres, se figur</p> <p><b>Benzodiazepin instruks</b><br/> Virkning på GABA-A-receptorer. Har oftest god spasmolytisk effekt, men anvendes kun begrænset grundet bivirkninger. Kan være et rationelt valg mod natlig spasticitet, som er vanskelig at behandle med andre præparater.</p> |
|--|---|---|

|  |  |  |
|--|--|--|
| Gangforstyrrelser  | <p>67%, tæt forbundet med de progressive faser af MS. Der kan være flere årsager: nedsat kraft, spasticitet, føleforstyrrelser, smerter, koordinationsproblemer.</p> <p>Kan føre til nedsat arbejdsevne og nedsat livskvalitet grundet nedsat evne til at udføre dagligdags opgaver eller på grund af nedsat social deltagelse, afhængighed af hjælpemidler osv.</p> <p>Gangforstyrrelser øger risikoen for fald. Derudover kan gangforstyrrelser gøre det svært at nå på toilettet ved urgeuri og også krydse et fodgængerfelt.</p> | <p>Smerter og spasticitet bør behandles optimalt. I EDSS intervallet 4-7 kan <u>Fampridin</u> forsøges som direkte behandling af gangforstyrrelserne.</p> <p>Fysioterapeutisk træning har en gavnlig effekt på gangforstyrrelser. Dog vil massage og udstrækning udelukkende have en temporær og ikke langvarig effekt. Den mest virksomme fysioterapeutiske intervention ift. gangforstyrrelser er superviseret styrketræning til benene to-tre gange ugentligt.</p> <p><b>Opfølgning:</b><br/>Se instruks for <u>Fampridin</u></p> |
| <b>NICE recommendation on pharmacological management or symptoms</b>     | <p>Amantadine<br/>Fampridine<br/>Sativex<br/>Botulinum toxin</p>   | <p>Amantadine: New evidence indicates amantadine may not be an effective treatment of fatigue<br/>Fampridine: is not a cost-effective treatment for lack of mobility<br/>Sativex:: New cost-effectiveness evidence indicates it may be cost effective.<br/>Botulinum toxin: evidence in treating spasticity; (not currently recommended, but is within scope).</p>   |
| <b>NICE recommendation on non-pharmacological management of symptoms</b> | <p><u>Fatigue</u><br/>Mindfulness-based training, Cognitive Behavioural Therapy or fatigue management are considered for treating MS-related fatigue. New evidence indicates that these interventions are effective in reducing fatigue in people with</p>   | <p><u>Balance</u><br/>New evidence was identified which indicates that falls management, balance rehabilitation and aquatic exercises can lead to improvements in balance.</p> <p><u>Mobility</u><br/>New evidence was identified on mobility rehabilitation programmes for people with MS that addresses research recommendation 2.3 on determining the optimal frequency, intensity and form of rehabilitation for mobility</p>  |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p>MS</p> <p><u>Memory</u><br/>New evidence which indicates that rehabilitation programmes can lead to improvements in memory.</p>  | <p><u>Pain</u><br/>Small body of evidence which indicates that transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is effective in relieving pain</p>   |
| <p><b>NICE recommendation on rehabilitation</b></p> <p><b>Coordination of care</b></p> <p><b>Stakeholders</b></p> | <p>A more integrated, patient-centred rehabilitation approach addressing multiple aspects of care should be considered.</p> <p>Care for pw MS using a coordinated multidisciplinary approach.</p> <p>Involve professionals who can best meet the needs of the person with MS and who have expertise in managing MS including:</p> <p>Consultant neurologists, MS nurses, physiotherapists and occupational therapists, speech and language therapists, psychologists, dietitians, social care and continence specialists GPs.</p> | <p><u>Continued relapses:</u><br/>New evidence indicates that there is no difference in the clinical effectiveness of intravenous methylprednisolone when compared with oral methylprednisolone in the treatment of a relapse in people with MS; however as no costeffectiveness studies were identified, the research recommendation is unlikely to be fully addressed in the update.</p> <p><u>Vitamin D:</u> new evidence indicates that vitamin D supplementation provides no significant benefit in slowing the progression of disability in MS. This supports the content of recommendation 1.8.1 to not offer vitamin D solely for the purpose of treating MS.</p> <p>Offer the pwMS an appropriate single point of contact to coordinate care and help them access services.</p> |

|                        |  |   |
|------------------------|--|---|
| <b>Referencer</b>      | nNBV<br>Medicinrådet<br>NICE   | <i>nNBV senest revideret: 8.3 2017; Zsolt Mezei, Kristina Bacher Svendsen * Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology 69: 292–302.</i>                     |
| <b>Henvisning/link</b> | Doser, regimer, bivirkninger, formuleringer:<br><a href="https://www.regioner.dk/media/1900/beh-inklusive-lmr-ms-jan-2016.pdf">https://www.regioner.dk/media/1900/beh-inklusive-lmr-ms-jan-2016.pdf</a><br><br><a href="https://neuro.dk/wordpress/nnbv/praeparater-ved-symptomatisk-ms-behandling/">https://neuro.dk/wordpress/nnbv/praeparater-ved-symptomatisk-ms-behandling/</a> | <a href="https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/diagnose-og-behandling/medicinsk-behandling/symptomer-kan-ofte-behandles-medicinsk">https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/diagnose-og-behandling/medicinsk-behandling/symptomer-kan-ofte-behandles-medicinsk</a> |

Forkortelser: PPMS= primary progressive MS; RRMS=relapsing-remitting MS; pt.=patient, pwMS= people with MS.

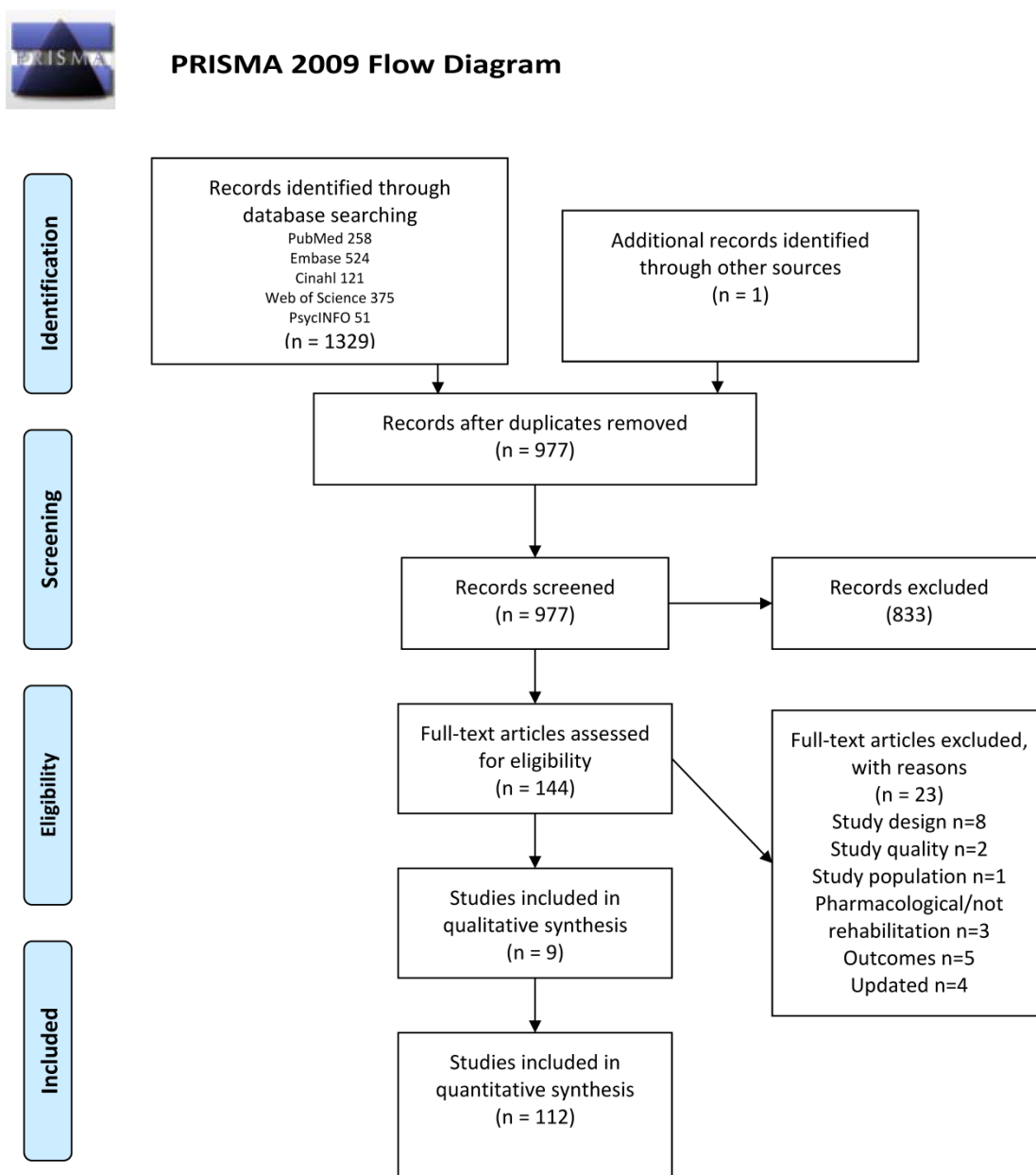


## Indikatoroversigt – Sclerosebehandlingsregistret

| Nr. | Indikatorområde  | Indikator  | Indikatortype | Standard     |
|-----|--|--|---------------|--------------|
| 1a  | Behandlingsstart for nydiagnosticerede patienter med attackvis forløb (RRMS) | Andel af nydiagnosticerede patienter, der starter behandling i løbet 6 måneder.                                    | Proces        | Ikke fastsat |
| 1b  | Behandlingsstart for nydiagnosticerede patienter med attackvis forløb (RRMS) | Andel af nydiagnosticerede patienter, der starter behandling i løbet af det første år.                             | Proces        | Ikke fastsat |
| 2   | EDSS scoring ved behandlingsstart  | Andel af patienter, der starter immunmodulerende behandling, der har EDSS scoring 6 måneder efter behandlingsstart | Proces        | Ikke fastsat |
| 3   | Årlig EDSS scoring   | Andel af patienter i immunmodulerende behandling, der har en årlig EDSS scoring                                    | Proces        | ≥ 90%        |
| 4   | MR-scanning ved behandlingsstart   | Andel af patienter, der starter andetvalgsbehandling, der har MR-scanning ved behandlingsstart.                    | Proces        | ≥ 85%        |
| 5   | Årlig MR-scanning  | Andel af patienter i andetvalgsbehandling, der har en årlig MR-scanning  | Proces        | ≥ 90%        |
| 6a  | JCV-antistof bestemmelse ved behandlingsstart                                | Andel af patienter i behandling med Tysabri, der er testet før behandlingsstart                                    | Proces        | > 90%        |
| 6b  | JCV-antistofbestemmelse  | Andel af patienter i behandling med Tysabri, der mindst en årlig kontrol af anti-JCV antistoffer                   | Proces        | ≥ 85%        |

Gældende fra d. 1. oktober 2018

**Figur 1. Resultater af systematisk litteratursøgning**



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

