

L'importanza della terapia sintomatica nella sclerosi multipla

Alessandro Leonardi

Centro Sclerosi Multipla ASL1 Imperiese

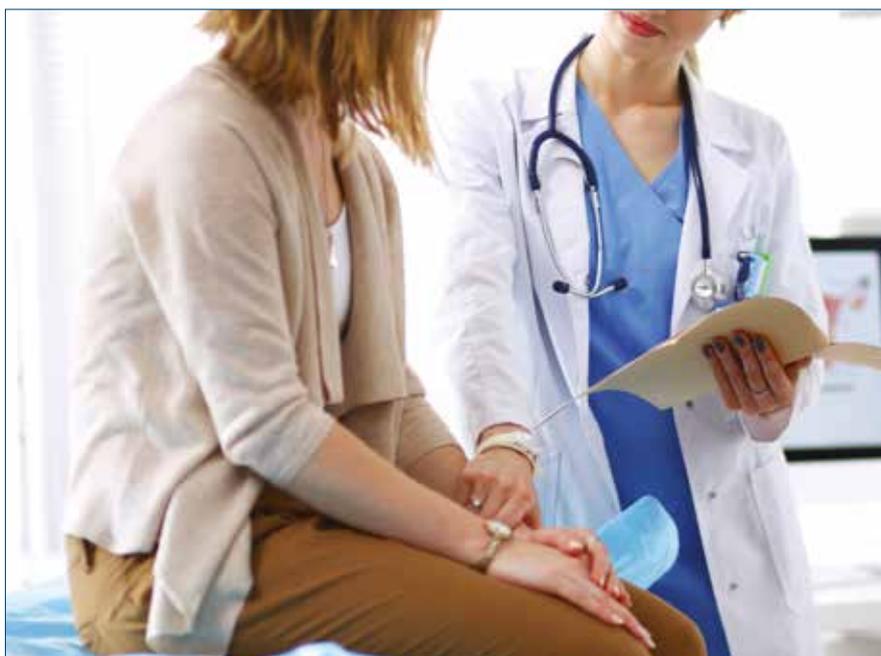
Introduzione - La terapia sintomatica nella sclerosi multipla non è una terapia con la "T" minuscola

Negli ultimi anni lo straordinario sviluppo di terapie “immuno-eziologiche” per la sclerosi multipla (SM), cioè di terapie in grado di modificare la storia naturale della malattia, la sua progressione, la sua aggressività, ha radicalmente modificato il quotidiano lavoro del neurologo negli ambulatori dedicati alla SM.

Oggi, fortunatamente, rispetto a solo pochi anni fa, dedichiamo molto più tempo e più energie agli aspetti terapeutici. In occasione di ogni visita, ogni volta che visioniamo una RMN, ogni volta che risentiamo il nostro paziente al telefono, ci chiediamo se la sua terapia è idonea e sufficiente, se dobbiamo pensare ad uno *shift* verso un nuovo farmaco, se la terapia è ben vigilata (sono stati fatti i controlli ematochimici e radiologici del caso, specie per le seconde e terze linee? È stata fatta la visita oculistica, quella cardiologica o dermatologica?).

Ad ogni incontro con i nostri pazienti, ci concentriamo su sempre più numerose variabili cliniche e immunologiche, chiedendoci se la terapia sia diventata inaccettabilmente rischiosa, dato lo stato clinico del paziente, o al contrario se sia nostro dovere effettuare un “salto di intensità” della stessa, alla luce del quadro clinico e/o neuroradiologico. Qual è

lo *status* immunologico ipotetico attuale del nostro paziente, alla luce della serie di trattamenti già effettuati in passato? In effetti, oggi la sequenza possibile di utilizzo, negli anni, dei molteplici trattamenti immuno-eziologici a disposizione, porta a infiniti scenari “paziente-specifici”, che ci stiamo abituando sempre più a dover valutare, ricostruire, ponderare,



ripensare la terapia. Ad ogni rivalutazione, ci chiediamo, in buona sostanza, da che “storia di terapia” viene un paziente e, verosimilmente, verso quale terapia potrebbe dover andare, negli anni futuri. Il concetto di “bilancio rischio-beneficio” diviene sempre più complesso e cruciale. Tutto questo ci qualifica, come neurologi specialisti in sclerosi multipla, ci rende orgogliosi per quanto possiamo offrire, rispetto al passato, ai nostri pazienti e ci spinge ad un aggiornamento scientifico sempre più complesso e stimolante, anno dopo anno. Come molti Autori affermano, in modo più o meno provocatorio: ogni neurologo specialista in SM dovrebbe oggi, per quanto possibile, divenire un “neuro-immunologo”. Tuttavia, tutto questo crescente sforzo potrebbe paradossalmente sottrarre il nostro tempo e le nostre attenzioni ad un altro tipo di terapia, che non va affatto considerata terapia con la “T” minuscola.

Si tratta della terapia sintomatica, cioè della terapia che, pur non modificando la storia naturale della sclerosi multipla, riduce o abolisce uno o contemporaneamente più sintomi causati dalla malattia stessa (un farmaco triciclico, serotoninergico, duale o GABAergico, ad esempio, può migliorare contemporaneamente ansia, sonno, umore, dolore e fatica, nonché eventuali sintomi parossistici).

Principali problemi legati alla terapia sintomatica nella sclerosi multipla

Nella pratica clinica quotidiana, il neurologo deve tenere presenti alcune criticità legate alla terapia sintomatica per la sclerosi multipla.

I sintomi sono tanti: tanti sono nascosti!

Il paziente con sclerosi multipla non

sempre parla spontaneamente e/o a sufficienza con il neurologo dei propri sintomi. Per trovare sicura conferma a tale affermazione, basterà notare in letteratura la variabilità dei dati di prevalenza nella SM di sintomi come fatica, dolore, disturbi parossistici o visivi cronici, turbe sessuali, cognitive o sfinteriche, alterazioni del sonno o dell'umore, ansia, turbe del comportamento ⁽¹⁾.

Il neurologo dovrebbe pertanto, ad ogni visita, eseguire una rapida *check-list* dei principali sintomi potenziali di malattia, considerando sempre che:

- 1) **anche pazienti con EDSS basso spesso hanno sintomi;**
- 2) **molti sintomi non vengono riferiti per pudore** (si pensi all'incontinenza o ai problemi della sfera sessuale);
- 3) **molti sintomi non vengono riferiti per turbe cognitive** (fondamentale, a tale proposito, può essere la presenza di un *caregiver* affidabile). In effetti, la rilevanza di molteplici tipologie di turbe delle funzioni superiori è oggi ben dimostrata in letteratura, e non necessariamente in pazienti con grave disabilità motoria, né con lunga storia di malattia;
- 4) **molti sintomi non vengono intercettati a sufficienza per difficoltà a percepirlili, interiorizzarli** (cosiddetto *insight*) o anche semplicemente esprimerli semanticamente da parte del paziente (si pensi al concetto di depressione, ansia, fatica, disequilibrio/vertigine, ma anche di parestesia/disestesia o disfagia);
- 5) **talora il paziente non parla di un sintomo poiché non lo ritiene correlato alla SM**, o quanto meno non in rapporto diretto (si pensi ad alcuni tipi di dolore, o nuovamente alla fatica, o ancora alle turbe dell'umore o della sessualità);
- 6) **talora il paziente non parla di un**

sintomo poiché non ha alcuna aspettativa o speranza che riferire il problema possa comportare una prospettiva di miglioramento/modifica del suo *status* clinico (si considerino ancora gli esempi paradigmatici della depressione, dei disturbi cognitivi, della fatica e, seppure più raramente, della disfagia).

Per quanto fino ad ora detto, l'elenco di sintomi di SM riportati nella tabella I, e di criticità ad essi legati, non potrà che essere frammentato e parziale, utile forse solo a richiamare la nostra attenzione quotidiana sulla rilevanza, per il paziente, dell'aspetto puramente sintomatologico della malattia.

Il nostro tempo è poco: ogni minuto è prezioso!

Sempre più spesso in letteratura, non solo in ambito neurologico, viene sottolineato il fatto che un paradossale “effetto collaterale” legato al progredire della scienza medica sia il progressivo ridursi del tempo di cui i medici dispongono. Più sono le cose che possiamo e dobbiamo fare per i nostri pazienti, infatti, più pazienti diagnosticliamo e più ne seguiamo nel tempo con rigore (la SM è una patologia emblematica da questo punto di vista), più siamo chiamati a dover capitalizzare davvero ogni minuto durante ciascuna visita ambulatoriale. L'ottimizzazione della terapia sintomatica nella SM è un ottimo esempio di come questa criticità sia oggi reale in Medicina.

Al fine di intercettare i sintomi del paziente nel poco tempo a disposizione, durante la quotidiana attività ambulatoriale, molti Autori consigliano di non trascurare mai, indipendentemente dalla tipologia di paziente (età, EDSS, anni di malattia, etc.) almeno 5 macro-ambiti sintomatologici, che andranno routinariamente esplorati e

SINTOMO	FARMACI	CRITICITÀ E POTENZIALITÀ
Fatica	Modafinil	Rimborsabilità
Turbe urinarie	Anticolinergici	Tolleranza (costipazione, turbe cognitive, nausea, secchezza delle fauci)
Dissinergia sfinterico-detrusoriale	Tossina botulinica	Pochi operatori formati, ma interessanti dati di efficacia. Necessità di diagnosi mirata (test urodinamici)
Turbe dell'erezione	Sildenafil o analoghi di classe	Rimborsabilità. È dimostrato che migliori la qualità della vita (aspetti anche psicodinamici) ⁽²⁾ . Preoccupazioni di sicurezza spesso ingiustificate. Probabilmente ancora sottoutilizzati (pudore e disagio del paziente, ma anche del medico!). Talora non va sottovalutata una depressione sottostante.
Turbe fecali e urinarie, turbe sessuali (in entrambi i sessi)	?	Considerare spesso la riduzione o sospensione di alcune categorie di farmaci (antidepressivi, anticolinergici, antiepilettici), viste anche le scarse opzioni farmacologiche oggi disponibili, piuttosto che introdurre di nuovi!
Disequilibrio/lentezza di marcia	4-aminopiridina	Rimborsabilità (ma esiste una alternativa "galenica"), qualche <i>warning</i> sulla sicurezza
Spasticità	Cannabinoidi	Rimborsabilità (ma esistono alternative "galeniche"). Prudenza (ma non timore!) riguardo agli aspetti medico-legali (guida, etc.). Effetti positivi anche sul dolore e sui sintomi urinari
Fatica	Amantadina	Prescrivibilità, tossicità (attenzione in caso di insufficienza renale o cardiaca, o se vi sono aritmie)
Dolore	Triciclici, SSRI, FANS, oppiacei, antiepilettici, infiltrazioni/ozonoterapia	Necessità di una caratterizzazione il più possibile precisa del dolore, prima di scegliere il farmaco (Dolore centrale? Periferico? Misto? Muscolo-scheletrico?). Da non sottovalutare mai il controllo della spasticità, la fisioterapia, il controllo di ansia, depressione, insonnia. Talora indispensabile una collaborazione con lo specialista di terapia antalgica, meglio se "dedicato"/in contatto con il Centro SM
Nevralgia trigeminale	Antiepilettici, oppiacei, FANS	Forse efficacia lievemente minore rispetto alle forme idiopatiche, con maggiore necessità di opzioni chirurgiche. Problema di dose massima tollerata (forse nella SM è minore, rispetto alla popolazione generale?). Attenzione agli effetti collaterali, anche cognitivi. Interessante l'utilizzo <i>off label</i> di cerotti alla lidocaina applicati sul volto
Tremore	Triciclici, antiepilettici, benzodiazepine	Necessità di caratterizzare meglio, se possibile, il sottotipo di tremore. Risultati storicamente piuttosto deludenti (ma possibilità di migliorare indirettamente ansia, insonnia, depressione, fatica, che sono spesso concomitanti)

Tabella I. Sintomi e criticità legate alla SM.

riconsiderati a ogni valutazione clinica del paziente, e possibilmente anche ad ogni rivalutazione telefonica:

1. fatica
2. dolore
3. umore/status timico
4. sonno
5. funzioni sfinteriche

Seguendo una simile *flow chart*, che con la pratica clinica tenderà a diventare automatica, si ha anche il vantaggio di intercettare, per così dire in via indi-

retta e/o "crociata", altri sintomi cardini nella SM (si pensi solo al rapporto tra ansia e sonno, ansia e umore, fatica e *status* timico, dolore e spasticità, etc.).

La qualità della comunicazione con il paziente: un aspetto cruciale anche per trattare la SM

Dagli anni '40 del secolo scorso (scuola di Palo Alto, terapia della Gestalt) si sono moltiplicate in letteratura indicazioni ed evidenze sempre più rigorose riguardo ai criteri e alle caratteristiche oggettivabili di una co-

municazione efficace, e sul fatto che essa possa essere appresa/migliorata in maniera relativamente indipendente dalle attitudini soggettive e caratteriali del comunicatore (in questo caso, del medico). Oggi molti clinici esperti sottolineano la grande utilità nell'applicare alcuni di questi criteri nella pratica clinica quotidiana, a ogni livello e *setting*. Nello specifico, lavorare sulla qualità della comunicazione è raccomandabile anche per trattare al meglio la SM in generale, e i suoi sintomi in particolare. Ciò risulterà

evidente considerando due caratteristiche peculiari della SM:

- cronicità della patologia: rapporto pluriennale del paziente con lo stesso neurologo, con tutte le opportunità conseguenti di potere e dovere costruire un rapporto comunicativo medico-paziente significativo e di buona qualità;
- giovane età di molti pazienti alla diagnosi: molti dei problemi/sintomi che il paziente, potrà presentare durante la lunga parabola di malattia, dal lavoro alla sessualità, alla genitorialità, alla fase più avanzata (necessità di assistenza, perdita di autonomia, etc.). I problemi/sintomi del paziente tendono, inoltre, a mutare e a sovrapporsi negli anni, rendendo necessaria la qualità della comunicazione con il proprio neurologo e particolarmente gratificante per entrambe le parti.

Alcune regole generali di comunicazione possono rivelarsi particolarmente utili in generale al medico, e in particolare al neurologo che si occupa di SM:

1. **Domande rapide, dirette e comprensibili** (Dorme bene? Ha dolori? Urina e va di corpo con problemi? Si sente affaticato/triste/scoraggiato/angosciato/arrabbiato, nel suo quotidiano?).
2. **Verifica periodica che il paziente abbia compreso ciò che gli viene comunicato.** Le regole base della comunicazione prevedono, ad esempio, che l'interlocutore, in questo caso il paziente, sia incoraggiato a verbalizzare dubbi o incertezze o a riassumere, a parole sue, i concetti chiave emersi nel corso del colloquio. Nel nostro caso specifico, a riassumere quanto viene raccomandato dal neurologo riguardo alla gestione di un certo sintomo o sulla posologia di un certo farmaco.



3. **Affrontare un sintomo/problema importante da più punti di vista.**

Emblematico è l'esempio di ansia, depressione o della fatica che, come già ricordato, spesso vanno intercettati in modo indiretto, cioè al di là della verbalizzazione di tristezza, di angoscia o di affaticamento da parte del paziente. Cambiando termini o quesiti che al medico potrebbero sembrare equivalenti, da paziente a paziente, e da contesto a contesto, si possono infatti ottenere risposte molto differenti. Ad esempio, il concetto di "umore" o "ansia" dice poco o nulla a molti: più intuitivi saranno termini meno scientifici, ma non per questo meno utili al fine di intercettare bisogni, come "rabbia", "stress", "tensione".

4. **Valorizzare la comunicazione non verbale**, che nel caso specifico dei sintomi della SM, può aiutare a intercettare sintomi psichiatrici-cognitivi, ma anche dolorosi, altrimenti spesso "occulti".

I farmaci sintomatici aumentano: la complessità anche

Fortunatamente, negli anni, il numero e la varietà dei farmaci utilizzabi-

li nella SM è accresciuto. Si pensi ai cannabinoidi o alla tossina botulinica per la spasticità, ai nuovi antidepressivi, neurolettici o tranquillanti-ipnotici, ai nuovi farmaci urologici per la urge minzionale, per l'incontinenza o per le turbe di erezione.

In generale, i pazienti risultano più spesso politrattati rispetto al passato, sia perché l'età media dei soggetti seguiti negli ambulatori dedicati alla SM tende ad aumentare, sia per il progredire della farmacologia anche oltre l'ambito neurologico. Ad esempio, i nuovi anticoagulanti orali hanno portato e porteranno sempre più, auspicabilmente, ad un incremento di soggetti scoagulati.

Tuttavia, tutto questo determina alcune criticità:

- maggior rischio di interazioni tra farmaci neurologici, come ad esempio tra fingolimod e alcuni farmaci cardiologici, tra cannabinoidi e alcuni farmaci "neuro-psichiatrici";
- maggior rischio di interazione con farmaci non neurologici: ad esempio tra carbamazepina o SSRI e vecchi o nuovi anticoagulanti orali;
- maggiore necessità di attenta titolazione: il principio clinico, sempre

estremamente utile, dello *start low and go slow* è dimostrato essere tanto più necessario quanto più aumenta il numero di farmaci assunti da un paziente;

- maggiore necessità di utilizzare dosaggi personalizzati: è dimostrato per un maggiore numero di farmaci assunti dal paziente, potrebbero essere necessari dosaggi più bassi o più alti della media, a parità di età, peso e funzione renale, e la rivalutazione dello schema terapeutico complessivo del paziente dovrebbe essere effettuata frequentemente (coinvolgendo anche maggiormente la medicina generale);
- maggiore attenzione alla cosiddetta “riconciliazione terapeutica”, autentica priorità di salute collettiva in Occidente, anche secondo le indicazioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità. Riconciliare la terapia non vuol dire solo ricostruire tut-

ti i farmaci assunti dal paziente e in che dosaggi, prima di modificarla o anche semplicemente confermarla, ma anche ricostruire di volte in volte importanti variabili come variazioni di peso, utilizzo di fitoterapici o integratori (si pensi ai potenti effetti farmacologici dell’“Erba di San Giovanni”), utilizzo di dispositivi medicati (spesso non percepiti dal paziente come “farmaco”), o di regimi dietetici scorretti.

Partendo ora dai farmaci per arrivare ai sintomi, nuovamente in modo inevitabilmente parziale e non esaustivo, possiamo proporre i seguenti ulteriori stimoli di riflessione per il neurologo impegnato ad affrontare i sintomi della SM (Tab. II).

La terapia sintomatica non è solo farmacologica!

L’evidenza scientifica, ancora in larga misura insoddisfacente o incompleta

riguardo alle terapie non farmacologiche dei sintomi legati alla SM, non deve far dimenticare al neurologo che:

- un atteggiamento di totale chiusura in merito è controproducente, almeno nella costruzione di un rapporto solido e costruttivo con il paziente. Quello che è importante per i nostri pazienti deve essere tale anche per noi medici, per supportare in modo rigoroso, o al contrario talora confutare con maggiore sicurezza scientifica (come l’esempio della cosiddetta CCSVI ci ha probabilmente insegnato);
- il rifiuto da parte del neurologo di approfondire tematiche care al paziente, o comunque con le quali il paziente si troverà spesso a confrontarsi (media, internet, gruppi in rete di pazienti, associazioni, etc.), lo pone in una posizione di maggiore debolezza e minore autorevolezza. Ad esempio, ogni medico oggi è

FARMACO	UTILIZZI/SINTOMI	CONSIDERAZIONI
Antiepilettici (CBZ, LMT, GBP, PRG, TPR, PHE)	Dolore, umore, sintomi parossistici	Tolleranza talora problematica, efficacia discreta o buona, frequente rischio di interazione con altre terapie
Triciclici	Dolore, umore, sintomi parossistici	Efficacia buona o ottima, tolleranza variabile, possono agire utilmente su più sintomi
SSRI	Dolore, umore, sintomi parossistici	Efficacia buona o ottima, tolleranza buona, ma attenzione alle turbe sessuali o alle interazioni con gli anticoagulanti. Possono agire utilmente su più sintomi in parallelo
Cannabinoidi	Spasticità, dolore, “vescica neurologica”	Buona tolleranza, spesso benefici multipli, cioè su più sintomi. Unica indicazione ministeriale rimane tuttavia la spasticità non responsiva a farmaci di prima linea
Antispastici GABAergici orali (baclofen, gabapentina/pregabalin, benzodiazepine)	Spasticità, dolore, sintomi parossistici	Efficacia molto variabile da caso a caso, tolleranza discreta. Va ben ponderato, e ben spiegato al paziente, il rischio di una riduzione eccessiva del “tono posturale”, che può essere controproducente. La benzodiazepina è spesso sotto-utilizzata, ma può migliorare anche aspetti psichici
Antispastici GABAergici intratecali (baclofen “in pompa”)	Spasticità, dolore	Indispensabile un’attenta selezione del paziente e una équipe esperta per il corretto <i>follow-up</i> . Probabilmente, fatte queste precisazioni, ancora sotto-utilizzati

Tabella II. Farmaci sintomatici utilizzabili nella SM.

SINTOMO	TERAPIA NON FARMACOLOGICA	OSSERVAZIONI
Fatica	Supporti refrigeranti	Probabilmente utili in casi selezionati. Variabilità di risposta notevole da caso a caso
Turbe cognitive	Terapia cognitivo-comportamentale (CBT), esercizio fisico, terapia occupazionale	Considerare i potenziali benefici psicologici e il possibile miglioramento dello stato di salute "generale" ⁽³⁾ . Necessità di riabilitatori esperti/formati ad hoc. <i>Overlap</i> con la fatica ⁽⁴⁾
Fatica	Yoga, fitness, acquagym	Considerare i potenziali benefici psicologici e/o legati alla socializzazione. <i>Overlap</i> con depressione e <i>status</i> cognitivo ⁽⁵⁾
Spasticità	Stretching	Utile nella spasticità lieve, specie se supervisionato dal fisioterapista
Depressione	Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)	Crescenti evidenze. Azione anche su turbe cognitive
Depressione	Esercizio fisico	Crescenti evidenze, ma problemi di standardizzazione. Azione anche su dolore e spasticità lieve. Utile probabilmente anche sulla "riserva cognitiva", certamente sulla riduzione del rischio vascolare. Spesso utili benefici di socializzazione
Turbe urinarie	Terapia comportamentale, <i>training</i> della muscolatura del pavimento pelvico, stimolazione elettrica muscolare ⁽⁶⁾	Probabile utilità di un approccio combinato, necessità di un urologo o ginecologo specializzato in "vescica neurologica" che collabori costantemente con il Centro SM
Turbe intestinali (stipsi, incontinenza e/o urgenza fecale)	Modificazioni della dieta	Particolarmente raccomandabili mancando soddisfacenti terapie farmacologiche. Vanno sempre affrontate in parallelo all'aspetto urinario. Utile dietologo e/o gastroenterologo dedicati, meglio se in stretto contatto con il Centro SM
Turbe intestinali	<i>Biofeedback therapy</i>	Indicata se vi è una defecazione dissinergica (è quindi necessario individuarla anamnesticamente), può migliorare anche eventuali aspetti ansioso-depressivi. Utile un gastroenterologo dedicato/consulente del Centro SM
Disequilibrio	Tecniche di prevenzione delle cadute	Un'ampia letteratura ne sottolinea l'efficacia e l'importanza prognostica (seppure spesso non riferita specificamente alla SM) e ne raccomanda il maggiore utilizzo, aumentando in particolare l'informazione ai pazienti e ai <i>caregivers</i> sul "problema caduta"
Disequilibrio/riserva motoria	Riabilitazione computerizzata	Evidenze da consolidare (grande problema di standardizzazione dei risultati scientifici). Da non sottovalutare il possibile vantaggio psicologico e/o cognitivo-timico secondario
Depressione/ansia	Psicoterapia	Sicura efficacia, operatore dipendente, ancora troppo poco raccomandata dai neurologi ⁽⁷⁾
Disequilibrio/vertigine	Riabilitazione vestibolare	Deve essere gestita da un ORL esperto, meglio se in contatto con il Centro SM. Dovrebbe probabilmente essere considerata più spesso, anche tenendo conto della modesta efficacia della terapia medica. Possibili vantaggi timici secondari

Tabella III. Terapie sintomatiche in corso di SM.

chiamato a chiarirsi le idee riguardo all'omeopatia - pratica priva di qualsiasi fondamento scientifico - o all'agopuntura - pratica con evidenze scientifiche;

- il miglioramento potenziale dello stato di salute "generale" del paziente (derivato spesso da terapie non farmacologiche quali attività fisica genericamente intesa, "allenamento", attività socializzanti, miglioramento della dieta e del profilo di rischio vascolare) non può essere trascurato o considerato secondario neppure da uno specialista, come il neurologo esperto di SM;
- spesso strategie non farmacologiche contribuiscono a costruire o a rinforzare nel paziente il senso di un corretto "percorso di cura", concetto assai importante per cercare di mi-

gliorare aspetti importanti come la *compliance* alle terapie tradizionali, l'appropriatezza nella prescrizione di esami paraclinici, etc. (Tab. III).

Conclusioni

Il corretto, tempestivo e ottimale utilizzo di farmaci sintomatici continua ad essere cruciale per la qualità di vita dei pazienti con SM. Se oramai è palese ad ogni neurologo che sotto-trattare con farmaci immuno-eziologici è scorretto e dannoso, bisogna sottolineare il fatto che un ragionamento simile dovrà essere applicato anche alla terapia sintomatica.

Utilizzare bene i farmaci sintomatici nella SM richiede esperienza e cultura (anche i farmaci sintomatici cambiano ed evolvono negli anni, e bisogna mantenere un buon aggiornamento

anche sui farmaci non neurologici per le possibili interazioni), e necessita di tempo e pazienza. Infatti, aumentando il numero di farmaci sintomatici prescritti, e variando prontamente gli stessi qualora i risultati non siano soddisfacenti, o qualora la tolleranza non sia buona, la vita del nostro paziente migliorerà in modo significativo, ma sarà spesso indispensabile sentire o vedere il paziente con maggiore frequenza.

Come detto, infatti, sarà spesso necessario titolare o scalare i dosaggi dei farmaci sintomatici, in modo variabile da caso a caso, e talora poco prevedibile. Come neurologi esperti di SM, vale quindi la pena ancora oggi, e forse ancor più rispetto al passato, approfondire il complesso argomento della terapia sintomatica ⁽⁸⁻¹⁰⁾ ■

Bibliografia

1. Patti F, Vila C. Symptoms, prevalence and impact of multiple sclerosis in younger patients: a multinational survey. *Neuroepidemiology* 2014;42(4):211-8.
2. Pöttgen J, Rose A, van de Vis W, et al; RIMS Special Interest Group Psychology and Neuropsychology. Sexual dysfunctions in MS in relation to neuropsychiatric aspects and its psychological treatment: A scoping review. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193381.
3. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol*. 2017;17(1):185.
4. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-88.
5. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(2):207-16.
6. Minardi D, Muzzonigro G. Lower urinary tract and bowel disorders and multiple sclerosis: role of sacral neuromodulation. 2005;8(3):176-81.
7. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(3):328-37.
8. Frohman TC, Castro W, Shah A, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(2):83-98.
9. Curtis JR, Back AL, Ford DW, et al. Effect of communication skills training for residents and nurse practitioners on quality of communication with patients with serious illness: a randomized trial. *JAMA* 2013;310(21):2271-81.
10. Moja EA, Poletti P. Comunicazione e performance professionale: metodi e strumenti. Il Modulo - La comunicazione medico-paziente e tra operatori sanitari. Ministero della Salute. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Ufficio III. Aprile 2016.