

Effetti immediati e ritardati della Fangobalneoterapia in pazienti psoriasici trattati in reparto elioterapico alle Terme di Cervia

Riassunto dello studio

Obiettivo dello studio è la valutazione dell'efficacia (immediata e ritardata) del trattamento termale "fangobalneoterapico" secondo la metodica tradizionale di Cervia in pazienti psoriasici, con o senza componente artropatica.

Le materie prime utilizzate alle Terme di Cervia (Aut. Min. N. 400.9.20900.9.64.9/120245/748 del 20 aprile 1961) sono l'acqua salsobromoiodica proveniente dalle vicine saline ed il fango "Liman" raccolto dal fondale delle medesime saline.

Si tratta di elementi unici nel panorama termale nazionale e, diversamente dagli altri centri termali in Italia, la metodica tradizionale prevede l'applicazione del fango in reparto elioterapico. Tale metodo permette l'esposizione ai raggi solari durante il trattamento diversamente dall'applicazione in ambiente confinato.

Lo studio si riferisce al trattamento delle patologie dermatologiche quali la psoriasi con o senza componente artropatica in fase quiescente. I pazienti trattati secondo metodica di applicazione tradizionale sono stati confrontati, attraverso uno studio interventistico, con pazienti trattati con fango-balneoterapia in vasca con acqua fornita dalla rete idrica dell'acquedotto (acqua fontis).

I partecipanti allo studio, (volontari rispondenti a tutti i criteri di inclusione) in forma totalmente gratuita, sono stati suddivisi in due gruppi in maniera casuale; sono poi stati sottoposti a valutazione del PASI (Psoriasis Area Severity Index) prima di iniziare i trattamenti.

La durata di applicazione del trattamento è stata pari a 3 settimane, al termine delle quali sono stati rivalutati i parametri misurati prima di intraprendere il ciclo di applicazioni. I pazienti partecipanti allo studio hanno seguito un follow-up di sei mesi.

Introduzione e razionale

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della cute, con decorso cronico recidivante, caratterizzata clinicamente da lesioni eritemato-squamose e una genesi multifattoriale. La forma più comune è la cosiddetta psoriasi volgare. Oltre il 10% delle persone affette da psoriasi può sviluppare un interessamento anche dell'apparato scheletrico: in tal caso si parla di artropatia psoriasica che causa dolore, rigidità e flogosi delle piccole e delle grandi articolazioni.

La malattia può presentarsi a qualsiasi età, anche se il picco di insorgenza si registra tra i 20 e i 40 anni: spesso insorge a seguito di fattori scatenanti. Dopo l'esordio, la malattia può avere fasi alterne, di durata variabile, di remissione ed esacerbazione delle manifestazioni cutanee.

La psoriasi è una malattia piuttosto frequente nella popolazione generale. L'incidenza, secondo una stima statunitense, si aggira intorno ai 6 casi per 10.000 abitanti per anno. La prevalenza risulta molto più elevata (le stime di prevalenza variano, nei vari paesi, dallo 0,6% al 4,8%), soprattutto perché al momento la malattia non è curabile in modo definitivo e non vi è un rischio diretto per la sopravvivenza delle persone colpite. Non è noto quante siano esattamente le persone colpite dalla malattia in Italia, si stima che siano colpite dalle varie forme di psoriasi circa 2,5 milioni di persone. Si stima che la prevalenza nella popolazione generale italiana sia del 2,8%. La psoriasi risulta una "malattia dei giovani"; da indagini epidemiologiche è risultato infatti che il 75% dei pazienti si ammala prima dei 40 anni.

La psoriasi è dovuta a un ricambio troppo veloce delle cellule della pelle. L'organismo produce in continuazione nuove cellule negli strati più profondi della pelle. Queste cellule gradualmente si muovono verso l'alto finché non raggiungono la superficie. Nel frattempo, le cellule che in precedenza occupavano gli strati più esterni muoiono e sono eliminate attraverso un processo fisiologico di desquamazione. L'intero processo in una persona sana avviene in tre-quattro settimane. Nelle persone con psoriasi questo ricambio è molto più rapido (dai 3 ai 7 giorni). Come risultato di questo fenomeno raggiungono la superficie della pelle cellule che non sono completamente mature. Ciò causa le tipiche placche della malattia. Un ruolo di primo piano è certamente svolto

dal sistema immunitario. In particolare, una specifica popolazione di cellule, i linfociti T. Infatti i linfociti T creano un processo infiammatorio che altera i meccanismi di riproduzione cellulare provocando il rossore e la comparsa di chiazze.

La patogenesi della psoriasi è caratterizzata da un'abnorme risposta immunitaria nei confronti di antigeni epidermici. La patologia è caratterizzata da infiammazione cutanea con iperplasia epidermica, alterato differenziamento dei cheratinociti e angiogenesi dei vasi del derma papillare.

L'infiltrato infiammatorio è costituito da linfociti T CD4+ e CD8+, monociti, cellule dendritiche, cellule natural killer e granulociti neutrofili. I linfociti T hanno un ruolo patogenetico fondamentale e la loro attivazione è indotta e sostenuta dalle cellule dendritiche che producono IL12 e IFN- α , e dai monociti attraverso la produzione di IL23. I linfociti T a loro volta agiscono mediante il rilascio di citochine (IFN- γ , IL17, TNF- α), determinano l'attivazione e l'afflusso dei leucociti nella cute e inducono la sintesi di fattori di crescita autocrini (TGF- α , KGF) nei cheratinociti e di altri fattori angiogenetici (VEGF).

La molteplicità di tutti questi fattori comporta in sintesi un incremento notevole della produzione di cellule epidermiche, responsabile dell'aumentato spessore, dell'ipercheratosi, della copiosa desquamazione della superficie cutanea.

La maggior parte delle persone sviluppa la psoriasi dopo un evento scatenante. Ci sono diverse tipologie di eventi che possono dare il via alla malattia:

- ✓ traumi di diverso tipo;
- ✓ lo stress;
- ✓ cambiamenti ormonali, specie nelle donne;
- ✓ alcuni farmaci (ace inibitori, beta bloccanti, antinfiammatori, litio, antimalarici);
- ✓ banali infezioni (come quelle da streptococco che colpiscono la gola);
- ✓ malattie che colpiscono il sistema immunitario.

Recenti evidenze suggeriscono come la psoriasi, da patologia a esclusivo interessamento cutaneo si possa considerare invece malattia sistemica. Infatti un ampio ventaglio di comorbidità può associarsi alla psoriasi, fra le quali: l'artropatia, le malattie infiammatorie croniche intestinali, le patologie oculari, la sindrome metabolica, la tromboembolia venosa, alterazioni cardiovascolari, ed infine, ma non meno importanti, i disturbi psicologici. A oggi non esiste una cura risolutiva per la psoriasi; i trattamenti sono finalizzati a tenere quanto più possibile sotto controllo la malattia. Il tipo di terapia impiegata dipende dalle caratteristiche della patologia e da quelle del paziente.

- **Trattamento topico:** il trattamento locale, con creme o unguenti, è in genere impiegato per le forme più lievi di psoriasi. La terapia in genere comprende prodotti a base di corticosteroidi, analoghi della vitamina D e sostanze emollienti;
- **Fototerapia:** la luce, naturale o artificiale, può migliorare i sintomi della psoriasi. Per questa ragione l'erogazione di UV, in strutture mediche qualificate, è spesso impiegata come terapia per la psoriasi;
- **Terapie sistemiche:** nei casi di psoriasi più severa o, qualora i trattamenti topici e la fototerapia non abbiano sortito effetti, è necessario ricorrere all'assunzione di farmaci per via sistemica che offrono un buon controllo della malattia ma possono avere importanti effetti collaterali.

Pertanto, sebbene la psoriasi sia solo eccezionalmente causa diretta di morte, gli aspetti sopra indicati e la natura cronica della malattia fanno sì che le sue conseguenze sociali siano estremamente rilevanti. Infatti, i pazienti affetti da psoriasi, allo stesso modo di quelli affetti da altre malattie croniche invalidanti, riferiscono una significativa riduzione della qualità della vita a causa dei sintomi specificamente cutanei (prurito cronico, sanguinamento, coinvolgimento delle unghie), dei problemi legati ai trattamenti (cattivo odore, disagio fisico, perdita di tempo, effetti collaterali sistemici, costi elevati), dei risvolti psico-sociali secondari al dover convivere con una malattia della pelle molto visibile e deturpante (difficoltà nei rapporti umani interpersonali e sociali, riduzione delle possibilità di occupazione e guadagno, riduzione dell'autostima complessiva).

Il costo sociale è tra i più alti per la comunità anche per i disagi psichici derivanti dalla sua stigmatizzazione sociale. Si calcola che ogni anno in Italia il Sistema Sanitario Nazionale spenda circa 39 milioni di euro per il ricovero di pazienti psoriasici e 3,5 milioni di euro per le consultazioni dermatologiche.

In questo contesto possono avere un certo rilievo le cure termali. Gli studi effettuati dai centri del Mar Morto presentano un periodo di follow-up considerevole con buoni tempi di remissione e/o comparsa di recidive oltre le 30 settimane. Tali studi hanno anche messo in evidenza che la climatoterapia non è associata ad un aumentato rischio di melanoma o carcinoma della pelle in pazienti con psoriasi nonostante la durata di alcuni protocolli di studio arrivi a contare due o più sedute al giorno per un totale di quattro settimane di trattamento.

L'Acqua Madre ed il "liman" utilizzati alle Terme di Cervia hanno caratteristiche di ipertonicità e composizione minerale percentuale simili alle acque ed ai fanghi del Mar Morto. La composizione chimica evidenzia la presenza di elementi "caratterizzanti" simili a quelli presenti nelle acque del Mar Morto, dove numerosi studi hanno riconosciuto l'efficacia terapeutica dei loro trattamenti in pazienti psoriasici. Gli elementi maggiormente rappresentativi nelle acque del Mar Morto e nell'Acqua Madre utilizzata alle Terme di Cervia sono: Magnesio, Potassio, Sodio, Cloro (Cloruri), Zolfo, Ione Solfato, Bicarbonato, Bromo e Iodio.

Tali elementi dalle note proprietà terapeutiche a livello dermatologico sono presenti in concentrazioni maggiori nelle acque del Mar Morto e nell'Acqua Madre utilizzata alle Terme di Cervia rispetto al bacino del Mar Mediterraneo in quanto sia nel Mar Morto che presso le saline di Cervia, l'evaporazione contribuisce a concentrare tali elementi.

I fanghi del Mar Morto sono noti anche per le loro proprietà antimicrobiche in vitro e per il loro elevato potere di guarigione delle ferite in vivo. Diversamente dai peloidi argillosi dove l'efficacia terapeutica è legata in maniera prevalente all'effetto termico, i fanghi del Mar Morto ed il Liman delle Terme di Cervia sono caratterizzati da ipertonicità dovuta al fatto che sono "maturati" in acque ipertoniche e da elevato potere plastico che li rende estremamente indicati per aderire alla cute del paziente psoriasico.

La concentrazione salina espressa in gradi Baumè (Bè) del Mar Mediterraneo è indicativamente 3,4°-3,5° gradi Bè. L'Acqua Madre proveniente dalle saline viene utilizzata alle Terme di Cervia a scopo terapeutico ad una salinità di 6 Bè paragonabile ai 7 Bè delle acque superficiali del Mar Morto.

Sulla base delle analogie fra i fanghi e le acque del Mar Morto e le materie prime utilizzate alle Terme di Cervia e del riscontro ottenuto da anni di applicazione della fangobalneoterapia (in apposito solarium), è nato il progetto di valutare in maniera attenta e controllata i benefici dei trattamenti termali tradizionali utilizzati in fase di remissione della psoriasi per potenziare e prolungare l'efficacia del trattamento farmacologico assunto in fase acuta.

Va precisato infatti che le cure farmacologiche rappresentano l'unica modalità di trattamento nelle fasi acute eruttive, mentre le cure termali trovano indicazione nelle fasi quiescenti non algiche della patologia.

Lo studio si basa sull'ipotesi che trattamenti termali e cure farmacologiche si possano integrare e potenziare a vicenda attraverso diverse fasi terapeutiche secondo uno schema di trattamento definito "sequenziale".

A questo proposito studi epidemiologici hanno dimostrato che la somministrazione per tempi prolungati di un medesimo presidio terapeutico determina spesso la diminuzione di efficacia della molecola, imponendo un cambiamento del protocollo di cura con aumento delle dosi o ricorso ad altri farmaci. Il trattamento termale, opportunamente alternato ai cicli di terapia farmacologica, consente un "wash out" dal farmaco ed evita il fenomeno dell'assuefazione.

Tale approccio sinergico fra trattamento termale e farmacologico comporta un migliore risultato terapeutico delle molecole con dosaggi minori e minori effetti collaterali per il paziente, determinando, oltre che un forte risparmio per il SSN, una "fidelizzazione" al farmaco di primo impiego.

Obiettivi

Obiettivo primario:

Valutare gli effetti benefici immediati e a lungo termine (attraverso un adeguato follow-up) dei trattamenti fangobalneoterapici con Acqua Madre e "Liman" erogati dalle Terme di Cervia secondo metodica tradizionale nel trattamento della psoriasi in fase di remissione con o senza componente artropatica.

Lo strumento utilizzato per la misurazione dei sintomi sarà la scala PASI (Psoriasis Area Severity Index) che considera le principali caratteristiche delle lesioni psoriasiche: eritema, desquamazione, ispessimento e percentuale di superficie corporea interessata. La misurazione dei sintomi con scala PASI è avvenuta all'inizio

della sperimentazione, al termine del ciclo di trattamenti e a 3 e 6 mesi dal termine dei trattamenti. Per valutare la durata degli effetti terapeutici è stato misurato il cosiddetto “tempo libero da malattia”, ovvero il tempo trascorso tra la fine del trattamento termale e l’insorgenza di recidiva, intesa come la ricomparsa dei sintomi con un punteggio pari almeno al 50% di quello iniziale.

Obiettivo secondario

Valutazione della fidelizzazione al farmaco di primo impiego e riduzione del consumo di farmaci. Nel gruppo sperimentale il ricorso alla terapia farmacologica per uso topico o sistemico dovrebbe ridursi dopo il ciclo di trattamenti fangobalneoterapici e la risposta al farmaco dovrebbe essere maggiore per l’effetto wash-out dovuto alle cure termali. Tali dati anamnestici sono stati raccolti durante le visite di follow-up programmate.

Disegno dello studio

Essendo i trattamenti termali già autorizzati all’uso terapeutico (Aut. Min. N. 400.9.20900.9.64.9/120245/748 del 20 aprile 1961) in convenzione con il SSN per altre problematiche di salute (osteoartrosi, vasculopatie periferiche), lo studio può essere considerato uno Studio di Fase IV volto a verificare gli obiettivi formulati.

Il disegno dello studio prevedeva la creazione di un Gruppo Sperimentale che è stato sottoposto a trattamenti fangobalneoterapici con Acqua Madre (arricchita di Ozono), “Liman” ed elioterapia e di un Gruppo di Controllo che ha effettuato fangobalneoterapia (utilizzando un peloide argilloso maturato in acqua fontis arricchita di Ozono) ed elioterapia. Il reclutamento dei pazienti è avvenuto a cura dei Medici Specialisti in Dermatologia dell’Azienda USL Romagna.

Sono stati arruolati tutti i pazienti corrispondenti ai criteri di inclusione, ritenuti idonei dai Medici Specialisti in Dermatologia dell’Azienda USL Romagna, previa firma del consenso informato. I partecipanti allo studio sono stati assegnati al gruppo di trattamento Sperimentale o di Controllo secondo una predeterminata lista di randomizzazione.

I trattamenti sono stati somministrati per 3 settimane consecutive con 1 seduta al giorno per un totale di 18 sedute. Lo studio è stato condotto per entrambi i bracci presso gli appositi reparti di erogazione cure (terrazze elioterapiche) poste presso “Terme di Cervia Srl” in Via Forlanini 16 – Cervia.

Le visite di monitoraggio sono state effettuate presso l’Unità Operativa di Dermatologia dell’Azienda USL della Romagna. I partecipanti allo studio (gruppo sperimentale e gruppo di controllo) sono stati sottoposti ai controlli prima di iniziare il ciclo di trattamenti, al termine del ciclo e a 3 e 6 mesi dal termine dei trattamenti. Il controllo iniziale prevedeva la raccolta dei dati per la determinazione del PASI iniziale. Tali parametri sono stati rivalutati e raccolti anche alla visita al termine dei trattamenti e ai controlli di follow-up successivi.

Considerazioni statistiche

Sulla base dell’obiettivo primario è stata calcolata una numerosità campionaria di almeno 30 partecipanti per gruppo idonea a individuare come significativa una differenza ipotetica di 3 mesi del tempo libero da malattia nei due gruppi, con una potenza del 90% e un errore di I tipo del 5%.

L’attribuzione dei soggetti al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo è stata effettuata in modo randomizzato al fine di minimizzare la variabilità di fattori non considerati nello studio. La lista di randomizzazione è stata compilata attraverso la generazione di una sequenza di numeri casuali tramite il generatore di numeri casuali del portale Servizi Regione Emilia-Romagna (<http://wwwservizi.regione.emilia-romagna.it/generatore/random.asp>).

L’elaborazione statistica dei risultati prevede il calcolo delle statistiche descrittive dei parametri rilevati nei due gruppi di trattamento e l’impiego del test-T di Student o test non parametrici (in base alla natura delle variabili prese in esame) per confrontare i gruppi relativamente alle caratteristiche basali e alle differenze fra i punteggi pre e post-trattamento e nelle diverse fasi del follow-up; è stato inoltre confrontato nei due gruppi il tempo libero da malattia (intendendo per recidiva la ricomparsa dei sintomi con almeno metà del punteggio PASI iniziale) attraverso le tecniche proprie dell’analisi di sopravvivenza (modello multivariato di Cox) al fine di confermare l’efficacia dei trattamenti termali nel prolungare la remissione della sintomatologia in pazienti

psoriasici a parità di altri fattori determinanti. Valori di $P < 0.05$ verranno considerati statisticamente significativi.

Riepilogo dello studio:

- ✓ **Volontari sani reclutati: 91**
- ✓ Tipo di psoriasi:
 - psoriasi a placche 72
 - artropatia psoriasica 8
 - psoriasi guttata 6
 - psoriasi palmo plantare 4
 - dermatite seborroica 1
- ✓ Abbandono per intolleranza ai trattamenti: 1
- ✓ Monitoraggio consumo farmaci

Estratto di database con i parametri raccolti standardizzati per corretta analisi statistica.

G	n	CN	M/F	età	inizio trattamenti	tipo di psoriasi	terapie pre arruolamento				terapie durante fase sperimentale				terapie in follow-up			
							topica		sistemica		topica		sistemica		topica		sistemica	
							C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC
1	1	SC	F	54	23/07/2015	psoriasi a placche	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
1	2	BV	M	53	24/07/2015	psoriasi a placche	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
1	3	SG	M	51	28/07/2015	psoriasi a placche	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
1	4	GA	F	54	31/07/2015	artropatia psoriasica	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
1	5	MM	M	47	03/08/2015	psoriasi a placche	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
1	6	TS	M	53	05/08/2015	psoriasi a placche	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
1	7	SL	M	68	11/08/2015	artropatia psoriasica	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0

PASI pre trattamenti	PASI 50%	PASI post trattamenti	PASI 3 mesi	PASI 6 mesi	data fine trattamento	Nr.trattamenti effettuati	data di recidiva al 50% PASI iniziale (o data ultimo follow-up)	recidiva 50% PASI iniziale	giorni recidiva (o giorni liberi da malattia)
5,8	2,9	0,6	0,2	0,2	09/08/15	18	10/02/16	0	185
12,3	6,15	12,6	12,6	12,3	22/08/15	18	22/08/15	1	0
7,7	3,85	3,6	3,6	3,6	20/08/15	18	16/07/16	0	180
7,7	3,85	4,5	4,5	4,5	17/08/15	18	17/08/15	1	0
4,8	2,4	1,9	3,3	3,3	20/08/15	18	27/11/15	1	99
12,4	6,2	11,1	9,4	7,6	23/09/15	13	23/09/15	1	0
7,1	3,55	2,5	1,2	7	04/09/15	18	09/03/16	1	187

Analisi recidive:

Test chi2 - la differenza in termine di numero di recidive è statisticamente significativa a favore del Gruppo Sperimentale (Pr = 0,003);

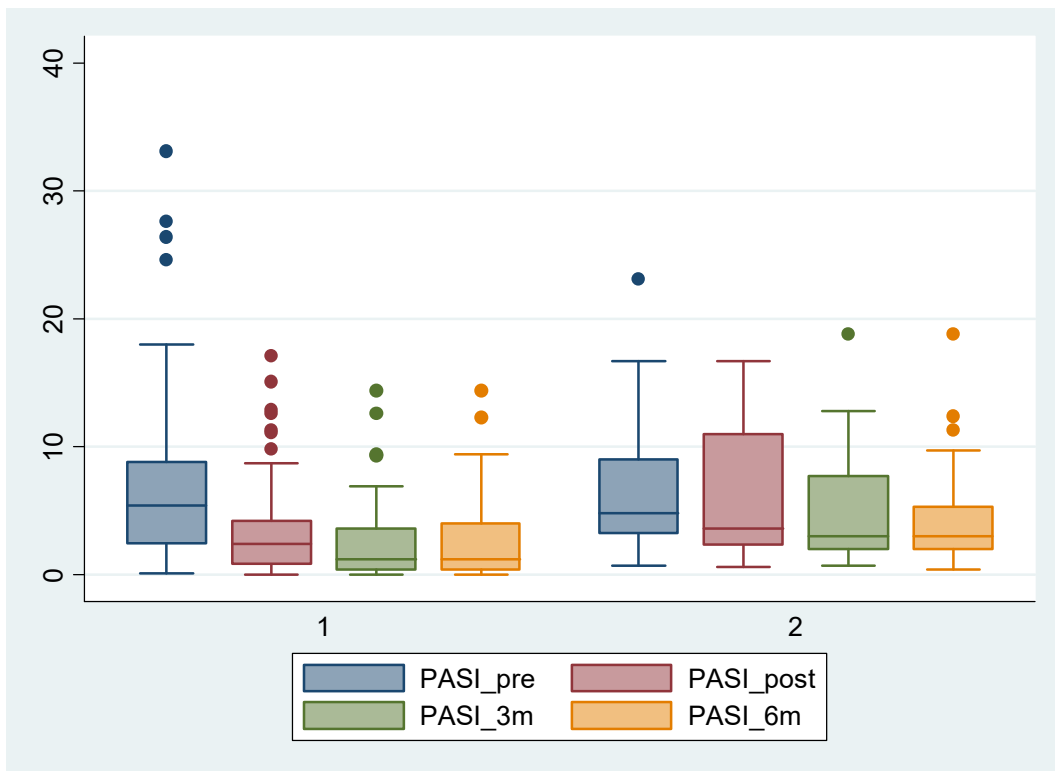
Log-Rank test - la differenza in termine di numero di recidive è statisticamente significativa a favore del Gruppo Sperimentale (Pr = 0,0384);

Analisi utilizzo farmaci (Cortisonici e non cortisonici) durante il trattamento e durante il follow-up:

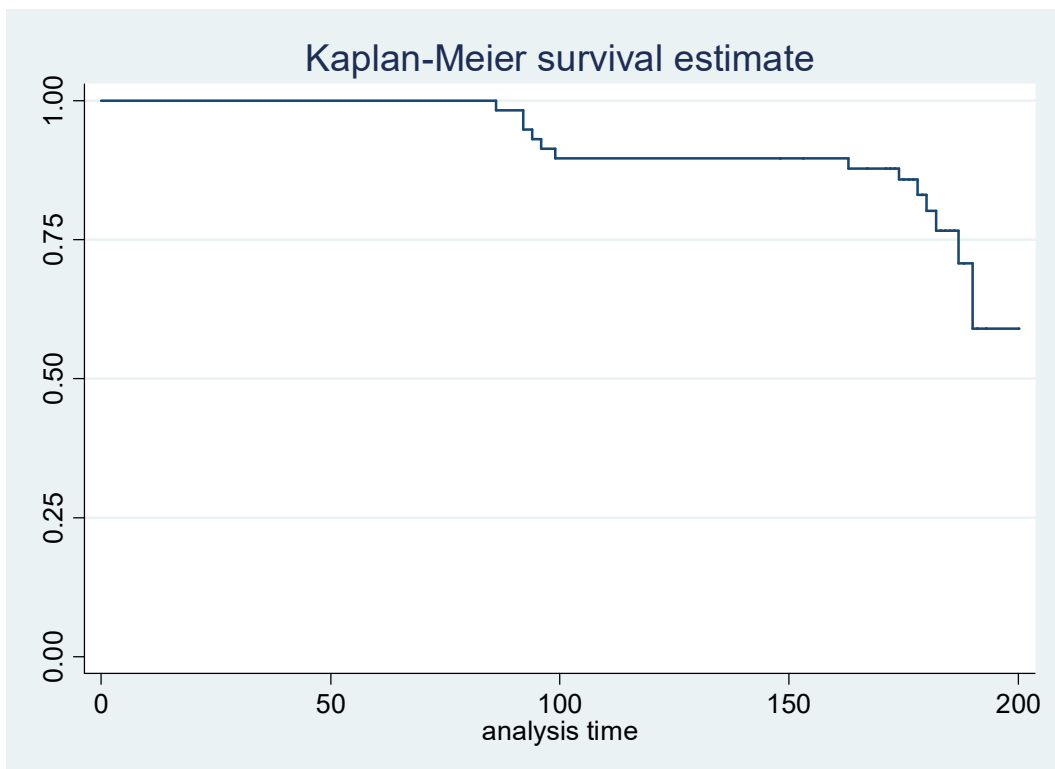
- Riduzione utilizzo farmaci per uso topico

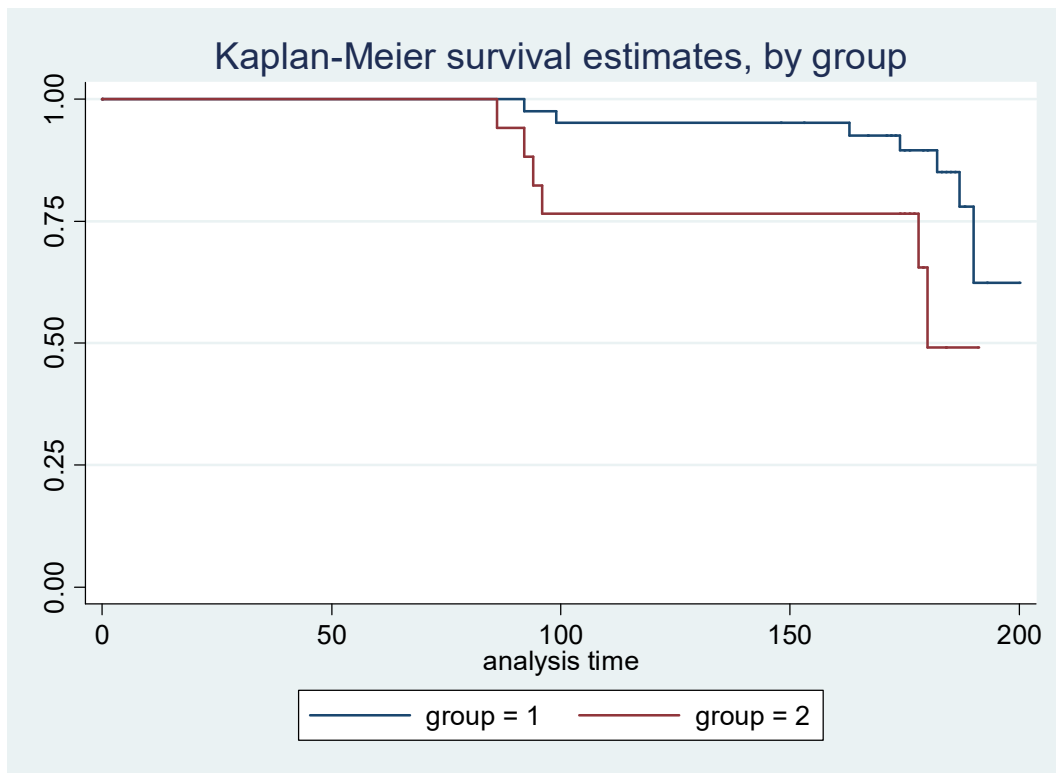
(Cortisonici e non cortisonici) – Test chi2 statisticamente significativo a favore del Gruppo Sperimentale (Pr = 0,027)

Il grafico (box-plot) visualizza l'andamento del PASI nel tempo separatamente per gruppo



Il gruppo sperimentale ha minore variabilità nella risposta.





L'analisi della sopravvivenza mostra chiaramente un decadimento delle condizioni del gruppo di controllo (gruppo 2) al follow-up dei 3 mesi a differenza del gruppo sperimentale che presenta un decadimento minore.

Conclusioni

L'analisi statistica dei dati raccolti durante la fase sperimentale e di follow-up mostra una risposta diversa della psoriasi al limo ed al peloide argilloso.

Al termine della sperimentazione possiamo affermare che:

- L'analisi della sopravvivenza mostra dei tempi di remissione circa doppi fra il limo ed il fango argilloso a favore del limo;
- Il numero di recidive nel gruppo sperimentale (limo) è statisticamente minore rispetto al gruppo di controllo;
- Il consumo di farmaci (steroidi e non) per uso topico si è ridotto in maniera sensibile (dato statisticamente significativo) nel gruppo sperimentale;
- Nessuna delle variabili raccolte ha una relazione significativa con la recidiva.

Obiettivi futuri:

- Ottenere il riconoscimento dal Ministero della Salute
- Accreditare Assessorato Salute Emilia-Romagna
- Attivare protocolli terapeutici in sinergia con AUSL della Romagna:
 - Dermatologia
 - Reumatologia
 - Sc. Alimentazione