

---

## Progetto Sperimentale di valutazione del trattamento integrato tra terapia termale solfurea e terapia farmacologico - fisica in pazienti affetti da psoriasi

---

### **Definizione**

La Psoriasi è una malattia infiammatoria a decorso cronico fluttuante o recidivante. Può essere localizzata in ogni parte del corpo, frequentemente interessa parti visibili come le mani, il capo e il volto. La psoriasi ha conseguenze importanti sulla percezione della propria immagine corporea, sulle relazioni sociali e più in generale sulla qualità della vita (QoL).

Le lesioni cutanee tipiche della patologia consistono in iper-proliferazione dei cheratinociti e accumulo di linfociti T con memoria (TH1), secondo un meccanismo fisiopatologico mantenuto dalle medesime T-cellule.

Elemento chiave in questo meccanismo è la citochina pro-infiammatoria TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor) liberata da diverse cellule presenti a livello cutaneo, ivi compresi i cheratinociti e i linfociti T. Queste alterazioni si manifestano in genere sotto forma di placche eritemato- desquamative, localizzate principalmente sulle superfici estensorie dei gomiti e delle ginocchia, nei palmi delle mani e nelle piante dei piedi, nel cuoio capelluto e nelle zone intertriginose del corpo (ombelico, glutei, ecc.). Le lesioni possono essere associate a prurito, bruciore, alterazioni distrofiche delle unghie (in circa un terzo dei pazienti) e artropatia psoriasica (20-30%). La severità della patologia è valutata sui parametri seguenti: estensione delle lesioni sulla superficie corporea, intensità dei sintomi e grado di disabilità associato alla malattia. La gravità può essere ripartita tra lieve, moderata e severa. La maggioranza dei pazienti rientra nelle prime due categorie: circa il 10% della popolazione colpita soffre di forme di grado moderato-severo, mentre solo l'1% di forme gravi e complicate.

I soggetti con psoriasi moderata e severa mantengono generalmente lo stesso grado di severità per almeno undici anni. Una misura numerica validata e continua di severità è rappresentata dal Psoriasis Area and Severity Index (PASI) che valuta l'estensione delle lesioni e altri loro aspetti in combinazione con i segni clinici, presentando valori < 10 per la psoriasi di grado lieve, 10 – 20 per quella moderata e > 20 per la severa.

### **Incidenza e Prevalenza**

La psoriasi interessa il 2 - 4% della popolazione generale.

L'incidenza e la prevalenza della psoriasi è in realtà molto variabile in relazione all'età e alle diverse popolazioni. Secondo un ampio studio sulla popolazione inglese, la prevalenza aumenta gradualmente tra i 30 e i 69 anni di età, dopodiché diminuisce significativamente negli ultra-settantenni. Secondo una *review* del 2012 che ha preso in considerazione 53 studi effettuati in tutto il mondo la prevalenza nei bambini varia da uno 0% (a Taiwan) fino al 2.1% (proprio in Italia). Negli adulti lo stesso dato va dallo 0.91% registrato negli Stati Uniti al 8.5% del valore riscontrato in Norvegia. Sempre negli adulti la malattia varia dal 78.9/100,000 soggetti ogni anno (Stati Uniti) fino ai 230/100,000 soggetti-anno che si registrano in Italia. Nel nostro paese, stando ai dati dello studio PraKtis condotto dal Centro Studi GISED in collaborazione con DOXA ed il Laboratorio di

Epidemiologia Generale dell'Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri", la prevalenza della psoriasi raggiunge il 3,1%, dimostrando di essere una fra le malattie dermatologiche più frequenti.

- In Italia le persone affette sarebbero circa 2.500.000
- Il 20 % sviluppa una psoriasi "moderata-grave"
- Colpisce uomini e donne in uguale misura con insorgenza più frequente in età giovanile
- Nel 10 –25 % dei pazienti è presente anche artrite psoriasica (PsA)
- Ha una patogenesi immuno-mediata in cui fattori genetici predisponenti interagiscono con fattori ambientali scatenanti

L'ipotesi della causa genetica è supportata dal fatto che circa la metà delle persone colpite proviene da famiglia in cui vi sono altri casi di psoriasi; soprattutto nei gemelli monozigoti (con identico patrimonio genetico e con caratteristiche fisiche uguali) la psoriasi colpisce entrambi i fratelli nel 65-70% dei casi presi in esame. Di recente è stata dimostrata l'origine poligenica della malattia, dovuta al coinvolgimento di più geni.

### **Qualità di vita**

La psoriasi ha un forte impatto negativo sulla vita di chi ne è colpito. I casi gravi di psoriasi incidono sulla salute e sulla qualità di vita del paziente in misura simile ad altre malattie croniche, quali ad esempio la depressione, l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza cardiaca congestizia, il diabete mellito ed altre ancora. A seconda della gravità e della localizzazione delle lesioni i soggetti affetti da psoriasi possono provare un marcato disagio fisico e qualche disabilità. Il prurito ed il dolore possono interferire con molte normali attività quotidiane, come ad esempio la cura di sé od il sonno. La presenza delle chiazze sulle mani o sui piedi possono impedire al paziente di svolgere determinate professioni, alcune attività sportive (ad esempio il nuoto), e talvolta anche il semplice relazionarsi con gli altri. Le chiazze localizzate sul cuoio capelluto possono essere particolarmente imbarazzanti, e le placche desquamanti nei capelli vengono spesso scambiate per forfora.

Alcuni pazienti cambiano in modo radicale le proprie abitudini sociali a causa della malattia. Il sentirsi limitati nell'andare al mare in spiaggia o non poter andare in piscina, temere di indossare abiti corti o senza maniche in determinate occasioni per il timore che si vedano le chiazze, sentire il bisogno di coprirsi prima di incontrare una persona per la prima volta, nel timore di non conoscere quali reazioni potrebbe provare a causa della psoriasi, tutto ciò è decisamente frustrante e limitante.

Il senso di disagio e l'impatto sociale è certamente più grave e pesante per i pazienti più giovani od adolescenti. Un teen-ager tende a vivere con frustrazione, vergogna e rabbia il non poter partecipare a tutte le attività del gruppo dei pari età. Non tutti riescono a sviluppare adeguate strategie di convivenza con la malattia. Il disagio psicologico può portare ad una depressione significativa ed a ritiro ed isolamento sociale. I giovani, così come gli adulti, sviluppano una cattiva immagine di sé che nasce dai timori legati alla paura del rifiuto pubblico ed alle preoccupazioni inerenti alla sfera emotiva e sessuale.

### **Terapie Naturali**

Una terapia naturale è la **cura idrotermale (Balneoterapia e fangobalneoterapia)**.

Le acque termali rappresentano da sempre un luogo dedicato alla cura nell'ambito delle malattie croniche, comprese le infiammazione della pelle.

Le cure termali non si sostituiscono ai farmaci tradizionalmente usati per curare la psoriasi, ma si collocano come alternativa terapeutica o si integrano ad essa al fine di ridurre la posologia farmacologica e gli eventuali effetti collaterali indesiderati. Il tutto a vantaggio del miglioramento della qualità di vita sociale e di relazione degli individui psoriasici.

Esse costituiscono una valida integrazione ai normali trattamenti tradizionali legati all'utilizzo prolungato di alcuni trattamenti (cortisonici in primis), soprattutto quando si vuole effettuare una "drug holiday" ovvero una pausa farmacologica.

Le azioni benefiche più importanti che vengono esercitate dalle acque termali a livello cutaneo sono:

- cheratolitiche
- cheratoplastiche
- antisettiche
- decongestionante
- antiseborroiche
- lenitive del prurito

I risultati, a breve termine e rispetto alla sola balneoterapia, possono essere migliorati quando alla terapia termale viene associata la fototerapia con raggi UVB a banda stretta.

La balneoterapia consente, inoltre, di allungare i tempi di remissione, riducendo il ricorso alle terapie topiche e sistemiche nei mesi seguenti alla cura termale.

### **Obiettivi della terapia**

- Agire rapidamente sulle lesioni
- Ottenere un controllo duraturo della malattia
- Alleviare la sofferenza emotiva
- Migliorare la QoL minimizzando l'impatto negativo sulle attività quotidiane e sulla vita di relazione

Il decorso della psoriasi, caratterizzato da periodi di remissione temporanea (con o senza esacerbazioni) e ricadute di diversa intensità, è variabile e spesso imprevedibile a livello individuale, richiedendo controlli e terapie di lungo termine.

Le forme lievi-moderate sono trattate generalmente con terapia topica, mentre quelle moderate-gravi o molto gravi richiedono una terapia sistemica e la foto-chemioterapia (ad esempio, la PUVA, psoralene orale + raggi UVA, UVB nb).

La terapia sistemica standard include metotrexato, ciclosporina, retinoidi orali o derivati dell'acido fumarico. Il ricorso alla PUVA e alla terapia convenzionale (specialmente ciclosporina e metotrexato) è limitato dalla possibile tossicità a livello di alcuni organi (reni, fegato, midollo osseo), oltre che dalla loro potenziale teratogenicità e cancerogenicità.

Le innovazioni biotecnologiche basate sulla metodologia del DNA ricombinante hanno recentemente ampliato le opzioni terapeutiche contro la psoriasi, sviluppando una nuova classe di farmaci immuno-modulatori, definiti "biologici". A differenza degli agenti immunosoppressivi tradizionali, i farmaci biologici risultano maggiormente selettivi: essendo in grado di agire a livello molecolare (ad esempio su parti specifiche del sistema immunitario), fanno ipotizzare un'efficacia superiore e un profilo di sicurezza più favorevole. La terapia biologica è principalmente rappresentata dagli anticorpi monoclonali modulatori delle funzioni linfocitarie (efalizumab) o ad alta affinità verso il TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab), meglio conosciuti

come inibitori TNF-alfa e aa attività anti Interleuchina 13 e 23 (ustekinumab) Le attuali linee-guida ne suggeriscono l'utilizzo esclusivamente in pazienti affetti da forme moderate-gravi che non rispondono o non tollerano altre terapie sistemiche o la fototerapia.

L'impatto economico è verosimilmente correlato alla gravità della patologia, sebbene le informazioni raccolte fino ad oggi siano abbastanza scarse, specialmente in Italia.

### **Obiettivi della ricerca**

La balneoterapia e la fango-balneoterapia consentono nei pazienti affetti da psoriasi di allungare i tempi di remissione, riducendo il ricorso alle terapie topiche e sistemiche nei mesi seguenti alla cura termale.

Ciò comporta:

- miglior controllo nel lungo periodo della terapia
- riduzione della quantità di farmaci impiegati
- miglioramento della qualità della vita del paziente psoriasico (DLQI)

Questo studio si propone di indagare la possibilità di una riduzione nell'impiego delle terapie sistemiche, ed in particolare l'uso dei farmaci biologici, correlati tra l'altro ad una elevata incidenza di effetti collaterali, nel controllo delle forme medio – gravi di psoriasi.

### **Disegno della ricerca**

Si prevede di arruolare n. 250 pazienti affetti da psoriasi moderata-severa sia vergini che in terapia da almeno un anno con terapie sistemiche (convenzionali e/o biologiche) da sottoporre a fango-balneoterapia secondo i classici schemi di terapia termale (12 bagni singoli associati a fangoterapia).

Verranno valutati, prima dell'inizio della terapia, tutti i pazienti e suddivisi in tre gruppi:

- 1) un primo gruppo verrà trattato con terapia termale e farmaci cosiddetti biologici
- 2) un secondo gruppo verrà trattato con terapia termale e farmaci cosiddetti convenzionali
- 3) un terzo gruppo verrà trattato con terapia termale e fototerapia (Raggi Ultravioletti B narrow band)

### **Strumenti raccolta dati:**

Attraverso un pool di specialisti verranno raccolti:

Schede preliminari ( Esame Obiettivo, Valutazione dei valori PASI e PsoDisk per il quadro cutaneo ed eventuale interessamento articolare, DLQI, ecc.)

Schede dei trattamenti con rilevazioni eventuali effetti indesiderati, collaterali, ecc. trasmessi dal personale sanitario dello stabilimento termale in tempo reale con sistema informatico.

Schede di valutazione finale al termine della sperimentazione con rivalutazione dei valori sia del PASI che dello PsoDisk e dello stato cutaneo attraverso ulteriore rilievo fotografico.

### **Dati raccolti**

Verranno predisposte da parte della Azienda U.S.L. n.9 di Grosseto, della AOU Senese e con la collaborazione della AUSL 7 di Siena , attraverso un coordinamento medico (anche in telemedicina) schede di raccolta dati preliminari, schede dei trattamenti e schede di valutazione finale allo scopo di raccogliere informazioni su:

- Esame obiettivo generale
- Variazione e/o mantenimento dell'indice PASI
- Variazione e/o mantenimento dei valori di PsoDisk
- Variazione e/o mantenimento funzionalità articolare
- Eventuali effetti collaterali/indesiderati (rebound, peggioramenti, ecc)
- Valutazione fotografica delle lesioni
- Controllo nel tempo dei dosaggi dei farmaci assunti e/o degli intervalli di tempo necessari per mantenere il risultato ottenuto o almeno quello di partenza (nel caso di pazienti entrati in sperimentazione già sotto trattamento farmacologico)

### **Modalità di analisi dei dati**

I dati verranno analizzati con gli usuali metodi statistici ed informatici in genere e nel rispetto delle garanzie previste dalla normativa sulla privacy

### **Dimensione e durata dello studio**

Si prevede di raccogliere informazioni di 250 casi.

La durata della ricerca è compresa tra 7 mesi ed un anno.

Con 250 casi si può stimare di individuare OR di almeno 2 in modelli di regressione logistica multivariata (proporzione minima del fattore esaminato nel gruppo di "controllo" = 20%, rapporto controlli:casi = 1, coefficiente di correlazione multiplo con altre variabili nel modello <0,3, alpha=0,05, beta=0,2.)

### **Piano economico dettagliato**

L'Azienda USL9 di Grosseto è responsabile, come Capofila, della sperimentazione e sarà titolare dei finanziamenti erogati. Ha acquisito la collaborazione della AOU Senese e dell'Azienda 7 di Siena per il presente progetto.

Previsione arruolamento per n. 250 soggetti

- Valutazione del paziente, controllo fattibilità della terapia, visite specialistiche prima, durante e dopo la terapia
- Costruzione scheda per elaborazione dati
- Calcolo PASI e PsoDisk con eventuale impiego di attrezzature computerizzate
- Analisi dei risultati
- Documentazione fotografica
- Pubblicazione dei dati raccolti
- Convegno pubblico per la divulgazione dei risultati della ricerca

**TOTALE 30.000 euro**

**Trattamenti nella Stazione Termale** - caratterizzata da acque termali di adeguata composizione e localizzata logisticamente tra Grosseto e Siena (per favorire l'adesione allo studio da parte dei pazienti)

- fango termale (35 euro x 12 applicazioni = 420 euro)
- bagno termale (25 euro x 12 applicazioni = 300euro)
- Ciclo termale completo x 250 pazienti
- Compresi visita medica iniziale e finale con consulenza idrologica termale, uso strumentazione informatica per valutazione elaborazione e trasmissione dati su schede predisposte per la sperimentazione

**TOTALE 180.000 euro**

**TOTALE DEL PROGETTO .....210.000 euro**

La Stazione Termale con acque termali di adeguata composizione ai fini della sperimentazione e logisticamente più idonea potrebbe essere rappresentata dalle Terme di Petriolo, esattamente al confine tra la provincia di Grosseto e la provincia di Siena, vicino alla direttrice viaria Siena – Grosseto.

### **Aspetti etici**

Lo studio osservazionale verrà sottoposto per conoscenza ai comitati etici degli ospedali partecipanti. Verrà predisposto un modulo per ottenere il consenso informato dei partecipanti.

### **Pubblicazione dei risultati**

I risultati verranno sottoposti per la pubblicazione su riviste scientifiche. Tutti coloro che contribuiranno alla raccolta dei dati in maniera conforme a quanto richiesto per lo studio saranno considerati autori per tutte le pubblicazioni originate dallo studio.

### **Responsabili del Progetto**

Dr. Danilo Zuccherelli : Direttore Sanitario Azienda USL n.9 di Grosseto

Dr. Riccardo SIRNA: Direttore U.O. Dermatologia Azienda USL9 di Grosseto

Dr. Fabio LENA: Direttore Dipartimento Politiche del Farmaco e Attività Farmaceutiche Azienda USL9 di Grosseto

Dr. Roberto MANTILONI: Responsabile Amministrativo Presidio Ospedaliero della Misericordia

Prof. Michele FIMIANI: Direttore Clinica Dermosifilopatica Università di Siena

U.S.L. 9 DI GROSSETO  
DIRETTORE SANITARIO  
D. ZUCCHERELLI

