

Psoriasi: un'alternativa terapeutica con acque termali sulfuree delle Terme Capasso

The psoriasis: a therapeutic alternative with sulphureous water of Terme Capasso

V. PANICO¹, R. IMPERATO²

¹Direttore Sanitario "Terme Capasso" di Contursi Terme (SA)

²Università degli Studi di Salerno, LICA (Laboratorio di Idrologia e Chimica degli Alimenti), Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Via Ponte don Melillo, 84084, Fisciano (SA), Italy.

RIASSUNTO

La psoriasi è una dermatopatia eritematosquamosa ad andamento cronico con remissioni alternate a ri-acuteizzazioni. La psoriasi non è una malattia univoca, ma comprende diverse forme cui corrispondono altrettante manifestazioni diverse. Circa 3 italiani su 100, di età superiore a 25 anni, soffrono di psoriasi. In questo studio si è voluto valutare l'efficacia nella cura della psoriasi delle acque termali delle Terme Capasso che sono sulfuree-bicarbonato-alcaline. Sono stati arruolati 28 pazienti affetti da psoriasi. L'età dei soggetti arruolati era compresa tra 30 e 47 anni così suddivisi: 12 uomini e 16 donne. La standardizzazione della gravità dei pazienti è avvenuta utilizzando il "Psoriasis Area and Severità Index" (PASI) ed una classificazione italiana che teneva conto anche degli aspetti psicologici e sociali della malattia. Ogni giorno e per 12 giorni consecutivi ad eccezione di uno (la domenica) tutti i pazienti hanno effettuato una balneoterapia termale in vasca ad acqua ferma. Alla fine del ciclo di terapia termale i risultati clinici sono stati i seguenti: per i tre uomini e le tre donne con psoriasi di grado lieve si è avuta una completa remissione della manifestazione psoriasica; i pazienti affetti da psoriasi di grado moderato (7 uomini e 9 donne) 5 uomini e 6 donne hanno fatto registrare una remissione della patologia mentre i restanti 2 uomini e 3 donne, hanno fatto registrare un miglioramento delle lesioni. Nei pazienti affetti da psoriasi di grado moderato-grave (2 uomini e 4 donne) solo un uomo e due donne hanno raggiunto risultati clinici soddisfacenti. Dai risultati ottenuti da questo studio osservazionale si conferma chiaramente l'efficacia della balneoterapia termale con acqua sulfurea delle Terme Capasso in pazienti affetti da psoriasi.

ABSTRACT

The psoriasis is a dermatopathy erythemato-squamosa that follows a cronical course with alternate remissions for reheightening. It is not an univocal disease but it comprises various forms which correspond as many different events. About 3 Italians on 100 who are over 25 years old, suffer from psoriasis. The aim of this study was to value the effectiveness of Thermal Springs of Terme Capasso as the cure of psoriasis whose water is a sulphureous-bicarbonate-alkaline water. Every day and for 12 consecutive days with the exception of one day (Sunday) all the patients made a balneotherapy Spa Tub on a stagnant water. At the end of a thermal therapy period the clinical results were as follows: three men and three women with a slight level of psoriasis had a complete remission in their psoriatic arthritis; the patients with a moderate psoriasis (7 men and 9 women) 5 men and 6 women had a remission of the disease while the remaining 2 men and 3 women provided an improvement on their lesions. Among the patients with a serious-moderate psoriasis (2 men and 4 women) only a man and two women managed to obtain satisfactory clinical results. With the results obtained through this observational study, it can be clearly confirmed that the balneotherapy Spa with sulphureous water of Terme Capasso has a healing effect on the patients with psoriasis.

PAROLE CHIAVE

Psoriasi, Dermatopatia eritematosquamosa, Acque termali sulfuree-bicarbonato-alcaline, Balneoterapia termale.

KEY WORDS

Psoriasis, Dermatopathy Erythemato-Squamosa, Sulphureous-Bicarbonate-Alkaline Water Thermal, Balneotherapy Spa With Sulphureous Water

INTRODUZIONE

Le acque minerali di Contursi Terme hanno una storia antichissima, infatti già nel 1788 venivano redatti dei saggi nei quali si attestavano le caratteristiche proprie di ciascuna specifica fonte ed i benefici clinici che i frequentatori ne ricevevano. In particolare modo esistono delle pubblicazioni inerenti alle proprietà delle acque delle terme Capasso risalenti alla fine del 1800 che descrivono dettagliatamente le terapie eseguite presso tale stabilimento termale con relativa efficacia terapeutica e novizia di dettagli, inerenti alle varie forme di patologie conosciute in quei tempi e trattate con agenti fisici e chimici, all'epoca utilizzati.

Tra le terapie termali più praticate, oltre alla fangoterapia ed alle cure inalatorie, un ruolo fondamentale veniva riservato alla balneoterapia. Infatti, da un estrapolato della relazione del Prof. Giuseppe Ria, docente della Regia Università di Napoli, sui benefici effetti delle acque delle terme Capasso si legge che: *“Indubbiamente le malattie della pelle si avvantaggiano in modo sorprendente di tali acque, e ciò per la preponderanza di elementi solforosi, per i quali l'acqua in discorso è di gran lunga superiore a moltissime altre, come si può desumere dai quadri illustrativi annessi. La pitiriasi, il prurito, la psoriasi, l'acne rosacea e vulgare e soprattutto l'eczema anche nelle forme più croniche e diffuse in tutto l'organismo hanno avuto con l'uso di queste acque una completa guarigione nelle forme ribelli a tutti i rimedi dalla scienza escogitati”*.

Partendo da queste premesse si è voluto attuare uno studio osservazionale, scientificamente più moderno, sull'efficacia della balneoterapia, della durata di dodici giorni, in pazienti affetti da psoriasi, utilizzando le acque delle Terme Capasso.

La balneoterapia termale in vasca ad acqua ferma consiste nella immersione, parziale o completa, del corpo in acqua minerale alla temperatura di circa 36-38 °C per una durata compresa tra i 15 e i 20 minuti. Al termine il paziente esegue la reazione termale su un lettino, avvolto da coperte, per una durata di 20 minuti.

L'obiettivo di tale studio è quello di avvalorare scientificamente l'efficacia, nel breve e lungo tempo, della balneoterapia con acqua sulfurea-bicarbonato-alcalina in pazienti affetti da psoriasi.

LA PSORIASI

La psoriasi è una dermatopatia eritemato-squamosa ad andamento cronico con remissioni alternate a ri-acuteizzazioni. La malattia colpisce giovani ed adulti di entrambi i sessi; la lesione primitiva è costituita

da una chiazza rosso-salmone di forma e dimensioni diverse, a limiti netti, ricoperta, salvo ai bordi, da squame bianco-argentee spesse, polistratificate, friabili ed untuose. Le lesioni prevalentemente sulle regioni estensorie degli arti e del tronco, sul cuoio capelluto e di rado sulle regioni palmo-plantari. Le unghie possono essere colpite in tutte le forme di psoriasi: possono essere ispessite e a superficie irregolare, possono spezzarsi e presentare cambiamenti di colore. Le lesioni possono associarsi a prurito, bruciore e occasionalmente sanguinare.

Caratteristico della malattia è il segno di Koebner che consiste nella comparsa di piccole lesioni psoriasiche lungo una escoriazione, spontanea o provocata con un ago, che va oltre le papille dermiche. Questa reazione si realizza in 10-15 giorni ed è indice di fase attiva della malattia. La psoriasi non è una malattia univoca, ma comprende diverse forme cui corrispondono altrettante manifestazioni diverse. Purtroppo non esiste ancora una classificazione esaustiva e comune della psoriasi. Si possono però distinguere tradizionalmente le seguenti forme:

- **Psoriasi cronica a placche:** è la varietà più comune. Sono chiazze arrossate e a limiti netti rivestite da squame biancastre facilmente sfaldabili. Le lesioni tendono a persistere indefinitamente e si localizzano con maggiore frequenza su gomiti, ginocchia, dorso, cuoio capelluto. Circa l'80% dei pazienti ha questa forma.
- **Psoriasi guttata:** è la forma più comune nei bambini. Si ha un'eruzione di piccole chiazze rosate, in genere poco desquamanti su gran parte della cute. Solo una percentuale (non superiore al 60%) di coloro che hanno in età infantile una psoriasi guttata sviluppa in età adulta una qualche altra varietà di psoriasi.
- **Psoriasi invertita:** è una psoriasi localizzata, in modo prevalente, alle aree di piega interglutea e sottomammaria. In questo caso le chiazze sono arrossate sempre con bordi netti, ma con assenza di squame e la superficie può essere essudante.
- **Psoriasi pustolosa:** se ne distinguono forme localizzate e generalizzate a tutto il corpo. Tra le prime la psoriasi pustolosa palmo-plantare e l'acrodermatite continua di Hallopeau (forma rara). Tra le forme generalizzate, la “psoriasi con pustole”, l'impetigo erpetiforme, rara varietà che compare nell'ultimo trimestre di gravidanza e la forma acuta di tipo von Zumbusch. Quest'ultima è assai rara e grave potendo interferire con i meccanismi della termoregolazione e idratazio-

ne. Le manifestazioni possono richiedere un trattamento in ospedale.

- **Eritrodermia desquamativa:** Si tratta della estensione dell'eritema a tutta la superficie cutanea che si accompagna più frequentemente alla psoriasi pustolosa generalizzata e alla psoriasi in placche generalizzata ed è spesso successiva a trattamenti locali o generali scorretti. L'omeostasi cutanea è fortemente compromessa.
- **Artrite psoriasica:** si distinguono 5 varietà cliniche: quella oligoarticolare asimmetrica, quella simmetrica simil-reumatoide, la dattilite, la forma mutilante e quella spondilite. In tutte le varietà l'esordio è rappresentato da una entesite. Si tratta di artriti gravi, progressive con tendenza all'anchilosi e alla osteolisi.

EPIDEMIOLOGIA, IPOTESI ETIOLOGICHE E PROGNOSI

Epidemiologia

La psoriasi è una malattia cronica della pelle che può avere conseguenze importanti sulla percezione dell'immagine corporea, sulle relazioni sociali e sulla qualità di vita delle persone che ne sono affette, come dimostra la figura 1 che illustra il livello di disagio causato dalla malattia su un campione di quasi duecento soggetti.

Non sono molti i dati disponibili sull'epidemiologia della psoriasi in Italia. Dallo studio Praktis, condotto nel 2003-2004 dal Centro Studi GISED in collaborazione con DOXA e con il Laboratorio di Epidemiologia Generale dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, è emerso che nel nostro paese la psoriasi colpisce circa il 2,7% della popolazione adulta. Di questi, il 10% è colpito da una forma grave o complicata di psoriasi che può richiedere anche il ricovero ospedaliero. Tra le malattie diagnosticate dal dermatologo la psoriasi è una delle più frequenti (Figura 2).

L'età di comparsa della malattia è variabile, ma ci sono fasce di età a maggior incidenza. Sempre nello studio Praktis per esempio è emerso che la prima comparsa della malattia viene riferita entro i 39 anni d'età dal 59% dei soggetti, con un picco tra i 20 e i 39 anni. Al riguardo, la psoriasi compare più precocemente nelle donne rispetto agli uomini e, in generale, colpisce con maggior frequenza il sesso femminile (2.9 per cento del campione intervistato rispetto al 2.5 per cento degli uomini).

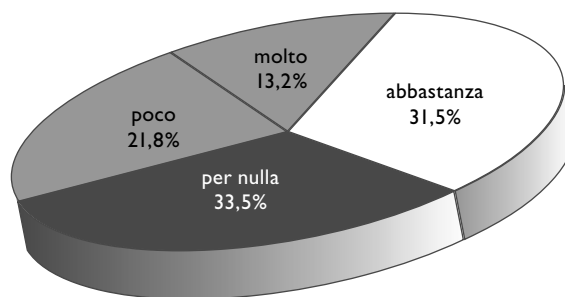


Figura 1 – Livello di disagio determinato dalla psoriasi.

Ipotesi etiologiche

Il difetto che sta alla base della psoriasi riguarda l'intera superficie della pelle. Espresso nei termini più semplici, si tratta di una enorme accelerazione del processo di ricambio delle cellule dell'epidermide sostenuta da fenomeni infiammatori e iperplasia vascolare. In condizioni normali, le cellule dell'epidermide passano dallo strato basale allo strato corneo, disperdendosi nell'ambiente attraverso la desquamazione nell'arco di circa 28 giorni. Nella psoriasi, invece, il ciclo completo si può compiere nel giro di soli 3-4 giorni. I fattori che attivano il processo rimangono tuttavia in gran parte sconosciuti, e dagli studi effettuati emergono fattori di rischio genetici e ambientali.

Fattori genetici

Da studi internazionali e anche dallo studio italiano già citato, circa il 30% dei soggetti con psoriasi ha una storia familiare della malattia nei parenti di primo grado.

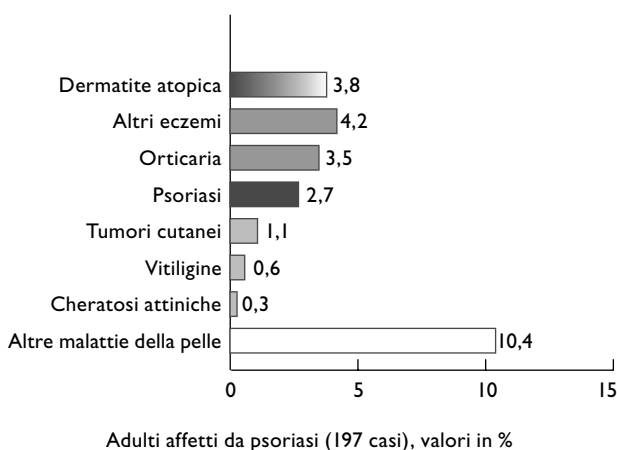


Figura 2 – Malattie della pelle diagnosticate dal dermatologo (o da altro medico specialista). Circa 3 italiani su 100 di età superiore a 25 anni, soffrono (o hanno sofferto) di Psoriasi (diagnosticata da un dermatologo).

La probabilità di ammalarsi varia in funzione del numero di genitori affetti: è del 3 per cento se nessuno dei due ha la malattia, sale a circa il 15% con un genitore affetto e al 40% con entrambi i genitori malati di psoriasi. Non esiste comunque il “gene della psoriasi” ma come accade per le malattie croniche il meccanismo di trasmissione ereditaria è complesso e coinvolge molto probabilmente in modo simultaneo svariati geni. Ricerche recenti si sono concentrate sul locus MHC del braccio corto del cromosoma 6 e 3 geni candidati sono stati dimostrati: la corneodesmosina, HLA-C e HCR.

Fattori di rischio ambientali

Sono quelli più importanti da riconoscere perché a differenza di quelli genetici sono modificabili. Tra quelli che possono favorire la comparsa e influenzare il corso della malattia occorre ricordare soprattutto: fumo di sigaretta, dieta e aumento nell'indice di massa corporea (BMI), traumi fisici ripetuti, eventi stressanti maggiori, alcuni farmaci e, solo per la forma di *psoriasi guttata*, alcune infezioni. Il fumo di sigaretta è fortemente associato alla *psoriasi pustolosa* e alla *pustolosi palmo-plantare*. Il rischio per la forma di *psoriasi cronica a placche* è doppio nella donna che fuma rispetto alla donna che non fuma.

Prognosi

La psoriasi non influenza di per sé la mortalità ma ha effetti che possono essere devastanti sulla qualità di vita e le relazioni sociali. La tendenza a una stigmatizzazione sociale della malattia è stata ripetutamente dimostrata. Non è disponibile un solo studio sulla prognosi a lungo termine della malattia. La prognosi può variare in funzione della varietà clinica. Studi condotti oltre 40 anni fa suggeriscono, comunque, che le lesioni psoriasiche tendono a estendersi progressivamente nel tempo e che si hanno remissioni spontanee (quindi senza alcuna terapia) nel 20% circa dei casi. L'esposizione solare migliora le lesioni a eccezione dei casi di psoriasi fotoindotta/fotoaggravata.

INDICI DI GRAVITÀ

Idealmente, una misura della severità della psoriasi dovrebbe tenere in considerazione i seguenti parametri: estensione delle lesioni, intensità dei segni locali e sintomi come desquamazione, prurito, risposta a precedenti terapie e grado di disabilità sociale e psicologico connesso con la presenza della malattia. Si tratta di aspetti che possono variare nel tempo e che si manifestano su una scala di se-

verità continua piuttosto che come fenomeni tutto/niente. La trasformazione dei criteri di severità su una scala “categorica” (lieve, moderata, grave) permette, d'altra parte, di definire livelli di severità crescente che possono comportare cambiamenti nelle decisioni cliniche. Di fatto, la misura più frequentemente adottata nella ricerca clinica, in anni recenti, è un indice numerico che combina l'estensione con segni clinici, il cosiddetto “Psoriasis Area and Severity Index” (PASI). Questo indice ha svariati limiti incluso il fatto che non distingue tra differenti pattern di distribuzione delle lesioni e non permette di valutare differenti sottotipi clinici. Inoltre, l'indice PASI, espresso come un numero che riflette di fatto un giudizio, è a rischio di uso improprio dal punto di vista statistico.

Sono state proposte svariate trasformazioni dei valori dell'indice PASI in termini di categorie di severità. Per il futuro, il ricorso a categorie esplicitamente definite e traducibili in termini clinici sembra preferibile. Una proposta è indicata in Tabella 1.

Analogamente ad altre patologie croniche per le quali non è realistico proporre una guarigione definitiva (“cure”), la valutazione degli esiti (outcome) relativi alla psoriasi, è un compito complesso. Si riconoscono, ai nostri giorni, differenti dimensioni degli esiti degli interventi che comprendono, tra gli altri, gli effetti sulla sopravvivenza, sui sintomi, quelli sul grado di disabilità associato alla malattia, i costi.

Adottando indici continui come l'indice PASI, è importante dichiarare quali variazioni nel valore numerico dell'indice sono da considerare come variazioni clinicamente rilevanti (clinically significant changes). Questa operazione non è per nulla semplice e può essere, in alternativa, preferibile definire a priori categorie di risposta sulla base di criteri di giudizio clinico (del tipo “remissione completa”, “remissione parziale”, “recidiva”) da standardizzare per quanto possibile e di cui valutare la riproducibilità tra osservatori. Tali misure sono di particolare importanza quando si vogliono valutare gli esiti nel lungo periodo. Un esempio di compromesso in cui le variazioni in un indice numerico sono tradotte in valutazioni categoriche è riportato nella Tabella 2.

Tra le misure di esito adottabili, ricordiamo le seguenti: aspetto clinico delle lesioni nel tempo, ricorso a trattamenti, durata delle remissioni, soddisfazione e autonomia del paziente, qualità di vita connessa alla malattia, effetti avversi del trattamento.

ATTUALI TERAPIE

Sebbene l'enfasi nella ricerca clinica riguardi molto spesso la velocità nel raggiungere la risoluzione del-

Tabella 1 – Definizioni di severità della psoriasi

| Categoria di gravità | Nostra proposta | Criteri dell'Efficacy Working Party EMEA |
|--|--|--|
| <i>Psoriasi in remissione e minima</i> | Assenza stabile di lesioni di psoriasi. Segni minori/ borderline di psoriasi (es. pitting ungueale, desquamazione al cuoio capelluto). Poche piccole chiazze isolate ignorate dal paziente | |
| <i>Psoriasi di grado lieve</i> | Psoriasi che coinvolge meno del 10% della superficie corporea e che non influenza lo stato emozionale e le relazioni sociali del paziente | Psoriasi che interessa meno del 10% della superficie corporea (PASI < 10) e ben controllata da terapia topica |
| <i>Psoriasi di grado moderato</i> | Psoriasi che coinvolge una superficie variabile dal 10 al 25% della superficie corporea o che interessa meno del 10% ma con effetti importanti sul benessere psicologico e sociale del paziente (come per il coinvolgimento del viso e mani) | Psoriasi che interessa più del 10% della superficie corporea (PASI 10-20). Il ricorso alla terapia topica è tuttavia possibile e non problematico |
| <i>Psoriasi di grado moderato-grave</i> | | Psoriasi che interessa più del 10% della superficie corporea (PASI 10-20) con mancata risposta alla terapia topica. Oppure, psoriasi che interessa <10% della superficie corporea ma con lesioni in aree "problematiche" (es. cuoio capelluto, superfici palmo-plantari) |
| <i>Psoriasi grave</i> | Psoriasi che coinvolge più del 25% della superficie corporea o meno del 25% ma con importanti effetti psicologici e sociali e che non risponde alla terapia topica, o, ancora, psoriasi che coinvolge meno del 25% ma instabile e rapidamente progressiva. Psoriasi artropatica, psoriasi pustolosa di Hallopeau | Psoriasi che coinvolge più del 20% della superficie corporea (PASI > 20) o meno del 20% ma con importanti manifestazioni locali |
| <i>Psoriasi grave a prognosi riservata</i> | Psoriasi associata a sintomi sistemici e possibile "skin failure": psoriasi pustolosa generalizzata (von Zumbusch type), eritrodermia psoriasica | |

Tabella 2 – Criteri di risposta proposti nell'ambito dell'Efficacy Working Party EMEA.

| | |
|----------------------|--|
| Successo terapeutico | Clearance completa o pressoché completa su una scala globale. Miglioramento del PASI del 90% rispetto al valore basale* |
| Remissione clinica | Completa clearance della psoriasi. Il persistere di una pigmentazione post-infiammatoria non viene considerato come malattia residua |
| Recidiva | Situazione in cui il miglioramento ottenuto rispetto al basale si riduce del 50%. Un criterio più soggettivo è quello di un peggioramento che richiede un nuovo trattamento. |
| Rebound | Deterioramento rapido della malattia con severità superiore rispetto a quella osservata al momento in cui il trattamento era iniziato (ad esempio PASI > 125% rispetto al valore di partenza) o un cambiamento nelle caratteristiche della malattia (ad esempio, da psoriasi in placche a pustolosa) che avviene entro 1-2 mesi dalla sospensione di un trattamento. Un simile peggioramento che avviene oltre 2 mesi dalla sospensione del trattamento non viene considerato come rebound in quanto può essere ascritto alla storia naturale della malattia |

*Un miglioramento del PASI del 75% può essere considerato come una risposta terapeutica clinicamente rilevante.

le lesioni cutanee nel breve periodo, la maggior parte delle persone affette da psoriasi dichiara come desiderabile la disponibilità di trattamenti che siano in grado di controllare efficacemente sul lungo periodo le manifestazioni cliniche con un accettabile profilo di sicurezza. Con sempre maggior forza, inoltre, vengono richiesti trattamenti cosmeticamente accettabili e che riducano i tempi di contatto con le strutture sanitarie.

Per lungo tempo, il trattamento della psoriasi è stato basato su tradizioni "locali" e approcci empirici. Il meglio che poteva essere proposto a chi soffriva della malattia era una risoluzione a breve termine ottenuta, in molti casi, al prezzo di trattamenti laboriosi che spesso vincolavano il paziente a estenuanti medicazioni. L'attenzione si concentrava sull'estensione delle lesioni in un momento determinato e su effetti a breve termine. Una volta raggiunto il risultato, il trattamento era sospeso e il paziente, nella maggior parte dei casi, veniva "perso di vista".

In anni più recenti, l'introduzione della fototerapia UVB, della PUVA terapia, l'uso del metotrexate, l'impiego intermittente della ciclosporina e (nei paesi dell'area germanica) il ricorso ai derivati dell'acido fumarico, hanno aperto la strada a un concetto di modulazione a più lungo termine della malattia. Tuttavia, tali trattamenti, in considerazione del profilo di sicurezza per svariati versi non ottimale e/o della laboriosità delle procedure, sono riservati a forme di psoriasi moderata-grave.

La conseguenza è che proprio chi soffre di psoriasi di grado lieve-moderato manifesta il maggior grado di insoddisfazione riguardo alla gestione clinica della malattia.

Negli ultimi tempi, la comparsa sulla scena dei cosiddetti farmaci "biologici" ha sollevato numerose attese. Questi farmaci, il cui impiego nella psoriasi è in fase di più o meno avanzato sviluppo clinico, sono percepiti dai medici e dai pazienti come una alternativa ai trattamenti disponibili. Si tratta di farmaci derivati dalle tecniche di biologia molecolare, assai diversi tra di loro, con meccanismi d'azione differenti, che sono dotati di una discreta efficacia nell'arco di alcuni mesi di trattamento il cui profilo di sicurezza non è ancora definito compiutamente nel lungo periodo nella psoriasi.

Per una malattia cronica qual è la psoriasi è indispensabile definire un piano di gestione a lungo termine che faccia un uso ottimale delle risorse terapeutiche disponibili e che tenga in adeguata considerazione le particolari esigenze del singolo malato.

Scopo principale del trattamento è quello di rendere sopportabile, a quanti ne sono affetti, il carico della malattia, riducendo al minimo le conseguenze sulle

attività quotidiane e garantendo una qualità di vita soddisfacente. In generale e salvo rare eccezioni, come quelle della psoriasi pustolosa generalizzata e della psoriasi eritrodermica, il trattamento della psoriasi non richiede il ricovero ospedaliero. Gli attuali trattamenti, in particolare quelli sistemici garantiscono un sostanziale controllo della malattia in un'alta percentuale di casi, con una serie di effetti collaterali conosciuti e entro certi limiti prevenibili. Esistono casi "resistenti" alle terapie tradizionali o che non possono sottoporsi ad esse per malattie concomitanti, o che hanno sviluppato effetti collaterali causate da detti farmaci e che hanno bisogno di altre opportunità di cura: questo gruppo di pazienti rappresenta in prima battuta l'oggetto delle nuove terapie biologiche.

D'altra parte è opportuno non coltivare attese irrealistiche riguardo ai trattamenti disponibili: questi possono garantire un adeguato controllo a breve termine della malattia.

A più lungo termine, si tratta di bilanciare i benefici con i rischi dei potenziali effetti avversi di un trattamento protratto nel tempo.

DISEGNO DELLO STUDIO

Premessa

Le acque delle Terme Capasso sono sulfuree-bicarbonato-alcaline.

In tali acque lo zolfo si trova in forma bivalente a differenza delle solfate dove è esavalente. L'idrogeno solforato è un gas con odore caratteristico di "uova marce" al primo impatto sgradevole ma che può diventare piacevole con l'abitudine.

Sembra che le acque sulfuree siano in grado di stimolare l'organismo a difendersi sia nei confronti degli stimoli infiammatori endogeni che degli agenti pro-infiammatori esterni. Interessanti osservazioni sono state compiute sul potenziamento della produzione anticorpale; infatti, è stato riscontrato un significativo aumento a livello mucoso di IgA secretorie e delle IgG e IgM circolanti.

A livello cutaneo le acque sulfuree esercitano essenzialmente azioni plastiche ed antiseborroiche. È noto che a pH cutaneo acido l' H_2S stimoli la proliferazione dello strato spinoso esercitando un'azione cheratoplastica. Sullo strato corneo lo zolfo possiede proprietà esfolianti e cheratolitiche, accentuate in ambiente alcalino quando l'elemento si trova soprattutto sottoforma di SH^- . L'azione anti-seborroica è legata non solo alle precedenti caratteristiche, ma anche alle proprietà esfolianti e detergenti, in quanto nello strato corneo si raccoglie una grande quan-

tità di lipidi, nonché antimicrobiche. Probabilmente l'azione germicida è da attribuire alla formazione di acido pentationico da parte di alcuni batteri e/o processi enzimatici.

Materiali e Metodi

In questo studio osservazionale sono stati arruolati 28 pazienti affetti da psoriasi. L'età dei soggetti era compresa tra 30 e 47 anni così suddivisi: 12 uomini e 16 donne. All'atto dell'arruolamento ciascuno

di essi ha firmato un consenso informato e si sono impegnati a sospendere momentaneamente le varie terapie farmacologiche e/o fisiche alle quali si sottoponevano. Il periodo di sospensione aveva la durata di 12 giorni.

Alla visita medica di arruolamento si è accertato, per ciascuno di essi, l'assenza di altre concomitanti patologie e si è proceduto ad una stadizzazione della gravità della psoriasi al fine di poter effettuare una valutazione clinica oggettiva dei risultati ottenuti dalla terapia termale.

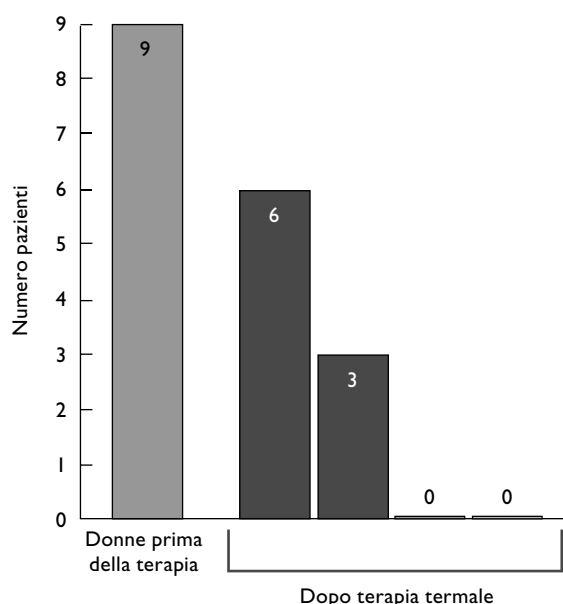
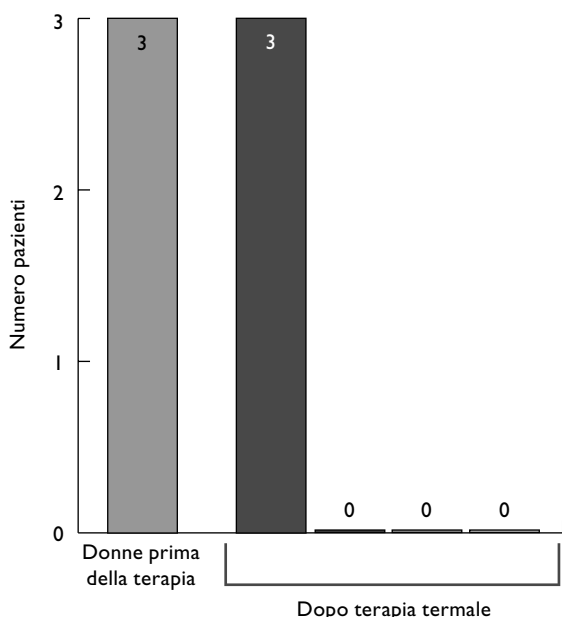
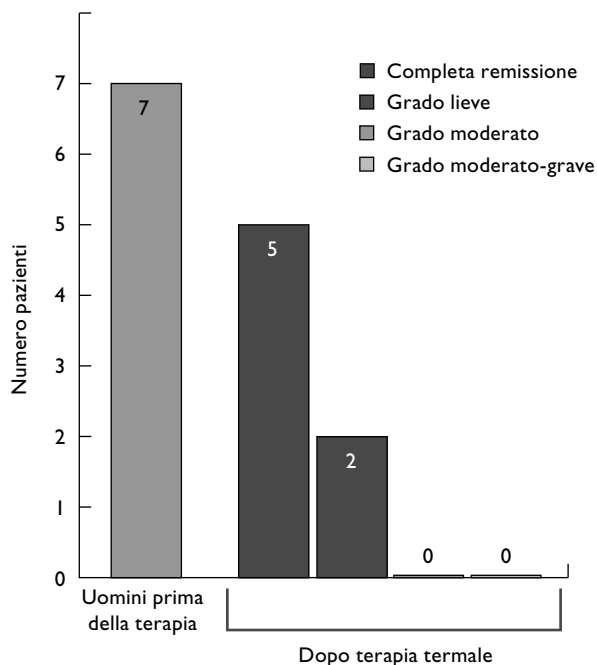
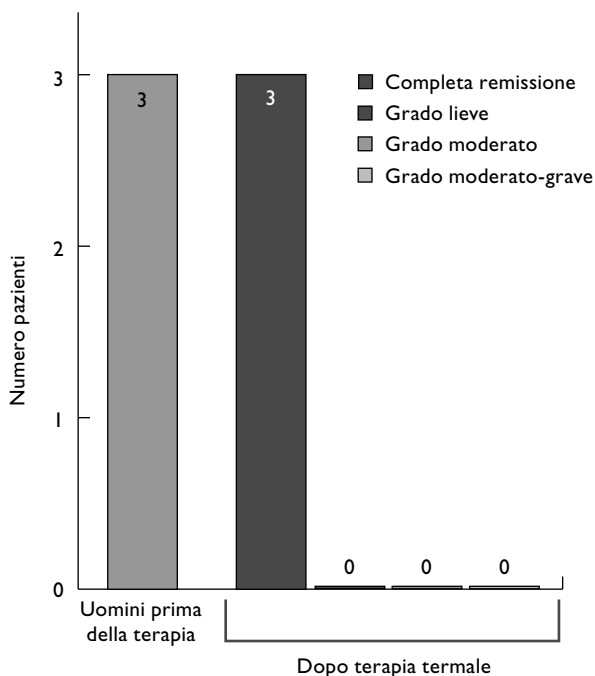


Figura 3 – Uomini/donne con psoriasi di grado lieve.

Figura 4 – Uomini/donne con psoriasi di grado moderato.

La standardizzazione della gravità dei pazienti è avvenuta utilizzando il “Psoriasis Area and Severity Index” (PASI) ed una classificazione italiana che teneva conto anche degli aspetti psicologici e sociali della malattia (vedere tabelle 1 e 2).

L'estensione delle lesioni cutanee sono state calcolate con un apposito regolo allegato e con dei parametri atti a calcolare l'estensione della superficie corporea.

I pazienti sono stati così suddivisi:

| NUMERO DI PAZIENTI ARRUOLATI | | |
|------------------------------|-------|----------------------------------|
| Uomini | Donne | Categoria di gravità |
| 3 | 3 | Psoriasi di grado lieve |
| 7 | 9 | Psoriasi di grado moderato |
| 2 | 4 | Psoriasi di grado moderato-grave |

Ogni giorno e per 12 giorni consecutivi ad eccezione di uno (la domenica) tutti i pazienti hanno effettuato una balneoterapia termale in vasca ad acqua ferma.

La terapia prevedeva la totale immersione del corpo in acqua minerale alla temperatura di circa 36-38 °C per una durata compresa di 20 minuti. Al termine, i pazienti eseguivano la reazione termale su un lettino, avvolti da coperte, per una durata di 20 minuti.

RISULTATI

Alla fine di ciclo di terapia termale, tutti i pazienti sono stati sottoposti a nuova visita medica per giudicare i risultati clinici della terapia. Ciascun medico ha utilizzato gli stessi parametri clinici standardizzati all'arruolamento al fine di poter oggettivare il risultato. I risultati clinici sono stati i seguenti: per i tre uomini e le tre donne con psoriasi di grado lieve si è avuto una completa remissione della manifestazione psoriasica.

Si è registrato, infatti, una assenza stabile di lesioni cutanee o solo delle piccole chiazze del tutto trascurate dai pazienti (Figura 3).

Per quanto riguarda i pazienti affetti da psoriasi di grado moderato (7 uomini e 9 donne) 5 uomini e 6 donne hanno fatto registrare una remissione della patologia con la presenza di minime chiazze del tutto ininfluenti sulla classificazione della gravità.

La maggior parte delle lesioni che ancora persistevano riguardavano il cuoio capelluto o il pitting ungueale. I restanti pazienti, 2 uomini e 3 donne,

hanno fatto registrare un miglioramento delle lesioni. Infatti, da un grado di gravità di psoriasi moderata si è passati ad una psoriasi di grado lieve che coinvolge meno del 10% della superficie corporea (PASI <10) (Figura 4).

I pazienti affetti da psoriasi di grado moderato-grave (2 uomini e 4 donne) hanno fatto registrare i seguenti risultati.

Un uomo ed una donna hanno avuto solo un miglioramento dello strato corneo delle lesioni ma non tale da giustificare una riduzione della categoria di gravità. Una donna ha avuto un miglioramento del

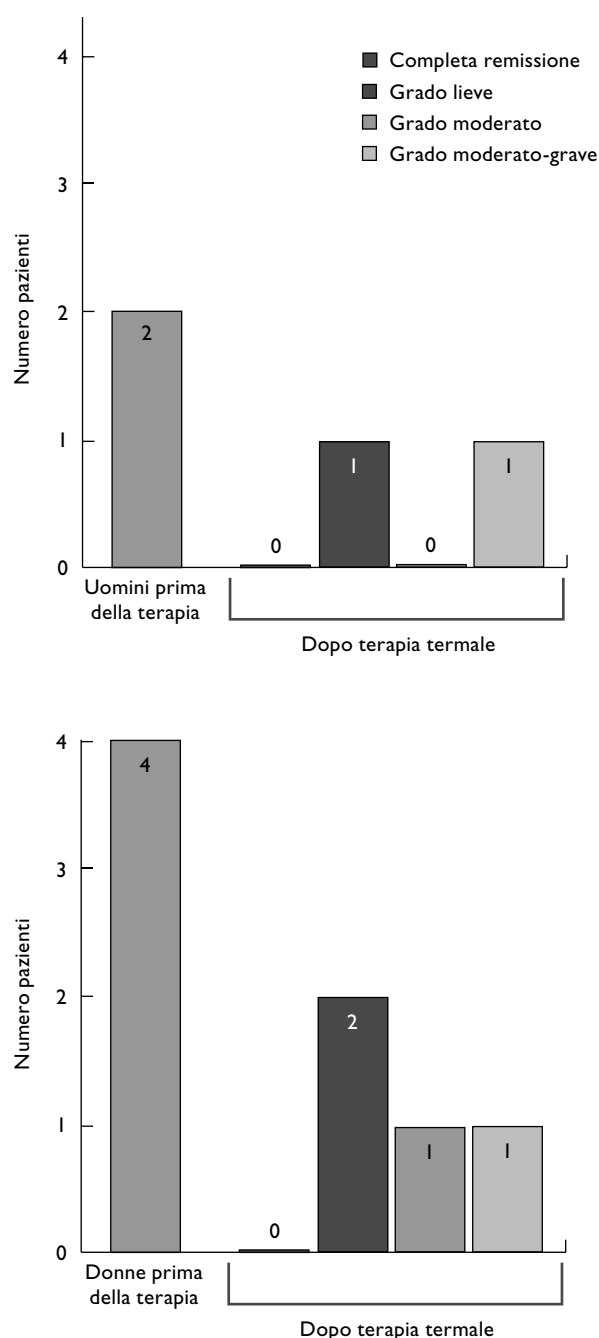


Figura 5 – Uomini/donne con psoriasi di grado lieve.

PASI dal 20% al 10% rientrando nella categoria di gravità moderata.

Un uomo e due donne, infine, hanno non raggiunto un PASI < 10 con un coinvolgimento di meno del 10% della superficie corporea dalle lesioni psoriasiche. Tali pazienti sono stati classificati come affetti da psoriasi di grado lieve (Figura 5).

CONCLUSIONI

Dai risultati ottenuti da questo studio osservazionale si conferma chiaramente l'efficacia della balneoterapia termale con acqua minerale sulfurea-bicarbonato-alcalina delle Terme Capasso in pazienti affetti da psoriasi. Ancora non è possibile fare una valutazione attenta ed oggettiva dell'efficacia nel lungo tempo di tale terapia ma è intenzione monitorare i pazienti per poterli rivalutare dopo un follow-up di sei mesi. Dopo tale periodo si potrà decidere se ripetere o meno il ciclo di balneoterapia.

La comunità scientifica, comunque, ha ancora bisogno di effettuare studi di questo genere di più ampia scala e con un più elevato potere statistico al fine di dimostrare in maniera inequivocabile la bontà e l'efficacia non solo della balneoterapia ma anche di tutte le altre terapie legate al termalismo. In questo piccolo studio si è potuto osservare come delle persone che avevano perso fiducia nelle terapie farmacologiche hanno non solo migliorato il loro stato psico-fisico ma hanno riacquisito quella forza d'animo fondamentale per poter fronteggiare una patologia cronica e socialmente invalidante. Ciò dovrebbe stimolare anche ad effettuare dei tentativi terapeutici che prevedano l'utilizzo di specifici medicinali associati alla terapia termale al fine di un potenziamento reciproco di efficacia.

Infine, bisogna ricordare che è sempre più pressante il problema del contenimento della spesa sanitaria nazionale; quindi se un bagno termale può far ridurre l'utilizzo di farmaci particolarmente costosi avremo raggiunto molteplici obiettivi: si determina un beneficio al paziente migliorando non solo la sintomatologia clinica ma anche l'aspetto psicologico che la patologia comporta; si riduce la prescrizione e conseguentemente l'assunzione di farmaci di sintesi con plausibile diminuzione dell'insorgenza di effetti collaterali; si contiene la spesa del Sistema Sanitario Nazionale offrendo terapie di eguale efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Naldi L, Rzany B. Chronic plaque psoriasis. In: Clinical Evidence. Issues 11. *British Medical Journal Publishing Co*, 2004

2. Nappi G. *Medicina e clinica termale*. Selecta Medica, 2001
3. Binazzi M. *Manuale di dermatologia e venereologia*. Società Editrice Esculapio, 1985.
4. Atti dell'XI Congresso Nazionale di Idrologia climatologica e Terapia Fisica – Le Acque di Contursi – Prof. P. Capasso. Napoli 1912
5. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, et al. Randomized clinical trials for psoriasis 1977- 2000. The EDEN survey. *J Invest Dermatol* 2003;120:738-41.
6. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, LiWan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technol Assess NHS R&D HTA Programme, 2000.
7. Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, Piccitto R, Chate-noud L, La Vecchia C, PrakTis Study Centers. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PrakTis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology*. 2004;208:38-42.
8. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets, Inflammation & Allergy* 2004;3:121-8.
9. Capon F, Trembath RC, Barker JN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22:339-47.
10. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provides new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113:1664-1675.
11. Naldi L. *Dermatology*. In: *Textbook of Clinical Trials*. Day S, Green SB, Machin D, eds. John Wiley & Sons 2004
12. De Korte, J., Sprangers, M. A. G., Mombers, F. M. C., and Bos, J. D. Quality of life in patients with psoriasis: A systematic literature review. *J Invest Dermatol* 2004; Symposium Proceedings. 9: 140-147.
13. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
14. Van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-61.
15. Snellman E, Aromaa A, Jansen CT, et al. Supervised four-week heliotherapy alleviates the long-term course of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1993;73:388-392.
16. Zachariae R, Oster H, Bjerring P, et al. Effects of psychologic intervention on psoriasis: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1008-1015.
17. Soyland E, Funk J, Rajka G, et al. Effect of dietary supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 1993;328:1812-1816.
18. Owen CM, Chalmers RJG, O'Sullivan T, et al. Antistrep-tococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Cochrane Clinical Trials Register, Medline, Embase, Salford Database of Psoriasis Trials, and European Dermato-Epidemiology Network Psoriasis Trials Database.
19. Gambichler T, Kreuter JA, Altmeyer P, et al. Meta-analysis of the efficacy of balneotherapy. *Aktuelle Dermatologie* 2000;26:402-406. Search date 1999; primary sources Medline and Embase/Excerpta Medica.
20. Jerner B, Skogh M, Vahlquist A. A controlled trial of acupuncture in psoriasis: no convincing effect. *Acta Derm Venereol* 1997;77:154-156.

21. Berne B, Blom I, Spangberg S. Enhanced response of psoriasis to UVB therapy after pretreatment with a lubricating base. *Acta Derm Venereol* 1990;70:474-477.
22. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-364. Search date 1999; primary sources Medline, Embase, Biosis, Healthstar, SIGLE, IHTA, Cochrane Controlled Trials Register, Conference Papers Index, Derwent Drug File, Dissertation Abstracts, Pascal, International Pharmaceutical Abstracts, Science Citation Index, hand searches of reference lists of trial reports and recent reviews, and personal contact with authors and companies.
23. Van de Kerkof PC, de Hoop D, de Korte J, et al. Patient compliance and disease management in the treatment of psoriasis in the Netherlands. *Dermatology* 2000;200:292-8.
24. Smith CH, Jackson K, Chinn S, et al. A double-blind randomized controlled clinical trial to assess the efficacy of a new coal tar preparation (Exorex) in the treatment of chronic, plaque type psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:580-583.
25. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB Jr. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J*. 2003 Feb;9(1):2.
26. Naldi L, Carrel CF, Parazzini F, et al. Development of anthralin short-contact therapy in psoriasis: survey of published clinical trials. *Int J Dermatol* 1992;31:126-130. Search date 1989; primary sources Medline, Index Medicus, and Excerpta Medica.
27. Katz HI, Praver SE, Medansky RS, et al. Intermittent corticosteroid treatment of psoriasis: a double-blind multicenter trial of augmented betamethasone dipropionate ointment in a pulse dose treatment regimen. *Dermatologica* 1991;183:269-274.
28. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, et al. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320:963-967. Search date 1999; primary sources Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, Bids, hand searches of reference lists, and manufacturer of calcipotriol contacted.
29. Ramsay CA, Berth-Johnes J, Brundin J, et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994;189:260-264.
30. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, et al. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: systematic review of efficacy and tolerability. *Arch Dermatol* 2000;136:1536-1543. Search date 1999; primary sources Medline and Embase.
31. Veien NK, Bjerke JR, Rossmann-Ringdahl I, et al. Once daily treatment of psoriasis with tacalcitol compared with twice daily treatment with calcipotriol: a double-blind trial. *Br J Dermatol* 1997;137:581-586.
32. Barker JN, Ashton RE, Marks R, et al. Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. *Br J Dermatol* 1999;141:274-278.
33. Christensen OB, Mork NJ, Ashton R, et al. Comparison of a treatment phase and a follow-up phase of short contact dithranol and calcipotriol in outpatients with chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat* 1999;10:261-265.
34. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Dai-vobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002;205:389-393.
35. Papp K, Guenther L, Boyden B et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betametasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:48-54.
36. Monastirliji A, Georgiou S, Pasmatzis E, et al. Calcipotriol plus short-contact dithranol: a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15:246-51.
37. Ramsay CA, Schwartz BE, Lawson D, et al. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. *Dermatology* 2000;200:17-24.
38. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:760-767.
39. Krueger GG, Drake LA, Elias PM, et al. The safety and efficacy of tazarotene gel, a topical acetylenic retinoid, in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1998;134:57-60.
40. Lebwohl M, Ast E, Callen JP, et al. Once-daily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:705-711.
41. Green L, Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% gel, with and without a high- or mid-high-potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2002;6:95-102.
42. Gollnick H, Menter A. Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140(suppl):18-23.
43. Lebwohl MG, Breneman DL, Goffe BS, et al. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:590-596.
44. Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM. A comparison of tazarotene 0.1% gel once daily plus mometasone furoate 0.1% cream once daily versus calcipotriene 0.005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther* 2000;22:1225-1238.
45. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-522. Search date 1994; primary sources Bids and Medline.
46. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 1999;49:823-828. Search date 1998; primary sources Medline, Embase, Biosis, and Cochrane Library, Issue 2, 1998.
47. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4:1-125. Search date 1999; primary sources Medline, Embase, and Cochrane Register of RCTs.

48. Cameron H, Dawe RS, Yule S, et al. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;147:973-978.
49. Boer J, Hermans J, Schothorst AA, et al. Comparison of phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) for clearing and maintenance therapy of psoriasis. *Arch Dermatol* 1984;120:52-57.
50. Gordon PM, Diffey BL, Mathews JN, et al. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728-732.
51. Stern RS, Armstrong RB, Anderson TF, et al. Effect of continued ultraviolet B phototherapy on the duration of remission of psoriasis. A randomized study. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:546-552.
52. Pieternel CM, Pasker-de-Jong M, Wielink G, et al. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer. A systematic review of the literature. *Arch Dermatol* 1999;135:834-840. Search date 1996; primary sources Medline, Biosis, and Online Contents.
53. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-1585. Search date 1998; primary sources Medline, Healthstar, Aidsline, and Cancerlit.
54. Rogers S, Marks J, Shuster S, et al. Comparison of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet* 1979;i:455-458.
55. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis. A cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328-324.
56. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy follow-up study. *Cancer* 1994;73:2759-2764.
57. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
58. Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:497-501.
59. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis. An overview of therapy and toxicity. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software. Search date 2000; primary sources Medline, Excerpta Medica, and Cochrane Clinical Trials Register.
60. Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, et al. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis. Results of the etretinate follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:44-52.
61. Wilkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-381.
62. Heydendael VM, Spuls PI, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
63. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, et al. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204-210.
64. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities. *Am J Med* 1991;90:711-716. Search date and primary sources not reported.
65. Cottin V, Tebib J, Souquet PJ, et al. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933-938.
66. Nyfors A, Jensen H. Frequency of malignant neoplasms in 248 long-term methotrexate-treated psoriatics. A preliminary study. *Dermatologica* 1983;167:260-261.
67. Timonen P, Friend D, Abeywickrama K, et al. Efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose findings studies. *Br J Dermatol* 1990;122 (suppl 39):33-39.
68. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *Br J Dermatol* 1999;141:283-291.
69. Ozawa A, Sugai J, Ohkido M, et al. Cyclosporin in psoriasis: continuous monotherapy versus intermittent long-term therapy. *Eur J Dermatol* 1999;9:218-223.
70. Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, et al. Long-term safety of cyclosporin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:623-629.
71. The European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1996;132:419-423.
72. Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, et al. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Dermatol* 2002;119:876-887.
73. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-13.
74. Gordon, KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 3073-3080.
75. Stern RS. A promising step forward in psoriasis therapy. *JAMA* 2003;290:3133-5.
76. Ellis CN, Krueger GG, and Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001;345:248-255.
77. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:821-833.
78. Lebwohl M, Christophers E, Langley R., Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CE, and Alefacept Clinical Study Group. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 719-727.

79. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-390.
80. Gottlieb A B, Matheson, R T, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, and Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1627-1632.
81. Leonardi, C L, Powers, J L, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB, and Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014-2022.
82. Kalden JR. How do the biologics fit into the current DMARD armamentarium? *J Rheumatol* 2001;28(suppl 62):27-35.
83. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-1847.
84. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, and Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 829-835.
85. Nieboer C, de Hoop D, van Loenen AC, et al. Systemic therapy with fumaric acid derivatives: new possibilities in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:601-608.
86. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multi-center double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:977-981.
87. Larko O, Swanbeck G. Psoriasis treatment at a day-care centre: clinical aspects and an attempt at a cost-benefit analysis. *Acta Derm Venereol* 1982;62:413-8.