

Behandling av fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose.
En litteraturstudie om trening og farmakologisk behandling av
MS fatigue.

Treatment of fatigue in patients with Multiple Sclerosis.
A literature study of physical activity and pharmacological
treatment of MS fatigue

Kullnummer: FT-18

Kandidatnummer: 10001

Bacheloroppgave i Fysioterapi

Januar 2021

Norges teknisk- naturvitenskapelige universitet

Fakultet for medisin og helsevitenskap

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap



Norwegian University of
Science and Technology

SAMMENDRAG

Problemstilling:

1. *Kan trening redusere fatigue hos pasienter med Multiple Sklerose?*
2. *Hva rapporterer best effekt av utholdenhetstrening og Amantadine i behandlingen av MS fatigue?*

Tittel: Behandling av fatigue hos pasienter med Multipel Sklerose. En litteraturstudie om trening og farmakologisk behandling av MS-fatigue.

Hensikt: Temaet for denne bacheloroppgaven har sitt utspring i fatigue blant beboere med MS pasienter og hjerneslag på ett helsehus i Norge. Ingen av pasientene ble tilbudt behandling for deres fatigue, da det ikke var kjente behandlingsalternativer blant helsepersonell og pasienter for å redusere symptomet. Hensikten med denne litteraturstudien er å belyse hva ny forskning sier om trening og Amantadine som behandlingsalternativer for MS fatigue.

Metode: Problemstillingene ble utformet ved hjelp av et PICO-skjema. Hovedsøkene ble utført i Cochrane Review og PubMed. Dette resulterte i totalt 7 inkluderte systematiske oversikter, oversiktsartikler og meta-analyser.

Resultat: Det er konsensus i litteraturen om at trening kan redusere fatigue hos pasienter med Multipel Sklerose (MS). Artiklene som studerer utholdenhetstrening/aerob trening rapporterer generelt moderat til høy behandlingseffekt. Artiklene som studerer Amantadine viser generelt liten til ingen effekt i behandlingen av MS fatigue.

Research shows that MS patients can with safety exercise, without any increased danger for new relapses or exacerbated fatigue

Konklusjon: forskning viser at MS pasientene kan trene med sikkerhet, uten økt fare for nye relapser eller økt fatigue. Det anbefales at pasienter med Multipel Sklerose er i fysisk aktivitet for å redusere deres fatigue. På grunn av heterogenitet i de inkluderte studiene kan det ikke trekkes én konklusjon om anbefalt type treningsintervensjon. Amantadine viser lavest rapportert effekt sammenlignet med treningsstudier i denne litteraturstudien.

ABSTRACT

Research Questions:

1. *Can exercise reduce the symptom of fatigue in patients with multiple sclerosis?*
2. *What is reported to be the best effect of endurance training and Amantadine in the treatment of MS fatigue?*

Title: Treatment of fatigue in patients with Multiple Sclerosis. A literature study of physical activity and pharmacological treatment of MS fatigue

Purpose: The theme for this bachelor thesis evolved based on fatigue amongst MS patients in a healthcare center in Norway. None of the MS patients was offered treatment of their fatigue, because there were no known treatment options available amongst health personnel and patients to reduce the symptom. The purpose behind this literature study is to illuminate what new research reveals about physical activity and Amantadine as treatment options for MS fatigue.

Method: The RQs was developed with the help of the PICO-scheme. Literature searches were conducted in Cochrane Review and PubMed. This resulted in the total of 7 systematically overviews, review-articles and meta-analyses.

Results: There is a consensus in the included articles that physical activity can reduce fatigue in patients with multiple *sclerosis* (MS). The articles that studies endurance/ aerobic training reports on generally moderate to high treatment effects. The articles that studied Amantadine shows little to none effect in the treatment of MS fatigue.

Conclusion: Research shows that MS patients can with safety exercise, without any increased danger for new relapses or exacerbated fatigue. It is recommended that patients with multiple sclerosis should be in physical activity to reduce their fatigue. Due to the reported heterogeneity in the included studies, it is not possible to draw one simple conclusion about what type of exercise intervention that can be recommended. Amantadine shows the lowest reported effects compared to the reported training-studies in the literature study conducted in this project.

Innholdsfortegnelse

1.0 Innledning	6
1.1 Bakgrunn for valg av tema.....	6
1.2 Fysiologi og epidemiologi ved Multiple Sklerose.....	6
1.3 Fatigue.....	8
1.4 Kartlegging av fatigue.....	8
1.5 Ikke-farmakologisk behandling av fatigue.....	9
1.6 Farmakologisk behandling av fatigue.....	11
1.7 Hensikten og formålet med oppgaven.....	13
2.0 Metode	13
2.1 Søkeprosess.....	13
2.1.1 PICO-Skjema.....	14
2.1.2 Søkeprosess.....	14
2.2 Valg av studier.....	15
2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	15
3.0 Resultat	16
3.1 Inkluderte studier.....	16
3.2 Resultat opp mot problemstilling.....	19
3.2.1 Trening og fatigue.....	19
3.2.2 Utholdenhetstrening og fatigue.....	19
3.2.3 Amantadine og fatigue.....	20
4.0 Diskusjon	20
4.1 Resultatdiskusjon.....	20
4.1.1 Kan trening redusere fatigue hos pasienter med Multipel Sklerose?.....	21
4.1.2 Hva rapporterer best effekt av utholdenhetstrening og Amantadine i behandlingen av MS fatigue?.....	23
4.2 Metoderefleksjon.....	26
4.3 Metodekritikk.....	26
4.4 Betydningen for fysioterapi?.....	28
5.0 Konklusjon	28
6.0 Referanseliste	31
Vedlegg 1 PICO-skjema.....	35
Vedlegg 2 Søkehistorikk.....	36

Vedlegg 3 | Litteratormatrise 47

1.0 Innledning

Denne litteraturstudien følger IMRaD -struktur. Innledningsvis vil jeg presentere nødvendig informasjon og teori som er relevant for oppgaven, samt oppbyggingen til problemstillingene. Videre vil metodedelen beskrive søkeprosessen og hvordan jeg har kommet frem til resultatene. Relevante resultater for å besvare problemstillingene blir vist under resultater. Diskusjonsdelen er todelt. Først blir resultatene drøftet mot problemstillingen, i neste del blir metoderefleksjon og relevans for fysioterapifaget diskutert. Til slutt trekkes en konklusjon basert på resultater og diskusjonen.

1.1 Bakgrunn for valg av tema

Dette er en avsluttende bacheloroppgave på fysioterapiutdanningen ved NTNU i Trondheim. Temaet er behandling av fatigue ved Multippel Sklerose (MS).

Min interesse for fatigue oppsto da jeg var i praksis på helsehus. Der opplevde flere av pasientene fatigue i varierende grad, særlig blant pasientene med MS og hjerneslag. Jeg ble fortalt at mine pasienter ikke brukte noen form for behandling for å redusere deres fatigue. Verken pasienter eller helsepersonell visste om det eksisterte behandlingsalternativer for å redusere symptomet. Fatigue var i tillegg noe pasientene sjeldent pratet høyt om ettersom det var et «usynlig» symptom med stigmatisering tilknyttet. Pasientene ble ofte sett på som tiltaksløse. Enkelte pasienter hadde fått beskjed om å *begynne og trene*. Dette virket ulogisk og håpløst for pasientene som allerede var «utmattet». Hva ligger det så i å trene? Og hvilke treningsintervensjoner skal man anbefale? Min bachelorveileder bekreftet at det mangler konsensus om behandling av fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose. Jeg ser på bacheloroppgaven som en mulighet for å belyse temaet på nytt.

1.2 Fysiologi og epidemiologi ved Multiple Sklerose

Multippel sklerose er en kronisk inflammasjon i sentralnervesystemet. Betennelsen gir flekkvise forandringer, og i betennelsesflekkene ødelegges de isolerende myelin-skjedene rundt nervefibrene (Jacobsen, Kjeldsen, Ingvaldsen, Buanes, & Røise, 2017, pp. 487-488). Myelinet

beskytter og isolerer nervefibrene elektrisk, og bidrar til å øke overføringshastigheten i nerven. Ved skade og ødeleggelse av myelinet påvirker det nervebanenes evne til å lede nerveimpulser, og utfallet kan bli en rekke symptomer og neurologiske utfall (Jacobsen et al., 2017, p. 488). De neurologiske utfallene er uforutsigbare. Noen lever nærmest symptomfrie, hos andre kan sykdommen gi alvorlig funksjonssvikt (Helsenorge, 2020). Kognitiv svekkelse, muskelsvakhet, spastisitet og fatigue er blant de hyppigste rapporterte symptomene (Heine, van de Port, Rietberg, van Wegen, & Kwakkel, 2015). Ifølge Khan mfl. finnes det finnes forskjellige typer MS:

- Relapsing-Remitting MS (rrMS) er karakterisert med eksaserbasjoner og remisjoner. Attakkene følges med full eller tilnærmet full tilheling, og pasienten har det relativt bra til neste attakk/eksaserbasjoner. Ca. 80% av MS-pasientene har rrMS.
- Sekundær progressiv MS (spMS). Over tid kan personer med RRMS gå over til en sekundær progressiv MS form, hvor sykdommen progredierer mellom attakkene.
- Primær progressiv MS (ppMS). En mindre gruppe mennesker har ikke like akutte angrep, men sykdommen progredierer fra sykdomsstart. Denne typen MS responderer dårligere på immunterapi, har likere kjønnsfordeling og senere debutalder. Ca. 15% av MS pasientene har ppMS.
- Progressiv relapsing MS (prMS). Disse pasientene forverres gradvis fra sykdomsstart, og symptomene forverres mellom attakkene. Ca. 5% av MS pasientene har prMS.

(Khan, Turner-Stokes, Ng, Kilpatrick, & Amatya, 2007, p. 3)

I dag er det registrert over 12.000 personer med MS i Norge. Forekomsten er over dobbelt så høy hos kvinner enn som hos menn (MS-forbundet, 2018). På verdensbasis per 2020 har over 2.8 millioner mennesker MS, det vil si ca. 1 av 3000 mennesker. Til sammenligning var 2.3 millioner mennesker registrert med MS i 2013 (Multiple Sclerosis International Federation, 2020). Antall personer registrert med MS har dermed økt med ca. 500.000 de siste 7 årene. Denne utviklingen viser at det er behov for kunnskaper om Multippel Sklerose, utfordringer personene kan oppleve i forbindelse med sykdommen samt behandlingsalternativer for dette.

1.3 Fatigue

En måte å definere fatigue på er «*en bevisst redusert fysisk kapasitet, og/eller mental aktivitet på grunn av ubalanse i tilgjengeligheten, utnyttelsen eller restaurering av ressurser som er nødvendige for å utføre aktiviteter*» (World Health Organization, 2008, p. 50). Vanlige symptomer ved tilstanden er blant annet nedstemthet, konsentrasjonsvansker, tretthet, utmattelse, kraftløshet og energiløshet (Helsenorge, 2019). Fatigue er et relativt vanlig symptom ved sykdommer som MS, kreft, Parkinson og cerebrovaskulære tilstander, men er også tilstede hos mennesker uten somatiske tilstander etablert (Zwarts, Bleijenberg, & van Engelen, 2008)

Ca. 80% av MS pasientene opplever fatigue i mer eller mindre grad, og symptomet har en tendens til å alvorlig svekke 1/3 av pasientene (Zwarts et al., 2008). Ca. 50-60% beskriver fatigue som det verste symptomet ved MS (Zifko, 2004, p. 1295), og fatigue er en av hovedårsakene til at MS pasientene ikke er i arbeid. (Brañas, Jordan, Fry-Smith, Burls, & Hyde, 2000, p. 3). Fatigue har i tillegg vist å redusere QoL (livskvaliteten), evnen til å utføre nødvendige ADL-oppgaver, og enhver aktivitet som krever fysisk anstrengelse (Pucci et al., 2007). Forekomsten og konsekvensene av MS fatigue er høy, allikevel kan temaet ofte bli neglisjert. Fatigue er et «skjult» symptom som forringer livskvaliteten til mange.

1.4 Kartlegging av fatigue

De vanligste kartleggingsverktøyene for fatigue er Fatigue Severity Scale (FSS) og Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). FSS består av 9 spørsmål om fysiske, sosiale og kognitive effekter av fatigue. Pasienten svarer på sin subjektive opplevelse av fatigue ved å rangere spørsmålene fra 1-7, hvor en høyere score indikerer større grad av påvirkning (Diakonhjemmet sykehus, 2019). FSS-skjemaet anses som et reliabelt og valid måleinstrument for MS fatigue (Rosti-Otajärvi, Hämmäläinen, Wiksten, Hakkarainen, & Ruutiainen, 2017). Andre kartleggingsalternativer er for eksempel Fatigue Impact Scale (FIS), VAS-skala og Multidimensional Fatigue inventory (MFI).

Kartlegging av fatigue er nødvendig for å få en systematisk oversikt over pasientens situasjon, slik at intervensjonen kan tilpasses den individuelle. Det er pasienten selv som kan formidle sin situasjon. I starten kan man få et inntrykk av hvilke utfordringer pasienten har, og hvilken type intervensjoner pasienten kan ha behov for. Etter en periode kan man kartlegge fatiguen på nytt

og få en indikasjon på om behandlingsintervensjonene fungerer. Ved behov kan man foreta nødvendige justeringer i behandlingen. En måte å kategorisere behandlingsintervensjonene på er for eksempel ved ikke-farmakologisk behandling av MS fatigue eller ved farmakologisk behandling av MS fatigue.

1.5 Ikke-farmakologisk behandling av fatigue

Ikke-farmakologisk behandling av MS fatigue innebærer de behandlingsalternativer som *ikke* bruker medikamentell behandling. Det finnes i dag ikke retningslinjer eller konkrete anbefalinger i Norge på hva denne behandlingen burde være. Ikke-farmakologisk behandling varierer fra land og kultur, særlig innen komplementær medisin. En måte å kategorisere på er illustrert i **tabell 1** (Hulme et al., 2018)

Definisjoner: *trening* kan defineres som all fysisk og psykisk virksomhet som bedrer eller vedlikeholder en utøvers prestasjonsevne (Bryhn, 2020). Man kan for eksempel trene på å spille gitar eller bli sterkere med styrketrening. Ved å bruke begrepet «exercise» refererer denne

Tabell 1 Kategorier og eksempler på ikke-farmakologisk behandling av fatigue	
Kategorier ikke-farmakologiske alternativer:	Eksempler på type behandling
1. Treningsterapi	Utholdenhetstrening, styrketrening, bassengtrenoing, aerob trening og balansetrening (Hulme et al., 2018, pp. 10-11)
2. Psykologisk terapi/atferdsterapi	Kognitiv atferdsterapi, pedagogisk terapi, mestringsstrategier, mindfulness, energiøkonomisering (Hulme et al., 2018, p. 8)
3. Komplementær medisin	Akupunktur, urte medisin, dietter, fototerapi, kranial elektrostimulering, massasje, fototerapi (Hulme et al., 2018, p. 8)

litteraturstudien til **fysisk aktivitet** ved bruk av Folkehelseinstituttets definisjon: «*all kroppslig bevegelse som er initiert av skjelettmuskulatur, og som resulterer i en vesentlig økning i energiforbruket utover hvilenivå*» (Stoltenberg, Grøholt, Hanes, & Reneflot, 2015, p. 224).

Videre kan fysisk aktivitet deles i flere kategorier og treningsformer. For å begrense oppgaven forholder jeg meg til kategoriene: styrketrening/motstandstrening, utholdenhetstrening/aerob trening og kombinert trening.

Styrke er et generelt begrep som kan defineres som den maksimale kraften som kan ytes gjennom et muskel-sene kompleks (Østerås & Stensdotter, 2011, p. 19). Hovedmålet med *styrketrening/motstandstrening* er å øke muskelstyrken/kraften, og kan bestå av for eksempel egenvektstrening, manualer eller apparater (Moss-Morris et al., 2019). *Aerob aktivitet*, også kalt utholdenhetstrening (Moss-Morris et al., 2019, p. 9), er en organismes evne til å arbeide med relativt høy intensitet over lengre tid (Østerås & Stensdotter, 2011, p. 73). En teori er at ved å øke den kardio-respiratoriske utholdenheten, øker frigjøringen av tilgjengelige energilagre, som igjen kan redusere fatigue (Heine et al., 2015). Typiske aktiviteter er gåturer, løping, sykling og svømming (Moss-Morris et al., 2019). Ved *anaerob utholdenhet* innebærer det at personen må arbeide med høy eller svært høy intensitet over forholdsvis lang tid (Østerås & Stensdotter, 2011, p. 69). Vanlige aktiviteter er for eksempel intervalltrening på høy intensitet. I helseforebyggende eller behandlende arbeid stilles det sjeldent krav til anaerobt arbeid, og derfor er det primært aerob utholdenhetstrening det er fokus på i denne litteraturstudien. *Kombinert trening* ser på elementer fra flere forskjellige treningsformer, ofte kombinerte elementer fra utholdenhetstrening og styrketrening (Moss-Morris et al., 2019)

Tidligere forskning: det er relativt vanlig for MS pasienter å oppleve nevrologiske symptomer når de trener (Petajan & White, 1999). Før i tiden ble derfor pasientene anbefalt å ikke trene for å unngå ubehagelige symptomer og økt fatigue (Petajan & White, 1999; World Health Organization, 2008) Noe av den tidligste forskningen på temaet omhandler trening med høy intensitet VS trening på lav intensitet. Treningen med høy intensitet, eller som økte kroppstemperaturen, ble MS pasientene anbefalt å unngå for å redusere fare for symptomforverring eller økt fatigue (Brañas et al., 2000; Petajan & White, 1999).

Senere kom andre studier som rapporterte at trening med høyere intensitet ikke nødvendigvis forverret de ubehagelige symptomene eller økte MS fatigue (Motl & Pilutti, 2012). Det ble også rapportert at trening kunne bidra med bedre livskvalitet (QoL, Quality of Life), økt selvstendighet knyttet til ADL og arbeidsrelaterte oppgaver, samt bedre selvfølelse. (Halabchi, Alizadeh, Sahraian, & Abolhasani, 2017; Motl & Pilutti, 2012)

En teori er at redusert fysisk kapasitet, muskelsvakhet, utholdenhet og nevrologiske problemer kan påvirke i hvor stor grad pasientene opplever fatigue (Razazian et al., 2020). Trening kan

derfor være en hensiktsmessig behandlingsintervensjon for å motvirke ytterligere funksjonsfall. I tillegg burde trening bli presentert som en varig livsstilsendring, tilpasset den individuelle treningsglede (Miller & Soundy, 2017). Treningsformer som i dag blir brukt i behandlingen av MS fatigue innebærer blant annet lav til moderat intensitets- styrketreninger/motstandstreninger, økt aerob kapasitet og ambulerende aktiviteter knyttet til gangfunksjon (Motl & Pilutti, 2012).

Per dags dato mangler det fortsatt konkrete anbefalinger og retningslinjer for hvilken trening som burde anbefales for å redusere MS fatigue. Tidligere studier har rapportert heterogenitet, og det har derfor vært vanskelig å komme med en anbefaling rundt trening som behandling av MS fatigue. Forskningen på området oppdateres stadig, og gjennom historien har det vært ulike anbefalinger. Det er nødvendig med oppdatert litteratur på hva forskning sier om trening som målrettet intervensjon for å behandle fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose. I tillegg ønsker jeg å se på hva som har best rapportert effekt av utholdenhetstrening sammenlignet med en av de vanligste farmakologiske behandlingalternativene for MS fatigue.

1.6 Farmakologisk behandling av fatigue

Internasjonalt blir medikamenter med Amantadine brukt til behandling av fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose (Asano & Finlayson, 2014; Yang, Wang, Deng, & Yu, 2017). Det vanligste medikamentet med Amantadine heter Symmetri, og blir hovedsakelig brukt til behandling av influensa A og symptomer som bradykinesi, rigiditet og tremor ved Parkinson (Qureshi, 2020), se **tabell 2**. Mekanismene for hvordan Amantadine fungerer på MS fatigue er fortsatt uklare. En teori er at Amantadine har en immunologisk mediert virkning (Taus et al., 2003), en annen teori foreslår en amfetaminlignende funksjon (Rosenberg & Appenzeller, 1988). En brukerdose med Amantadine er ca. 200 mg/dag, 2x100 mg/dag (Brañas et al., 2000, p. 11).

Det finnes i dag ikke norske retningslinjer for den farmakologiske behandlingen, og medikamenter med Amantadine har ikke markedsføringstillatelse i Norge. Det innebærer at medikamentenes sikkerhet, kvalitet og effekt ikke er vurdert av det norske legemiddelverket (Felleskatalogen, 2020a). Medikamenter med metylfenidat og modafinil brukes hovedsakelig for ADHD og narkolepsi, ikke for multippel sklerose (**tabell 2**). Men det er i stor grad disse farmakologiske alternativene pasientene blir tilbudt. Når et preparat som Amantadine ikke er godkjent i Norge, må pasientene finansiere behandlingen selv. Behandlingen av fatigue kan dermed oppleves som eksperimentell og økonomisk kostbar for MS pasientene.

Tabell 2 Eksempler på virkestoff, tilhørende medikamenter og opprinnelig bruksområde		
Virkestoff	Medikamenter	Opprinnelig bruksområde
Amantadine	- Symmetrel - Dinetrel - Gocorvi	Behandling ved influensa A og symptomer som bradykinesi, rigiditet og tremor ved Parkinson (Qureshi, 2020).
Metylfenidat	- Ritalin - Concerta - Adderall	Primært til behandling av «Attention deficit hyperactivity disorder» (ADHD) (Castle, Aubert, Verbrugge, Khalid, & Epstein, 2007)
Modafinil	- Modiodal	Behandling av overdreven søvnighet og narkolepsi (Felleskatalogen, 2020b).

Tidligere forskning: Tidligere forskning rapporterer noe effekt ved bruk av Amantadine, sammenlignet med placebogrupeer i RCT's (Krupp et al., 1995; Rosenberg & Appenzeller, 1988). På bakgrunn av disse resultatene blir Amantadine anbefalt som behandling av MS fatigue i tekstbøker internasjonalt. Senere kom andre studier som fant få kliniske relevante funn av Amantadine sammenlignet med treningsgrupper/andre intervensjoner. På bakgrunn av dette, kombinert med rapporterte bivirkninger, kunne forskning ikke støtte bruken av Amantadine i behandlingen av MS fatigue (Taus et al., 2003).

Amantadine har blitt rapportert med bivirkninger som humørforandringer, søvnforstyrrelser, kvalme, svimmelhet, kløe, angst, insomnia, hjertebank, hodepine, forstoppelse, hyperaktivitet og hallusinasjoner (Asano & Finlayson, 2014; Miller & Soundy, 2017) Amantadine blir derfor anbefalt å brukes «med varsomhet»,(Miller & Soundy, 2017). Det er allikevel viktig at ikke forskningen på behandlingen av MS fatigue stopper opp, både på individ-nivå men også i et

samfunnsøkonomisk perspektiv. Det er behov for å belyse hva ny forskning sier om bruken av Amantadine som farmakologisk behandling av MS fatigue.

1.7 Hensikten og formålet med oppgaven

Fatigue er et «usynlig» symptom som oppstår hos opptil 80% av MS pasientene. Symptomet er rapportert som hovedårsaken til frafall i arbeidsliv og sosiale relasjoner, og medfører vanskeligheter med de fleste oppgaver som krever fysisk anstrengelse. For enkelte er symptomet invalidiserende. Det er per dags dato ingen endelig konsensus om behandlingsintervensjoner for å redusere MS fatigue. I Norge behandles fatigue primært ikke-farmakologisk med for eksempel trening. Da er det nødvendig at helsepersonell, og særlig fysioterapeuter, har et forskningsbasert grunnlag for å velge hensiktsmessige og effektive treningsintervensjoner. Hensikten med oppgaven er å gi svar på hva ny forskning sier om trening som behandlingsintervensjon for å redusere fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose. I tillegg ønsker jeg å belyse hva ny forskning sier om utholdenhetstrening og Amantadine i behandlingen av MS fatigue.

Problemstillingene er todelt, og blir dermed:

1. *Kan trening redusere fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose?*
2. *Hva rapporterer best effekt av utholdenhetstrening og Amantadine i behandling av MS fatigue?*

2.0 Metode

Det ble først gjennomført prøvesøk for å bli kjent med de forskjellige databasene og tilgjengelig litteratur. Det ble også utført prøvesøk med fagterminologi for å sikre at riktig faguttrykk og begrep ble brukt. På bakgrunn av gode resultater i prøvesøkene valgte jeg å begrense meg til databasene Cochrane og Pubmed. Hovedsøket ble utført uke 50, 2020 (**vedlegg 2**).

2.1 Søkeprosess

I dette avsnittet vil jeg først vise hvordan jeg etablerte problemstillingene og søketermer ved bruk av et PICO-skjema (**vedlegg 1**). Deretter beskriver jeg søkeprosessen. For detaljert

søkehistorikk, se **vedlegg 2**.

2.1.1 PICO-Skjema

Det ble tidlig utformet problemstillinger ved bruk av PICO-skjema (**vedlegg 1**). P står for pasient/populasjon/problem. I står for intervensjon. C står for sammenligning. O står for utfall (Thengs & Nordsteien, 2013). Pasientene jeg ønsket å studere har «Multippel Sklerose». Intervensjonene jeg ønsket å studere var «Amantadine», «exercise» og «endurance. Utfallet jeg ønsket å studere var «fatigue».

Det er en fordel å benytte de søkeordene som databasen har i sitt emneordsystem. I Cochrane og PubMed kalles emneordsystemet for MeSH-terms (Medical Subject Headings) (Støren, 2013, p. 38). Det ble funnet synonymer til søkeordene under Thesaurus Matches. Synonymer til Amantadine var «drug therapy», «infecto flu» og «symmetrel». Ved prøvesøk med «drug therapy» ble begrepet ekskludert da det ga mange urelevante svar. Synonymer til exercise var «activity» og «training». Synonymer til endurance var «stamina», «energy». Synonymer til fatigue var «exhaustion», «tiredness» og «lethargy». Lethargy ble ekskludert i senere søk da det ga 0 resultater.

Ved å utfylle et PICO-skjema var det enkelt å utføre et systematisk søk. Det ble benyttet de boolske operatorene «OR» innad i PI(C)O-kolonnene og «AND» for å kombinere PI(C)O-kolonnene. «AND» avgrensner søket fordi begge søketermene må være inkludert i resultatet. «OR» utvider søket ved at resultatet enten består av ett av søkeordene eller begge samtidig (Støren, 2013, pp. 63-64)

2.1.2 Søkeprosess

Studiens hensikt la føringer for hvordan søkeprosessen har foregått. Prøvesøkene på datainnsamling ble gjennomført uke 44-46 i 2020. Hovedsøkene ble gjennomført uke 50, først i Cochrane Review deretter i Pubmed. Det medførte at jeg foretok noen endringer underveis da jeg søkte i Pubmed. I PubMed tar jeg for meg en av de største helsevitenskapelige forskningssidene og i Cochrane finnes forskning av høyeste kvalitet. For å få en god oversikt over søkeresultatene

organiserte jeg dem fortløpende i tabeller, sammen med alle endringer foretatt i søkeprosessen. For fullstendig søkehistorikk, se **vedlegg 2**.

På **det første søket** søker jeg på hver søketerm for å få et helhetlig inntrykk av hva som finnes av eksisterende litteratur. I Cochrane ble «MS» brukt som egen søketerm, men ble ekskludert i Pubmed. I Cochrane har jeg med all type litteratur fra januar 2014 til desember 2020. I Pubmed kan alle artikler leses i fulltekst, er meta-analyser, reviews eller systematiske oversikter de siste 5 årene. **Det andre søket** kombinerer innad i PIO-kolonnene med den boolske operatoren «OR». For eksempel (amantadine OR infecto flu OR symmetrel). Etersom «MS» ble fjernet som eget søkebegrep i PubMed ble ikke «multiple sclerosis» søkt alene igjen. **Det tredje søket** kombinerer PI-kolonnene med den boolske operatoren «AND» og innad i kolonnene med «OR». Etter jeg søkte (Multiple Sclerosis OR MS) AND (Activity OR exercise OR training) tok jeg bort trials i Cochrane. På **det fjerde søket** kombinerte jeg alle PIO-kolonnene med «AND», og «OR» innad i kolonnene. I tillegg ble det på Cochrane gjort begrensninger til «de siste 2 årene». **Det femte søket** kombinerer de mest sentrale termene i PIO-kolonnene med den boolske operatoren «AND». For eksempel (Multiple sclerosis) «AND» (amantadine) «AND» (fatigue). Ved senere søk dukket det ikke opp ny relevant litteratur og jeg er derfor tilfreds med søkeprosessen.

2.2 Valg av studier

Denne litteraturstudien har tatt for seg et stort omfang av forskningslitteratur. Det har vært lest 886 titler i hovedsøket. 772 studier ble ekskludert på grunn av at tittelen åpenbart indikerer et annet forskningsinnhold enn hva som er relevant for denne litteraturstudien. Videre leste jeg 114 sammendrag hvor 91 studier ble ekskludert fordi de ikke møtte inklusjonskriteriene. Til sammen leste jeg 23 studier i fulltekst, hvor 16 studier ble ekskludert fordi de ikke møtte inklusjonskriteriene. Denne litteraturstudien ender opp med 7 inkluderte artikler som møter inklusjonskriteriene.

2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene har til hensikt å begrense søket ytterligere. Selv om fatigue oppstår hos flere pasienter er det personer diagnostisert med MS jeg ønsker å fokusere på.

Studier som så på andre lidelser med fatigue ble ekskludert. Alle deltakere skal være over 18 år/voksen, med en øvre aldersgrense på 65 år. Alle inkluderte artikler er fra 2014 til desember 2020. I tillegg måtte studiene være tilgjengelig i fulltekst, være skrevet på skandinavisk eller engelsk samt være fagfellevurdert. De inkluderte studiene er systematiske oversikter, oversiktsartikler eller meta-analyser.

Tabell 3 Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier for denne litteraturstudien.	
<i>Inklusjonskriterier</i>	<i>Eksklusjonskriterier</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Deltakere diagnostisert med Multipel sklerose - Deltakere mellom 18-65 år - Artikler publisert mellom 2014 og desember 2020 - Studiene rapporterer fatigue som utfallsmål - Studier som omhandler treningsintervensjon og utholdenhetstrening - Studiedesign med enten systematiske oversikter, reviews og/eller meta-analyser - Studier som ser på Amantadine ved farmakologisk behandling - Studier som er publisert på engelsk eller skandinavisk - Studier som er tilgjengelig i fulltekst - Studier som er fagfellevurdert 	<ul style="list-style-type: none"> - Andre lidelser med fatigue (for eksempel slag og parkinson) - Studier som så på lærings- og mestringsstrategier for fatigue - Studier som ikke var oversatt til skandinavisk eller engelsk - Studier som ikke er tilgjengelig i fulltekst - Studier som er upublisert og ikke fagfellevurdert

3.0 Resultat

I resultatdelen vil de resultater som har kommet frem i søkeprosessen bli presentert. For full oversikt over inkludert litteratur, se litteraturmatrise (**vedlegg 3**). For oversikt over resultatene fra treningsintervensjoner, se **tabell 4**. For oversikt over resultatene fra farmakologisk behandling, se **tabell 5**.

3.1 Inkluderte studier

Totalt ble 7 studier inkludert i denne litteraturstudien. Én artikkel fra 2014 (7), to artikler fra 2015 (1)(6), to artikler fra 2017 (4)(5), én artikkel fra 2019 (3) og én artikkel fra 2020 (2). 3 av 7 artikler ser primært på trening som intervensjon, én av 7 artikler ser kun på medikamentell behandling og 3 av 7 artikler omhandler både trening og medikamentell behandling av MS fatigue.

TABELL 4| Resultater på generell trening, styrketrening/aerob utholdenhet og kombinert trening i de inkluderte artiklene.

Artikkel	Styrketrening/ motstandstrening	Utholdenhetstrening/ aerob trening	Kombinert trening	Samlet effekt av trening
1. Heine (2015)	Samlet SMD (95% CI) er 0.03 (-0.65, 0.71). Styrketrening kan påvirke fatigue med 0,3 poeng (95% CI -6,3 til 6.9) på FFS-skjema og 0.5 poeng (95% CI -11.2 til 12.3) på MFIS-skjema.	Samlet SMD (95% CI) er -0.46 (-0.78, -0.15). Utholdenhetstrening kan redusere fatigue med -4.2 poeng (95% CI -6.7 til -1.7) på FFS-skjema eller -7.4 poeng (95% CI -11.9 til -2.9) på MFIS-skjema	Samlet SMD (95% CI) er -0.73 (-1.23, -0.23). Kombinert trening kan redusere fatigue med -7.1 poeng (95% CI til -11.9 til -2.2) på FFS-skjema eller -12.6 poeng (95% CI -21.3 til -4.0) på MFIS-skjema	Samlet SMD (95% CI) er -0.35 (-0.57, -0.13) (analysis 1.1). Treningsterapi kan redusere fatigue med -6.9 poeng (95%CI -10.0 til -3.8) på MFIS-skjema og -5.4 poeng (95% CI -9.2 til 1.7) på FFS-skjema
2. Razazian (2020)	3 av 4 studier på styrketrening viser signifikant effekt	9 av 14 studier på utholdenhetstrening viser signifikant effekt.	-	SMD mellom intervensjonsgruppene før og etter intervensjon er estimert 23.8 ± 6.2 og 16.9 ±3.2 poeng på FFS-skala. 18 av 31 studier viser signifikant effekt. Generell effekt av treningsintervensjon er moderat til stor.
3. Moss-Morris (2019)	-	Samlet SMD (95% CI) er -0.29 (-0.69, 0.12). 3 studier inkludert. Studien sier at aerob/utholdenhetstrening alene viser liten og ikke-signifikante effekter	Samlet SMD (95% CI) er -0.49 (-1.09, 0.10)	Samlet SMD (95% CI) er -0.84 (-1.20, 0.47). 12 av 13 studier viser moderat til høy effekt av trening som intervensjoner for å redusere fatigue hos MS pasienter.
5. Miller (2017)	Antall studier signifikant effekt (n=13/19), 68%	(SMD-0.43, 95% CI -0.69 til -0.17). Antall studier signifikant effekt: <i>Utholdenhetstrening</i> (n=19/37), 51% <i>Aerob trening</i> (n=11/16), 68% (p. 44)	Studier på kombinert trening som viser forbedring av MS fatigue i (n=20/23 studier), 87%	I gjennomsnitt viser 71% av treningsstudiene signifikant effekt på MS fatigue.
6. Asano (2015)	1 av 4 studier viser signifikant effekt på MS fatigue (ES=0.79, 95%CI). 2 studier viser moderat til stor forbedring av fatigue. Én studie viser svak forbedring av MS fatigue.	Én studie ser på ellipse-maskin og viser moderat til høy effekt (ES=0.54). Én studie på aerob motstandstrening (sykling) og viser svak til moderat effekt (ES=0.36)	-	ES for treningsintervensjonene varierte fra 0.20 til 1.70. Ved å ta 95% CI viste tre studier signifikant intervensjonseffekt

p- 45

7. Asano (2014)	ES (95% CI) er 0.81 (95% CI 0.08-1.15). 1 av 1 studie viser signifikant effekt.	0 av 2 studier viser signifikant effekt. Sammenlignet med ingen intervensjon viser resultatene bedre effekt av aerob trening. Sammenlignet med yoga viser resultatene bedre effekt av yoga.		ES for treningsintervensjonene varierte fra -0.24 (95% CI: -1.15 til 0.64) til 2.05 (95% CI: 1.00-3.11). Samlet ES var 0.57 (95% CI: 0.10-1.04, $P=0.02$). 9 av 10 studier viser effekt av trening. Ved å ha 95% CI viser 3 av 10 studier signifikant intervensjonseffekt.
------------------------	---	---	--	---

Tabell 5 Resultater av Behandling av Amantadine		
Artikkel	Resultater Amantadine	Rapportert bivirkning
4. Yang (2017)	-1.09 (CI 95% 1.30, -0.87). 4 av 5 studier favoriserer behandling med Amantadine. 1 av 5 studier viser like god effekt av Amantadine sammenlignet med annen farmakologisk behandling.	Ja
5. Miller (2017)	Amantadine var ikke signifikant i 66% ($n=10/15$) studiene.	Ja. 20-60% av deltakerne
7. Asano (2014)	5 studier ser på Amantadine og 2 studier ser på Modafinil. (ES) for den farmakologiske behandlingen varierte fra -0.59 (95% CI: -1.26 til 0.55) til 0.55 (95% CI: -0.06 til 1.16). Gjennomsnittlig ES var 0.07 (95% CI: -0.22-0.37, $P=0.63$). Ingen studier på Amantadine viser signifikant effekt.	Ja

3.2 Resultat opp mot problemstilling

I dette avsnittet blir resultatene som har kommet frem i de inkluderte artiklene konkretisert opp mot problemstillingene.

3.2.1 Trening og fatigue

6 av 7 studier (Asano, Berg, Johnson, Turpin, & Finlayson, 2015; Asano & Finlayson, 2014; Heine et al., 2015; Miller & Soundy, 2017; Moss-Morris et al., 2019; Razazian et al., 2020) ser på trening som intervensjon for å redusere fatigue hos mennesker med Multipel Sklerose.

Heine et al. (2015) sier at trening generelt kan redusere fatigue med -6.9 poeng på MFIS-skjema eller -5.4 poeng på FFS-skjema. Særlig kombinert trening viser signifikant effekt, og kan redusere fatigue med -7.1 poeng på FFS-skjema eller -12.6 poeng på MFIS-skjema. Razazian et al. (2020) viser totalt i 18 av 31 studier signifikant effekt av trening på MS fatigue. SMD mellom intervensjonsgruppene før og etter intervensjon er estimert 23.8 ± 6.2 og 16.9 ± 3.2 poeng på FFS-skala, noe som indikerer at fysisk aktivitet kan redusere fatigue hos MS pasienter. Moss-Morris et al. (2020) viser samlet SMD (95% CI) er -0.84 (-1.20, 0.47). 12 av 13 studier viser moderat til høy effekt av trening som intervensjon for å redusere fatigue hos MS pasienter. Miller et al. (2017) viser i gjennomsnitt at 71% av treningsstudiene har signifikant effekt. Særlig kombinert trening ($n=20/23$ studier), 87%, har høy rapportert effekt. Asano et al. (2015) viser at (ES) for treningsintervensjonene varierer fra 0.20 til 1.70. Tre treningsstudier viser signifikant effekt. I Asano et al. (2014) viser 9 av 10 studier god effekt av trening, og 3 av 10 studier signifikant effekt på å redusere fatigue hos pasienter med Multipel Sklerose. Alle inkluderte artikler rapporterer heterogenitet blant studiene, og kan derfor ikke trekke konklusjoner om én spesifikk type treningsintervensjon.

3.2.2 Utholdenhetstrening og fatigue

6 av 7 studier ser på utholdenhetstrening/aerob trening som egen treningsintervensjon for å redusere fatigue hos pasienter med Multipel Sklerose (Asano et al., 2015; Asano & Finlayson, 2014; Heine et al., 2015; Miller & Soundy, 2017; Moss-Morris et al., 2019; Razazian et al., 2020). Heine et al. (2015) viser at utholdenhetstrening kan redusere fatigue med -4.2 poeng på

FFS-skjema eller -7.4 poeng på MFIS-skjema. Studien sier at utholdenhetstrening, kombinert trening og «annen trening» har best rapportert effekt på MS fatigue. Razazian et. al (2020) viser ($n=9/14$ studier) på utholdenhetstrening med signifikant effekt. Fellestrekk for studiene med god effekt er at treningsprogrammene progredierer over tid. Moss-Morris et. al (2019) inkluderer 3 studier som sier at aerob trening alene kun har liten og ikke-signifikant effekt. Miller et. al (2017) viser i 51% ($n=19/37$) av studiene at utholdenhetstrening kan ha signifikant effekt på MS fatigue. Asano et. al (2015) inkluderer to studier med aerob trening hvor gjennomsnittlig ES er ($ES=0.46$)/svak til moderat effekt. Asano et. al (2014) viser ($n=0/2$ studier) på utholdenhetstrening med signifikant effekt.

3.2.3 Amantadine og fatigue

Yang et. al (2017) inkluderer 5 artikler som studerer Amantadine. 4 av 5 favoriserer behandling med Amantadine sammenlignet med placebo-kontrollgrupper. 1 av 5 studier viser like god effekt av Amantadine sammenlignet med kontrollbehandling. Miller et. al (2017) viser at Amantadine er ikke-signifikant i 66% ($n=10/15$) av studiene. I artikkelen til Asano et. al (2014) ser 5 studier på Amantadine og 2 studier på Modafinil. Ingen studier i artikkelen til Asano et. al (2014) på Amantadine viser signifikant effekt. Alle inkluderte studier rapporterer bieffekter ved bruk av Amantadine

4.0 Diskusjon

Ifølge Støren er det svarene på spørsmålene som stilles til temaet, som skal diskuteres. Med andre ord; en diskusjon rundt resultatene av søkene (Støren, 2013, p. 45). Kapittelet er 2-delt og starter med en resultatdiskusjon rundt problemstillingene. I neste del blir metoderefleksjon samt relevansen av denne litteraturstudien for fysioterapifaget belyst.

4.1 Resultatdiskusjon

Forskning viser at MS pasientene kan trene med sikkerhet, uten økt fare for nye relapser eller økt fatigue. Det anbefales at pasienter med Multippel Sklerose er i fysisk aktivitet for å redusere deres fatigue. På grunn av heterogenitet i de inkluderte studiene er det vanskelig å trekke én konklusjon om anbefalt type treningsintervensjon på MS fatigue. Amantadine viser lavest

rapportert effekt sammenlignet med treningsstudier i denne litteraturstudien.

4.1.1 Kan trening redusere fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose?

Sikkerhet: Før i tiden ble pasientene anbefalt å ikke trene for å unngå ubehagelige symptomer og økt fatigue. Senere kom andre studier som rapporterte at trening med høyere intensitet ikke nødvendigvis forverret de ubehagelige symptomene eller fatiguen (*se kapittel 1.5*). Ifølge Heine et. al (2015) rapporterer ny forskning at det ikke er fare forbundet med trening, verken med tanke på økt antall relapser eller fatigue. Trening og fysisk aktivitet anses sikkert for mennesker med Multippel Sklerose. Dette understøttes av Razazian et. al (2020), Moss-Morris et. al (2019), Miller et. al (2017), Asano et. al (2015) og Asano et. al (2014) som ikke rapporterer økt sykdomsforverring eller økt antall nye relapser forbundet med trening. Ny forskning går bort fra at pasientene med Multippel Sklerose ikke burde trene grunnet fare for sykdomsforverring og økt fatigue.

Selvrapporterte fatigue-skjema: deltakerne i studiene rapporterer fatigue ved bruk av selvrapporterings-skjemaer, primært FFS- eller MFIS skjema. Skjemaene anses som reliable og valide måleinstrumenter for å evaluere MS fatigue (se kapittel 1.4).

Heine et. al (2015) viser at trening kan redusere fatigue med -6.9 poeng på MFIS-skjema, eller -5.4 poeng på FFS-skjema. Razazian et. al (2020) sammenligner gjennomsnittlig FFS-score i starten av en intervensjon, og etter en periode. Artikkelen viser SMD før og etter intervensjon 23.8 ± 6.2 og 16.9 ± 3.2 poeng på FFS-skala, noe som indikerer at fysisk aktivitet kan redusere fatigue hos MS pasienter. Moss-Morris et. al (2019) sammenligner treningsgrupper og TAU-grupper (treatment as usual). Studien rapporterer fatigue etter en intervensjonsperiode med selvrapporterings-skjemaer. Resultatet er SMD (95% CI) -0.84 (-1.20, 0.47), hvor 12 av 13 studier favoriserer trening som behandlingsintervensjon. Miller et. al (2017) viser i gjennomsnitt at 71% av treningsstudiene viser en reduksjon i selvrapportert fatigue, og konkluderer derfor med at trening har god effekt i å redusere fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose. Asano et. al (2015) viser signifikant treningseffekt i 3 av 10 studier. Både Asano et. al (2015) og Asano et. al (2014) sammenligner FFS/MFIS-skjema i oppstarten av en intervensjon og etter en periode. Asano et. al (2015) viser til 3 studier med statistisk signifikante resultater, og a Asano et. al

(2014) viser at gjennomsnittlig effektstørrelse for trening er 0.57, noe som indikerer moderat til høy effekt av trening.

Alle de inkluderte artiklene baserer sine resultater og konklusjoner ved å bruke resultatene fra selvrapporterte fatigue-skjemaer (primært FFS eller MFIS). Fatigue er et subjektivt symptom som best kan beskrives av den individuelle selv. Måleinstrumentene er validert opp til MS fatigue, og det kan derfor legges tillit til at resultatene er reliable og valide. Det er konsensus i de inkluderte om artiklene at trening kan redusere *grad av opplevd fatigue/ redusere score på FFS/MFIS-skjema*. Det er på bakgrunn av dette en konsensus i artiklene at trening kan redusere fatigue hos pasienter med MS.

Opprettholde kroppslige funksjoner: ifølge Razazian et. al (2020) kan redusert fysisk kapasitet, muskelsvakhet, utholdenhet og nevrologiske problemer kan påvirke i hvor stor grad pasientene opplever fatigue. Ytterligere funksjonsfall vil kunne føre til mindre fysisk aktivitet, som igjen vil kunne resultere i mindre overskudd og energi i hverdagen.

Heine et. al (2015), Razazian et. al (2020), Moss-Morris et. al (2019), Miller et. al (2017), Asano et. al (2015) og Asano et. al (2014) viser at trening gir flere helsegevinster som: økt energi i hverdagen, økt muskelstyrke, bedre evne til å mestre ADL-oppgaver, bedre søvn, bedre arbeidsprestasjoner, bedre balanse, økt QoL (livskvalitet), redusert angst og depresjon samt redusert risiko for hjerte- og karsykdommer. På grunn av helsegevinstene man oppnår ved trening, og hvordan trening direkte eller indirekte kan påvirke MS fatigue (for eksempel ved økt energi i hverdagen og bedre QoL), kan trening bli anbefalt som en behandlingsintervensjon for MS fatigue. Det stilles spørsmålsteget til hvorvidt trening vedlikeholder/øker den fysiske kapasiteten, eller direkte reduserer fatigue i seg selv. Mekanismene bak MS fatigue er fortsatt uklare (Heine et al., 2015; Razazian et al., 2020). De inkluderte studiene viser en sammenheng mellom de pasientene som trener, og redusert fatigue. De inkluderte artiklene understøtter derfor teorien om, og viktigheten av, å forhindre ytterligere funksjonsfall og økt grad av fatigue.

Intervensjonsgrupper VS kontrollgrupper: artiklene som sammenligner treningsgrupper med kontrollgrupper/ingen intervensjon, viser at trening har moderat til signifikant effekt i reduksjon

av fatigue sammenlignet med kontrollgruppene. Deltakerne i treningsgruppene trener over en periode, og kartlegger fatigue ved oppstart av intervensjonen og deretter igjen etter en periode (Heine et al., 2015; Moss-Morris et al., 2019; Razazian et al., 2020). Dette understøtter særlig i studiene til Heine et. al (2015), Moss-Morris et. al (2019) Razazian et. al (2020) at de gruppene som ble intervenert med trening hadde større reduksjon av MS fatigue enn de deltakerne som ikke trente. Dette viser viktigheten av tidlig oppfølging samt igangsetting av tiltak fra fysioterapeutene.

Trening som en varig livsstilsendring: ifølge Asano et. al (2015) burde trening bli presentert som en varig livsstilsendring dersom man ønsker langvarige effekter. Heine et. al (2015) og Razazian et. al (2020) understøtter i tillegg viktigheten av tilrettelagte og progredierende treningsprogram. Fellestrekk for de inkluderte artiklene som viser signifikant effekt av trening ved behandling av MS fatigue, er de intervensjoner som progredierer over tid, innehar læringsmaterialer og tilrettelagte treningsfasiliteter. Razazian et. al (2020) og Asano et. al (2015) viser signifikante treningsstudier, hvor de inkluderte treningsprogrammene er tilrettelagt for å progrediere over en periode. Heine et. al (2015), Razazian et. al (2020) og Asano et. al (2015) viser også til elementer av lærings- og mestringsstrategier, og viser særlig god effekt i å redusere fatigue hos MS pasienter.

Heterogenitet blant studiene: Alle inkluderte artikler rapporterer heterogenitet blant studiene. Kun Heine et. al (2015) kommer med en konkret anbefaling om at utholdenhetstrening, kombinert trening og «annen trening» har best rapportert effekt. Årsaken til at de andre studiene ikke trekker en konklusjon om hvilken spesifikk treningstype som bør anbefales, er i hovedsak fordi studiene rapporterer heterogenitet blant treningsintervensjonene. Det er allikevel konsensus i artiklene at trening kan redusere fatigue hos MS pasienter.

4.1.2 Hva rapporterer best effekt av utholdenhetstrening og Amantadine i behandlingen av MS fatigue?

Utholdenhetstrening: det er uenighet i artiklene om hvor stor effekt utholdenhetstrening har for å redusere fatigue hos MS pasienter. Heine et. al (2015) viser at utholdenhetstrening kan redusere

fatigue med -4.2 poeng på FFS skala eller -7.4 poeng på MFIS. Artikkelen viser høy signifikant effekt på utholdenhetstrening, og anbefaler utholdenhetstrening, kombinert trening og «annen trening» som alternative treningsintervensjoner for å redusere MS fatigue. Heine et. al (2015) forsterker teorien om at ved å øke den kardio-respiratoriske utholdenheten, økes frigjøringen av tilgjengelige energilagre, som igjen kan redusere fatigue. En bedre fysisk helse og utholdenhet vil kunne gi økt energi og overskudd i hverdagen, noe som igjen kan bidra til å redusere fatigue.

Razazian et. al (2020) og Miller et. al (2017) viser til studier på utholdenhetstrening med signifikant effekt, men på grunn av heterogenitet i de inkluderte studiene blir det ikke trukket en konklusjon om anbefalt treningsintervensjon for MS fatigue. Moss-Morris et. al (2019), Asano et. al (2015) og Asano et. al (2014) viser liten til stor effekt av utholdenhetstrening, men inkluderer ingen signifikante studier.

Det er verdt å bemerke at det er en variasjon blant artiklene på hvor mange utholdenhets-studier de selv inkluderer. Heine et. al (2015), Razazian et. al (2020), og Miller et. al (2017) viser til studier på utholdenhetstrening med signifikant effekt, og baserer resultatene sine på et høyt antall deltakere og studier. Moss-Morris et. al (2019), Asano et. al (2015) og Asano et. al (2014) viser ikke til studier med signifikant effekt, og baserer resultatene på et lavere deltakerantall og inkluderte studier. Utholdenhetstrening rapporteres allikevel med svak til høy effekt. Det kan legges større tillitt til de artiklene med flest respondenter, og man kan i større grad generalisere ut fra disse resultatene.

På grunn av heterogenitet blant de inkluderte artiklene er det ingen konsensus om hvilken treningstype som har best effekt i å redusere MS fatigue. Alle de inkluderte artiklene rapporterer utholdenhetstrening med lav til signifikant effekt. Det er heller ikke rapportert bivirkninger/relapser i forbindelse med utholdenhetstrening.

Amantadine: Tidligere forskning på Amantadine viser noe effekt, og på bakgrunn av resultater i gamle RCTs blir Amantadine anbefalt som preparat i flere tekstbøker internasjonalt. Norge stiller seg bak senere forskning som viser at Amantadine gir lite klinisk relevante effekter, og preparatet blir derfor ikke tilbudt i Norge (se kapittel 1.6).

Denne litteraturstudien viser også uenigheter blant artiklene rundt bruken av Amantadine som behandling av MS fatigue. Yang et. al (2017) viser i 4 av de 5 inkluderte studiene moderat til høy effekt av Amantadine som behandling av MS fatigue, sammenlignet med placebo-effekt. 1 av de inkluderte studiene fra Yang et. al (2017) er den samme studien fra 1995 (Krupp et al., 1995), som viste noe effekt av Amantadine sammenlignet med placeboeffekt. Totalt er 3 av de inkluderte studiene fra Yang et. al (2017) fra før 2000-tallet.

Det er viktig å ikke utelukke forskningsresultatene med Amantadine som viser effekt. Samtidig burde ikke ny forskning utelukkende trekke konklusjoner basert på gammel forskning. Yang et. al (2017) sier at nåværende data antyder at Amantadine kan være det eneste medikamentet som har relativt tilstrekkelig evidens i behandlingen av MS fatigue. Etersom konklusjonen til Yang et. al (2017) i stor grad baserer seg på den tidligste forskningen rundt Amantadine som behandling av MS fatigue, bør det legges mindre vekt på denne anbefalingen når det kommer til dagens kliniske praksis.

Miller et. al (2017) og Asano et. al (2014) sammenligner Amantadine med trenings- eller læringsintervensjoner. Miller et. al rapporterer Amantadine som ikke-signifikant i 66% ($n=10/15$) av studiene. Asano et. al (2014) viser ingen signifikant effekt ved bruk av Amantadine. I følge Asano et. al (2014) viser rehabiliteringsintervensjoner (trenings- og læringsmaterialer) sterkere og mer signifikant effekt i å redusere MS fatigue sammenlignet med de to mest brukte farmakologiske midlene (Amantadine og Modafinil). Både Miller et. al (2017) og Asano et. al (2014) konkluderer med at ingen av de farmakologiske medikamentene hadde sterke beviser for å redusere fatigue hos MS pasienter. I tillegg understøtter Miller et. al (2017) og Asano et. al (2014) de nyere teoriene om at Amantadine gir lite klinisk relevante effekter i behandling av MS fatigue.

Bivirkninger: Yang et. al (2017), Miller et. al (2017) og Asano et. al (2014) rapporterte bivirkninger som humørforandringer, søvnforstyrrelser, kvalme, svimmelhet, kløe, angst, insomnia, hjertebank, hodepine, forstoppelse, hyperaktivitet og hallusinasjoner hos opptil 60% av deltakerne.

4.2 Metoderefleksjon

I oktober 2020 ble det utformet en prosjektplan som inneholdt blant annet et flytskjema med fremdriftsplan, tema for oppgaven og en foreløpig problemstilling. I starten var det ønskelig å kun se på fatigue, utholdenhetstrening og Amantadine ved rrMS, noe som resulterte i få treff. Søket ble da utvidet til å innebære alle typer Multippel Sklerose, og inkluderte forskning som så på trening generelt som behandling av MS fatigue. Ved søk på ordet «fatigue» ble det treff på mange pasientgrupper, og søket ble derfor begrenset til å kun se på fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose.

Det var ønskelig å belyse hva ny forskning sa om temaene MS fatigue, trening og Amantadine. Ettersom det allerede eksisterte relevant forskning på temaene, ble en litteraturstudie ansett som et hensiktsmessig studiedesign for å besvare problemstillingene i denne oppgaven.

Søkestrategi: det ble utført prøvesøk i databaser som CINAHL og PEDro, men søkene ble begrenset til Pubmed og Cochrane Library da disse ga flest relevante treff av høy kvalitet. I tillegg måtte jeg tilegne meg kunnskaper om boolske operatører som «OR» og «AND», MeSH-terms, trunkering og hvordan man utførte søk i de forskjellige databasene. På bakgrunn av repdoduserbarhet ble derfor søkehistorikken nøye dokumentert (**vedlegg 2**).

Utvalg: Aldersgruppen 18-65 år er et bevisst valg da studien inkluderer farmakologisk behandling. Det kan anses som uetisk å inkludere barn i farmakologiske studier. I tillegg er pasientene mellom 18 og 65 år i arbeidsdyktig alder, og hvor det av samfunnsøkonomiske perspektiver er hensiktsmessig å forske på temaet. Fatigue blant MS pasienter er en av hovedårsakene til frafall i arbeidslivet og i sosiale relasjoner. Ved å utarbeide forskningsbaserte og effektive behandlingsalternativer kan man kanskje redusere MS fatigue, og de konsekvensene symptomet medfører.

4.3 Metodekritikk

I dette kapittelet presenteres styrker og svakheter ved denne litteraturstudien.

Svakheter:

- Denne litteraturstudien har ikke spesifisert subtype MS. Av rapporterte typer MS er hoveddelen rrMS eller ukjent. Det kan svekke generaliserbarheten til andre typer MS/mer progressive typer MS.
- Enkelte inkluderte artikler mangler beregning av aldersgjennomsnitt. Ved store aldersvariasjoner i pasientgruppene kan dette gi ulike resultater.
- Det er en øvre aldersgrense på 65 år og en nedre aldersgrense på 18 år. Dette kan svekke generaliserbarheten til den eldre og yngre delen av befolkningen med MS.

Styrker:

- Denne studien omfatter 7 systematiske oversikter, oversiktsartikler og meta-analyser. Studiedesignene viser at forskningen som blir presentert i denne litteraturstudien er av høy kvalitet. I tillegg inkluderer artiklene hovedsakelig RCTs i sine studier, noe som blir ansett som «gullstandard i måling av behandling/effekt studier». Det anses som en styrke at de inkluderte studiene har høy kvalitet og evidens.
- Søkeshistorikken er dokumentert detaljert for reproduserbarhet (**vedlegg 2**)
- Det er brukt mange søketermer med relevante synonymer i søkene. Det anses som en styrke da det inkluderer og fanger opp mer litteratur. Det ble også utført PICO-søk for å få en systematisk tilnærming til søkeprosessen.
- FFS (Fatigue Severity Scale) er det mest brukte selvrapporteringskjemaet på kryss av studiene. FFS er validert opp mot MS fatigue, og det anses som en styrke at studiene anvender reliable og valide måleinstrument.

4.4 Betydningen for fysioterapi?

MS fatigue påvirker både pasientenes økonomiske, finansielle, emosjonelle og sosiale aspekter ved livet. Resultatene som blir presentert i denne litteraturstudien understøtter at fysioterapeuter i stor grad kan bidra til å redusere denne utviklingen, med for eksempel trening.

Fatigue blir rapportert som en av hovedårsakene til at personer med MS ikke er i arbeid. Fatigue kan i tillegg medføre utfordringer med for eksempel å utføre nødvendige ADL-oppgaver. En redusert fysisk kapasitet, muskelsvakhet eller utholdenhet kan påvirke i hvor stor grad personer med MS opplever fatigue. For noen pasienter kan det virke ulogisk å håpløst å trene når de allerede *er utmattet*. Som fysioterapeuter er det viktig å jobbe målrettet mot å forhindre denne utviklingen.

Fysioterapeuter er flinke til å se treningsbehovene til den individuelle person, og kan for eksempel tilrettelegge treningsprogrammet i tider med symptomsvingninger eller økt sykdomsaktivitet. Dersom man tidlig igangsetter forebyggende behandling/rehabiliterende tiltak med trening, kan dette vedlikeholde og opprettholde pasientenes funksjonsnivå, fysiske helse samt redusere fatigue. Dersom trening og fysisk aktivitet blir en del av det ordinære rehabiliteringsprogrammet for pasienter med Multippel Sklerose, vil det være naturlig at en fysioterapeut har ansvar for behandlingsforløpet/treningsforløpet. Da er det i tillegg behov for forskningsbaserte og kunnskapsbaserte svar på hvorfor vi intervensjonerer som vi gjør, noe denne litteraturstudien supplerer og bidrar med.

Resultatet i denne litteraturstudien viser at trening er en hensiktsmessig måte å redusere MS fatigue. Det vil være naturlig at det er fysioterapeuter som behandler og intervensjonerer MS fatigue. For at fysioterapeutene skal kunne utføre en effektiv og trygg jobb, viser denne litteraturstudien betydning for utøvende fysioterapi.

5.0 Konklusjon

Hensikten: Hensikten med denne litteraturstudien var å belyse hva ny forskning sier om trening og Amantadine som behandlingsalternativer for MS fatigue. Oppgaven er to-delt, og har to problemstillinger.

1. *Kan trening redusere fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose?*
2. *Hva rapporterer best behandlingseffekt av utholdenhetstrening og Amantadine?*

Metode: Denne oppgaven er en litteraturstudie som oppsummerer funnene fra 7 vitenskapelige originalartikler. Artikkene er funnet ved av søk i relevante databaser med gyldige søketermer.

1. Databaser: Cochrane Library og Pubmed
2. Nøkkelord søk: «Multiple Sclerosis», «endurance», «exercise», «amantadine». For søkehistorikk se *kapittel 2.1.2* og *vedlegg 2*.
3. Inklusjonskriterier: Språk (engelsk og skandinavisk), tidsrom (2014-desember 2020), studiedesign (systematisk oversikter, oversiktsartikler og meta-analyser)

Hovedresultater: Det er konsensus i litteraturen om at trening kan redusere fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose (MS). Studiene på utholdenhetstrening/aerob trening rapporterer generelt moderat til høy behandlingseffekt. Studiene som sammenligner Amantadine med trening viser liten til ingen effekt av Amantadine. Grunnet heterogenitet i studiene blir det ikke trukket konklusjon om én anbefalt type treningsintervensjon. Argumentene baserer seg på selvrapporterte validerte måleverktøy for MS fatigue

Konklusjon:

1. Trening kan redusere fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose.
2. Trening og utholdenhetstrening har bedre rapportert behandlingseffekt enn farmakologisk behandling med Amantadine

Implikasjoner for fremtidig forskning/veien videre:

Det er stadig flere mennesker som diagnostiseres med MS. Det er sannsynlig at en forholdsvis stor prosentandel av disse også utvikler MS fatigue. For dem med sykdommen, og av samfunnsøkonomiske hensyn, anbefales det fortsatt forskning og fokus på hva som mest

effektivt forhindrer utvikling av MS fatigue. Både helsepersonell/fysioterapeuter og MS diagnostiserte bør få opplæring i hva som, ut fra dagens kjente forskning er best treningsintervensjon. Det synes også som viktig å komme i gang tidlig i sykdomsforløpet med trening.

6.0 Referanseliste

- Asano, M., Berg, E., Johnson, K., Turpin, M., & Finlayson, M. L. (2015). A scoping review of rehabilitation interventions that reduce fatigue among adults with multiple sclerosis. *37*(9). doi:10.3109/09638288.2014.944996
- 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*, 2014, 1-12.
doi:<https://doi.org/10.1155/2014/798285>
- Brañas, P., Jordan, R., Fry-Smith, A., Burls, A., & Hyde, C. (2000). Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 4(27). doi:<https://doi.org/10.3310/hta4270>
- Bryhn, R. (2020). Trening. Retrieved from <https://sml.snl.no/trening>
- Castle, L., Aubert, R. E., Verbrugge, R. R., Khalid, M., & Epstein, R. S. (2007). Trends in medication treatment for ADHD. *Journal of attention disorders*, 10(4), 335-342.
- Diakonhjemmet sykehus. (2019). FSS - Fatigue Severity Scale. Retrieved from <https://diakonhjemmetsykehus.no/nkrr/klinisk-verktoykasse/a-til-a/fss-fatigue-severity-scale>
- Felleskatalogen. (2020a). Legemidler på godkjenningsfritak. Retrieved from <https://www.felleskatalogen.no/medisin/godkjenningsfritak/preparatliste/A?fbclid=IwAR2voN6JT2Mv0IXONX8RfD-VLtORaOxtekE3ciuLNU8yTZ9yrQ8LR152xYA>
- Felleskatalogen. (2020b, 12. Oktober). Modiodal. Retrieved from <https://www.felleskatalogen.no/medisin/modiodal-teva-561632>
- Halabchi, F., Alizadeh, Z., Sahraian, M. A., & Abolhasani, M. (2017). Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurology*, 17(1), 185.
- Heine, M., van de Port, I., Rietberg, M. B., van Wegen, E., & Kwakkel, G. (2015). Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9). doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009956.pub2>
- Helsenorge. (2019). Fatigue etter kreft. Retrieved from <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/fatigue-hva-er-fatigue/>

- Helsenorge. (2020). Multipel Sklerose (MS). Retrieved from <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/multipel-sklerose-ms/>
- Hulme, K., Safari, R., Thomas, S., Mercer, T., White, C., Van der Linden, M., & Moss-Morris, R. (2018). Fatigue interventions in long term, physical health conditions: A scoping review of systematic reviews. *PloS one*, *13*(10), 1-23. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203367>
- Jacobsen, D., Kjeldsen, S. E., Ingvaldsen, B., Buanes, T., & Røise, O. (2017). *Sykdomslære: indremedisin, kirurgi og anestesi* (3 ed.). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Khan, F., Turner-Stokes, L., Ng, L., Kilpatrick, T., & Amatyia, B. (2007). Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2), 1-54. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006036.pub2>.
- Krupp, L. B., Coyle, P., Doscher, C., Miller, A., Cross, A., Jandorf, L., . . . Grimson, R. (1995). Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*, *45*(11), 1956-1961.
- Miller, P., & Soundy, A. (2017). The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of the fatigue related multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *381*, 41-54. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.012>.
- Moss-Morris, R., Harrison, A., H, Safari, R., Norton, S., van der Linden, M., Picariello, F., . . . Mercer, T. (2019). Which behavioural and exercise interventions targeting fatigue show the most promise in multiple sclerosis? A systematic review with narrative synthesis and meta-analysis. *Behaviour research therapy*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103464>
- Motl, R., W., & Pilutti, L., A., (2012). The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, *8*(9), 487-497. doi:<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.136>
- MS-forbundet. (2018). Statistikk om MS. Retrieved from <https://www.ms.no/fakta-om-ms/hva-er-ms/statistikk-om-ms>
- Multiple Sclerosis International Federation. (2020). *Atlas of MS*(3 ed.). Retrieved from www.atlasofms.org
- Østerås, H., & Stensdotter, A.-K. (2011). *Medisinsk treningslære* (2 ed.). Oslo: Gyldendal Akademisk.

- Petajan, J. H., & White, A. T. (1999). Recommendations for Physical Activity in Patients with Multiple Sclerosis. *Sports Med*, 27(3), 179-191. doi:<https://doi.org/10.2165/00007256-199927030-00004>
- Pucci, E., Tato, P. B., D'Amico, R., Giuliani, G., Solari, A., & Taus, C. (2007). Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1), 1-17. doi:10.1002/14651858.CD002818.pub2
- Qureshi, A. I. (2020). Amantadin. *Store medisinske leksikon*. Retrieved from <https://sml.snl.no/amantadin>
- Razazian, N., Kazemina, M., Moayedi, H., Daneshkhah, A., Shohaimi, S., Mohammadi, M., . . . Salari, N. (2020). The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, 20(1), 1-11. doi:<https://doi.org/10.1186/s12883-020-01654-y>
- Rosenberg, G. A., & Appenzeller, O. (1988). Amantadine, fatigue, and multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 45(10), 1104-1106.
- Rosti-Otajärvi, E., Hämäläinen, P., Wiksten, A., Hakkarainen, T., & Ruutiainen, J. (2017). Validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Finnish multiple sclerosis patients. *Brain and Behavior*, 7(7), e00743. doi:<https://doi.org/10.1002/brb3.743>
- Stoltenberg, C., Grøholt, E., Hanes, H., & Reneflot, A. (2015). *Folkehelse rapporten 2014 Helsetilstanden i Norge*. Oslo: Nasjonalt Folkehelseinstitutt.
- Støren, I. (2013). *Bare søk!* (2 ed.). Oslo: Cappelen Damm akademisk.
- Taus, C., Solari, A., D'Amico, R., Brañas, P., Hyde, C., Giuliani, G., & Pucci, E. (2003). Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2).
- Thengs, M.-E., & Nordsteien, A. (2013). Satser på kunnskapshånd tering. *Sykepleien*, 10, 60.
- World Health Organization. (2008). *Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008*: World Health Organization.
- Yang, T.-T., Wang, L., Deng, X.-y., & Yu, G. (2017). Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 380, 256-261. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.07.042>
- Zifko, U. A. (2004). Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Drugs*, 64(12), 1295-1304. doi:10.2165/00003495-200464120-00003

Zwarts, M. J., Bleijenberg, B., & van Engelen, B. G. M. (2008). Clinical neurophysiology of fatigue. *Clinical Neurophysiology*, *119*(1), 2-10.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.126>.

Vedlegg 1| PICO-skjema

P – pasient/problem. Hvilken pasientgruppe eller populasjon dreier det seg om?	I – intervensjon. Hvilke intervensjoner/tiltak ønsker vi å vurdere?	C – comparison. Ønsker vi å sammenligne intervensjonene?	O – outcome. Hvilke utfall er vi interessert i?
Multiple Sclerosis (MS)	Amantadine Infecto flu Symmetrel Activity Exercise Training Endurance Stamina Energy		Fatigue Tiredness Exhaustion Lethargy

↑
OR
↓

← AND →

Vedlegg 2| Søkehistorikk.

Tabell 1| søker på hver enkel søketerm. «MS» ble fjernet som egen søketerm i Pubmed. Cochrane begrensninger: januar 2014- desember 2020, all type litteratur. Pubmed begrensninger: artikler som kan leses i fulltekst, er meta-analyser, reviews eller systematiske oversikter siste 5 år. De øverste resultatene i hver kolonne viser alltid resultater fra Cochrane. De nederste resultatene i hver kolonne viser alltid resultater fra Pubmed.

Dato	Søkeord	N = antall treff Cochrane N = antall treff Pubmed	Leste titler	Leste abstrakter	Studier lest i fulltekst	Studier ekskludert
07.12.2020	Multiple sclerosis	N=8,310 N=5,219	0 0	0 0	0 0	0 0
07.12.2020	MS	N=13,978 N= ikke søkt	0 0	0 0	0 0	0 0
07.12.2020	Amantadine	N=422 N=217	0 0	0 0	0 0	0 0
07.12.2020	Infecto flu	N=1 N=216	1 0	1 0	0 0	0 0

07.12.2020	Symmetrel	N=2	2	2	0	0
		N=216	0	0	0	0
07.12.2020	Activity	N=198,078	0	0	0	0
		N=131,660	0	0	0	0
07.12.2020	Exercise	N=78,912	0	0	0	0
		N=19,045	0	0	0	0
07.12.2020	Training	N=87,827	0	0	0	0
		N=57,963	0	0	0	0
07.12.2020	Endurance	N=8,484	0	0	0	0
		N=1,286	0	0	0	0
07.12.2020	Stamina + trials cochrane	N=115	115	0	0	0
		N=17	17	0	0	0
07.12.2020	Energy	N=24,301	0	0	0	0
		N=23,191	0	0	0	0

07.12.2020	Fatigue	N=28,218	0	0	0	0
		N=4,346	0	0	0	0
07.12.2020	Tiredness	N=794	0	0	0	0
		N=4,372	0	0	0	0
07.12.2020	Exhaustion	N=3,010	0	0	0	0
		N=2,522	0	0	0	0
07.12.2020	Lethargy	N=698	0	0	0	0
		N=161	0	0	0	0
Totalt		N=453,150	118	3	0	0
		N=280,431	17	0	0	0

Tabell 2| Kombinerer søketermer innad i PIO-kolonnene med «OR». I Pubmed ble «MS» og «activity» fjernet.

Dato	Søkeord	1. Antall treff Cochrane 2. Antall treff PubMed	Leste titler	Leste abstrakter	Studier lest i fulltekst	Studier ekskludert
08.12.2020	(1 OR 2) (Multiple sclerosis OR MS)	1. 17, 344 2. -	0 -	0 -	0 -	0 -
08.12.2020	(3 OR 4 OR 5) (Amantadine OR infecto flu OR Symmetrel)	1. 423 2. 217	0 0	0 0	0 0	0 0
08.12.2020	(6 OR 7 OR 8) (Activity OR exercise OR training)	1. 289,340 2. 70,141 (- activity)*	0 0	0 0	0 0	0 0
08.12.2020	(9 OR 10 OR 11) (Endurance OR stamina OR energy)	1. 32,167 2. 1,301 (- energy)*	0 0	0 0	0 0	0 0

08.12.2020	(12 OR 13 OR 14 OR 15) (Fatigue OR tiredness OR exhaustion OR lethargy)	1. 31,536 2. 6,956	0 0	0 0	0 0	0 0
Total:		1. 370,810 2. 78,615	0 0	0 0	0 0	0 0

Tabell 3| kombinerer PI-kolonnene med «AND». Tar bort *trials* i Cochrane etter det andre søket.

Dato	Søkeord	1. Antall treff Cochrane	Leste titler	Leste abstrakter	Studier lest i fulltekst	Studier ekskludert
		2. Antall treff PubMed				
08.12.2020	(1 OR 2) AND (3 OR 4 OR 5) (Multiple sclerosis OR MS) AND (amantadine OR infecto flu OR symmetrel)	1. 46 2. 216	46 0	20 0	6	6 artikler ekskludert. 0
08.12.2020	(1 OR 2) AND (6 OR 7 OR 8) (Multiple sclerosis OR MS) AND (activity OR exercise OR training)	1. 62* 2. 62	62 62	22 4	3 0	1 av 3 artikler inkludert (art. 1). 2 av 3 artikler ekskludert.

	- trials* (gjelder fremover)					
08.12.2020	(1 OR 2) AND (9 OR 10 OR 11)	1. 7	7	7	0	0
	(Multiple sclerosis OR MS) AND (endurance OR stamina OR energy)	2. 31 (- energy)	31	3	0	0
08.12.2020	(1 OR 2) AND (12 OR 13 OR 14 OR 15)	1. 1726				
	(Multiple sclerosis OR MS) AND (fatigue OR tiredness OR exhaustion OR lethargy)	21* 2. 6,934	21	3	0	
			0	0	0	
Totalt:		1. 136	136	52	9	1 av 9 artikler inkludert
		2. 7,243	93	7	0	

Tabell 4| kombinerer alle PIO-kolonnene med «AND» og «OR» innad i kolonnene. Begrenser søket til de siste 2 årene på Cochrane.

Dato	Søkeord	1. Antall treff Cochrane	Leste titler	Leste abstrakter	Studier lest i fulltekst	Studier ekskludert
		2. Antall treff Pubmed				
08.12.2020	(1 OR 2) AND (3 OR 4 OR 5) AND (12 OR 13 OR 14 OR 15)	1. 37 2. 6,933	37 0	7 0	0 0	0 0
08.12.2020	(1 OR 2) AND (6 OR 7 OR 8) AND (11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15)	1. 1059 2. –	50 første 0	1 0	0 0	0 0
08.12.2020	(1 OR 2) AND (9 OR 10 OR 11) AND (11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15)	1. 91 2. 239	91 0	11 0	5 0	5 studier ekskludert
Totalt:		1. 1187 2. 6933	128 0	18 0	5 0	5 studier ekskludert

Tabell 5| kombinerer de mest sentrale termene i PIO med «AND». Begrensninger på Pubmed endret til siste 6 årene.

Dato	Søkeord	1. Antall treff Cochrane 2. Antall treff Pubmed	Leste titler	Leste abstrakter	Studier lest i fulltekst	Studier ekskludert
10.12.2020	(1) AND (3) AND (12) (Multiple sclerosis) AND (Amantadine) AND (fatigue)	1. 17 2. 5	17 5	3 3	0 3	0 2 av 3 studier inkludert (art. 4,5). 1 av 3 studier ekskludert
10.12.2020	(1) AND (6) AND (12) (Multiple sclerosis) AND (activity) AND (fatigue)	1. 528 2. 122	0 0	0 0	0 0	0 0
10.12.2020	(1) AND (7) AND (12) (Multiple sclerosis) AND (exercise) AND (fatigue)	1. 160 2. 80	160 80	20 7	0 5	0 4 av 5 studier inkludert

						(art. 2,3,6,7). 1 av 5 studier ekskludert
10.12.2020	(1) AND (8) AND (12) (Multiple Sclerosis) AND (training) AND (fatigue)	1. 179 2. 57	0 57	0 0	0 0	0 0
10.12.2020	(1) AND (9) AND (12) Multiple Sclerosis AND endurance AND fatigue	1. 27 2. 6	27 6	0 0	0 0	0 0
10.12.2020	1 AND 10 AND 12 Multiple Sclerosis AND stamina AND fatigue	1. 0 2. 0	0 0	0 0	0 0	0 0
10.12.2020	(1) AND (11) AND (12)	1. 15 2. 13	15 15	1 0	1 0	1 studie ekskludert

	Multiple Sclerosis AND energy AND fatigue					
Totalt:		1. 926 2. 283	1. 219 2. 175	1. 24 2. 10	1 8	6 av 9 studier lest i fulltekst inkludert

Vedlegg 3| Litteratormatrise

Navn Årstall	Hensikt/formål	Studiedesign	Metode:	Resultater i forhold til denne litteraturstudien:
1. Exercise therapy for fatigue in Multiple Sclerosis 2015	Avgjøre effektiviteten og tryggheten av treningsterapi sammenlignet med ikke-trenings kontrollgrupper eller andre intervensjon på MS fatigue.	Systematisk oversikt og meta-analyse. 45 inkluderte RCTs i systematisk oversikt/36 inkluderte RCTs i meta-analyse	Deltakere: 2250 deltakere totalt. 1603 MS pasienter i meta-analyse (MC Donald kriteria) EDSS: 6.5 eller mindre Alder: 18+ <i>For studier med fokus på utholdenhet: 18-65 år.</i> Kjønn: begge kjønn Type MS: Alle typer MS. Stor andel rrMS Målemetode: - MFIS (N=8 studier) - FFS (N=13 studier) brukte - Andre målemetoder (N=5 studier)	1. Generell treningsterapi kan redusere fatigue med -6.9 poeng (MFIS)/-5.4 poeng (FFS) 2. Utholdenhetstrening kan redusere fatigue med -7,4 poeng (MFIS)/ -4.2 (FFS) 3. Styrketrening kan påvirke fatigue med 0.5 poeng (MFIS)/ 0,3 (FFS) 5. Kombinert trening kan redusere fatigue med -12,6 poeng (MFIS)/ -7,1 (FFS) Ved å se på de forskjellige treningsintervensjonene er det en signifikant effekt med utholdenhetstrening og kombinert trening. Det er ikke rapportert bieffekter ved bruk av trening.

<p>2. The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis</p> <p>2020</p>	<p>Hensikten med studien er å undersøke treningseffekter på MS fatigue.</p>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>31 inkluderte studier i meta-analysen</p>	<p>Deltakere: 1434 MS pasienter (720 intervensjon/714 kontroll)</p> <p>EDSS: mellom 0.0 og 6.0</p> <p>Alder: 18+</p> <p>Kjønn: begge kjønn</p> <p>Type MS: alle typer</p> <p>Målemetode: FFS/MFIS</p>	<p>18 av 31 viser en signifikant effekt av trening på MS fatigue. Basert på resultatene fra meta-analysen var SMD før og etter treningsintervensjonene 23.8 ± 6.2 og 16.9 ± 3.2 poeng på FFS-skala, noe som indikerer at fysisk aktivitet reduserer fatigue hos pasienter med Multipel Sklerose.</p> <p>Studien foreslår og anbefaler fysisk trening som behandlingsintervensjon for å redusere fatigue hos MS pasienter.</p>
<p>3. Which behavioural and exercise interventions targeting fatigue show the most promise in multiple sclerosis?</p>	<p>For å vurdere hvilke atferds eller treningsintervensjoner som har størst potensiale i å redusere MS fatigue.</p>	<p>En systematisk oversikt med narrative synthesis og meta-analyse</p> <p>34 studier i systematisk oversikt.</p>	<p>Deltakere: 2,434 deltakere i den systematiske oversikten (34 studier), 1,991 deltakere i meta-analysen (31 studier). MS diagnose etter MC Donald kriteria</p> <p>EDSS: gjennomsnittlig mellom 2.4-5.5</p> <p>Alder: 18+</p> <p>Kjønn: begge kjønn</p>	<p>In terms of exercise, the meta-analysis of the 13 exercise interventions suggested that at the end of treatment, exercise on average has a large effect on fatigue (s. 13).</p> <p>Samlet SMD (95% CI) er -0.84 (-1.20, 0.47) i favør til trening. 12 av 13 studier viser bra effekt av trening som intervensjon for å redusere fatigue hos pasienter med MS. Meta-analysen sier at trening generelt har en stor effekt på fatigue.</p>

<p>2019</p>		<p>31 studier i meta-analyse. 30 av 31 studier er RCTs.</p>	<p>Type MS: minst 50% av deltakerne på hver studie har pwMS (p. 3). 24 studier inkluderte pasienter både med RRMS og PPMS, (71%), 3 studier inkluderte kun PPMS og 7 studier har ikke rapportert type MS (p. 4).</p> <p>Målemetode: MFIS og FFS</p>	
<p>4. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis 2017</p>	<p>Hensikten med studien er å avgjøre og systematisere effektiviteten og bieffektene av medikamentell behandling mot MS fatigue (p. 256-257)</p>	<p>Systematisk oversikt og meta-analyse 11 inkluderte RCTs.</p>	<p>Deltakere: og 723 deltakere. Pasienter diagnostisert med MS. EDSS: ukjent Alder: 18+, gjennomsnittsalder er 25 til 40 år p. 258 Kjønn: begge kjønn, 10 av 11 studier har over 52.8% kvinner</p>	<p>SMD med (95% CI) er -1.09 (CI 95% 1.30, -0.87). 5 av 7 studier sammenligner effekten av Amantadine og placebo. 4 av 5 studier favoriserer behandling med Amantadine. 1 av 5 studier viser like god effekt av Amantadine og kontrollbehandling.</p>

			<p>Type MS: alle typer MS. Ukjent type (n=3/11 studier), rrMS (n=8/11 studier).</p> <p>Målemetode:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MFIS (n=4 studier) - FFS (n=7 studier) - FIS og VAS (n=2 studier totalt) 	
<p>5. The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis</p> <p>2017</p>	<p>Hensikten var å skape oppdaterte forskningsbase rte anbefalinger for behandlingen av MS-relatert Fatigue, samt formulere emner for fremtidige randomiserte</p>	<p>Review article</p> <p>24 reviews (17 ikke-farmakologiske, 5 farmakologiske og 2 kombinerte) som inneholder totalt 339 studier.</p>	<p>Deltakere: 17,469 MS pasienter (p. 43).</p> <p>EDSS: 6.5 eller mindre</p> <p>Alder: 18 +. Gjennomsnittsalder 45.9 år</p> <p>Kjønn: 17,8% menn, 31,7% kvinner, 50,4% ukjent</p> <p>Type MS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=1669/10% RRMS - n=1023/5,6% PPMS/SRMS - n=13,446/83% ukjent <p>Målemetode:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 71% av treningsstudiene viser signifikant effekt på MS fatigue - Særlig kombinert trening viser høy signifikant effekt (n=20/23, 87%) - Utholdenhetstrening hadde en signifikant forbedring av MS fatigue i 4 reviews (n=19/37 studier, 51%). - Amantadine var ikke signifikant i 66% (n=10/15) studier. Ca 20-60% rapporterte om bieffekter. <p>Ingen farmakologiske studier viste sterke beviser for deres effektivitet i å forbedre MS fatigue (p. 48, 4,1). Ikke-farmakologiske intervensjoner hadde sterkest evidens for å forbedre MS-relatert fatigue p. 48).</p>

	kliniske studier.			
6. A scoping review of rehabilitation interventions that reduce fatigue among adults with Multiple Sclerosis 2015	Identifisere og summere tilgjengelig forskningslitteratur om rehabiliteringsintervensjoner for å håndtere MS fatigue.	A scoping review. 38 studier er inkludert. 17 (45%) treningsintervensjonsstudier, 21 (55%) atferdsforandringsintervensjoner. Antall studier RCTs ($n=20/38$).	Deltakere: voksne med MS. Gruppestørrelse på 7 til 36 deltakere. EDSS: mellom 0.0-6.0 (minimal til moderat score) Alder: voksen/18+, gjennomsnittlig alder er 30-55 år Kjønn: begge kjønn Type MS: alle undertyper MS, primært rrMS Målemetode: FFS og MFIS	ES (effektstørrelse) for treningsintervensjonene varierte fra 0.20 til 1.70. Ved å ta 95% CI viste tre treningsstudier signifikant intervensjonseffekt. Treningsintervensjonene inkluderte vestibulær rehabilitering (ES=1,70), et hjemmebasert selvstyrt treningsprogram (ES= 1.01) og progressiv motstandstrening (ES=0.79). Det blir ikke anbefalt én konkret t
7. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for	Hensikten med studien er å summere effekten av tre intervensjoner	Meta-analyse av 25 RCTs.	Deltakere: 1499 MS pasienter EDSS: 6.5 eller mindre	Farmakologisk behandling: 5 studier ser på Amantadine og 2 studier ser på Modafinil. ES for den farmakologiske behandlingen varierte fra -0.59 (95% CI: -1.26 til 0.55) til 0.55 (95% CI: -0.06 til 1.16). Gjennomsnittlig ES var 0.07 (95%

<p>people with multiple sclerosis: exercise, education and medication</p>	<p>for å behandle MS fatigue: trening, læring og farmakologisk behandling</p>		<p>Alder: 18+. Studiene rapporterte gjennomsnittsalder fra 25 år (farmakologisk intervensjon) til 56 år (læringsintervensjon).</p> <p>Kjønn: ingen begrensning, dominert av kvinner</p> <p>Type MS: ingen begrensning</p> <p>Målemetode:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FFS (n=11/25) - MFIS (n=8/25) - FIS (n=2/25) 	<p>CI: -0.22-0.37, $P=0.63$). Ingen studier på Amantadine viser signifikant effekt.</p> <p>Trening: ES for treningsintervensjonene varierte fra -0.24 (95% CI: -1.15 til 0.64) til 2.05 (95% CI: 1.00-3.11). Gjennomsnittlig ES var 0.57 (95% CI: 0.10-1.04, $P=0.02$). 9 av 10 studier viser effekt av trening på fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose. Ved 95% CI viser 3 av 10 studier signifikant effekt på å redusere fatigue hos pasienter med Multippel Sklerose (under punkt 3.4).</p> <p>Amantadine viser dårligst effekt av alle intervensjonene som blir sammenlignet. Den farmakologiske effekten er svak og ufullstendig. Det er ikke mulig å identifisere hvilke typer trening eller hvilke komponenter av trening som burde bli inkludert i en intervensjon for å få positive effekter på MS fatigue.</p>
---	---	--	---	---

				Trening har en sterkere og mer signifikant effekt på MS fatigue sammenlignet med Amantadine.
--	--	--	--	--