

# Estrategias para optimizar el tratamiento con efalizumab

**J.M. Carrascosa**

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. España.

**Resumen.** Con el objetivo de optimizar los resultados clínicos de efalizumab y garantizar su empleo bajo criterios de seguridad resulta fundamental adquirir una cierta sistemática en su manejo. De forma previa a proponer y prescribir el tratamiento, el dermatólogo deberá cerciorarse de que el paciente cumple los requisitos para poder iniciarlo y de que, por otro lado, no presenta ninguna contraindicación grave que pueda comprometer su seguridad a corto o largo plazo.

Durante el curso del tratamiento deberán establecerse unas pautas de seguimiento que permitan tanto contrastar la evolución del paciente con respecto a las perspectivas generales de efalizumab como monitorizar y manejar los efectos adversos más habituales asociados a su empleo.

Finalmente, será adecuado familiarizarse con la evolución natural de la enfermedad una vez suspendido el tratamiento en aquellos casos en los que esta actuación decida o deba tomarse.

**Palabras clave:** psoriasis, terapéutica, efalizumab, guías clínicas, biológicos.

## STRATEGIES TO IMPROVE TREATMENT WITH EFALIZUMAB

**Abstract.** It is essential to improve the clinical results of efalizumab and to assure that it is used under safety criteria in order to obtain a systemic management of the treatment. Prior to proposing and prescribing the treatment, the dermatologist should make sure that the patient fulfills pills the requirements to be able to initiate it and that, on the other hand, there is no serious contraindication that may affect its short-to-long term safety. During the course of the treatment, some follow-up guidelines should be established that will make it possible to compare the evolution of the patient with the general perspectives of efalizumab as well as to monitor and manage the most common adverse effects associated to its use.

Finally, it would be convenient to become familiar with the natural course of the disease once the treatment is discontinued in those cases in which this action is decided or should be carried out.

**Key words:** psoriasis, therapeutic, efalizumab, clinical guidelines, biological.

## Introducción

Con el objetivo de optimizar los resultados clínicos de efalizumab y garantizar su empleo bajo criterios de seguridad resulta fundamental adquirir una cierta sistemática en su manejo.

En un primer paso, y de forma previa a proponer y prescribir el tratamiento, el dermatólogo deberá cerciorarse de que el paciente cumple los requisitos para poder iniciarlo y

de que, por otro lado, no presenta ninguna contraindicación grave que pueda comprometer su seguridad a medio o largo plazo. Asimismo, y a falta en la actualidad de criterios clínicos o de laboratorio con significación estadística que permitan identificar desde un punto de vista clínica aquellos pacientes que responderán de forma adecuada al tratamiento, puede ser de utilidad conocer la opinión de aquellos autores con experiencia al respecto, aun con las limitaciones inherentes a este tipo de consideraciones.

A continuación, y durante el curso del tratamiento, el dermatólogo deberá establecer unas pautas de seguimiento que le permitan tanto contrastar la evolución de su paciente con respecto a las perspectivas generales del fármaco como monitorizar los efectos adversos más habituales asociados a su empleo. También será fundamental que el terapeuta conozca y maneje de forma adecuada una serie de peculiaridades clínicas asociadas a efalizumab, en buena parte de curso y pronóstico benigno, aunque a menudo distintivas en su morfología y forma de presentación y ocasionalmente graves.

Correspondencia:

José Manuel Carrascosa.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Crta. del Canyet, s/n.  
08916 Badalona. Barcelona. España.

jmcarrascosac@hotmail.com

Finalmente, y a pesar de que efalizumab ha sido diseñado para su administración de forma continuada, será adecuado familiarizarse con la evolución natural de la enfermedad una vez suspendido el tratamiento en aquellos casos en los que esta actuación se decida o deba tomarse, así como manejar las distintas posibilidades terapéuticas en esta situación.

Todos los supuestos previamente desarrollados deberán aunarse a una adecuada comunicación entre el dermatólogo y el paciente acerca de las características, beneficios y también riesgos del fármaco, haciendo partícipe al receptor del manejo del mismo. Es por ello que, en particular durante las primeras visitas, será adecuado prever un espacio cronológico suficiente para llevar a cabo estas actuaciones de forma satisfactoria. De igual manera, deberán establecerse circuitos para que el paciente pueda contactar y resolver de forma rápida las posibles dudas que puedan surgir en el curso del tratamiento.

Con una intención práctica, el esquema de este escrito se ha estructurado desde una perspectiva cronológica, antes, durante y después del tratamiento (fig. 1).

## De forma previa al inicio del tratamiento

Antes de considerar la posibilidad de prescribir efalizumab, deberá asegurarse de que el paciente se encuentra dentro de las indicaciones establecidas en la ficha técnica para el fármaco, listadas en la tabla 1. En definitiva, se trata de que el paciente padezca una psoriasis en la que se considere indicado el tratamiento sistémico y, según se especifica en el prospecto, existan problemas o experiencias fallidas con alguno de los tratamientos sistémicos convencionales. Aunque en gran parte de la literatura dermatológica se tiende a emplear el índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (PASI) o el *Body Surface Area* (BSA) a la hora de evaluar la gravedad de la psoriasis —se ha propuesto como indicado el tratamiento sistémico cuando estos índices superan la cifra de 10 o el 10%, respectivamente—, deben recordarse las limitaciones de estos criterios numéricos a la hora de reflejar de forma adecuada la afectación de zonas escasas en superficie pero de gran repercusión (manos, región facial), así como el impacto subjetivo de la enfermedad en la calidad de vida del paciente<sup>1,2</sup>. En este sentido, resulta fundamental que el dermatólogo evalúe de forma individualizada cada caso aunando la extensión objetiva, el impacto subjetivo, el perfil de antecedentes patológicos y las experiencias previas con otras alternativas terapéuticas. Fuera de las indicaciones aprobadas, deberían llevarse a cabo trámites para su uso compasivo, con las consideraciones que la ley prevé para ello y que en general pueden ser facilitados por los servicios de farmacia hospitalarios.

Una vez comprobado que efalizumab puede estar indicado, deberán descartarse aquellos condicionantes considera-

dos como contraindicaciones para el tratamiento (tabla 2). Debe tenerse en cuenta que el hecho de desaconsejar efalizumab en algunos de estos supuestos está guiado por la prudencia, de forma que su inclusión en esta tabla se debe en ocasiones más a la posibilidad de que aparezcan inconvenientes que a que éstos estén demostrados en la práctica.

Con respecto al embarazo, efalizumab ha sido catalogado como un fármaco de categoría C, pues no se dispone de información suficiente al respecto de su seguridad durante la gestación<sup>3</sup>. En estudios realizados con animales no se han detectado toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogénesis durante la exposición al fármaco, como tampoco se han observado problemas en el curso del embarazo en aquellas pacientes en las que éste ocurrió durante el tratamiento con efalizumab<sup>4</sup>. Sin embargo, sí que se ha comprobado el paso del fármaco hacia la leche materna, en donde podría disminuir su capacidad inmunogénica. En el caso de detectarse un embarazo en una paciente en tratamiento con efalizumab, deberá evaluarse de forma individualizada la conveniencia de seguir el tratamiento o suspenderlo, en función de la necesidad para la madre y de las posibilidades de llevar a cabo un tratamiento alternativo.

En referencia a las limitaciones con respecto a la edad, puede afirmarse que no existe experiencia acumulada suficiente en cuanto al empleo de efalizumab en la edad pediátrica, ya que estos pacientes quedaron excluidos de los ensayos clínicos. En los mayores de 65 años, por el contrario, se ha comprobado una respuesta equivalente a la observada para los menores a esta edad<sup>5</sup>. La mayor incidencia de infecciones que estos pacientes presentan de forma basal con respecto al resto de la población adulta, sin embargo, a la prudencia.

En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no se ha demostrado un incremento significativo en la incidencia de tumores malignos en los pacientes tratados con efalizumab<sup>6</sup>. Sin embargo, y al igual que ocurre con otros fármacos inmunosupresores, existe un riesgo potencial de que los efectos de efalizumab sobre la inmunidad celular puedan favorecer su recurrencia o empeorar el pronóstico, por lo que el antecedente de una neoplasia maligna dentro de un período cronológico en el que pudiesen desarrollarse recidivas —a excepción del carcinoma basocelular adecuadamente tratado— justificaría evaluar de manera individual cada caso de forma multidisciplinar. También es desconocido el efecto que podría ejercer efalizumab sobre el curso de infecciones crónicas como la infección por el VIH, las hepatitis virales o la tuberculosis activa, por lo que éstas deben ser descartadas de forma previa al inicio del tratamiento. La elevada prevalencia de tuberculosis en nuestro medio requiere especial consideración, y justifica la inclusión del PPD (*Purified Protein Derivative*) y, en caso de positividad, la radiografía torácica para descartar la posibilidad de enfermedad activa en el protocolo habitual en nuestros pacientes.

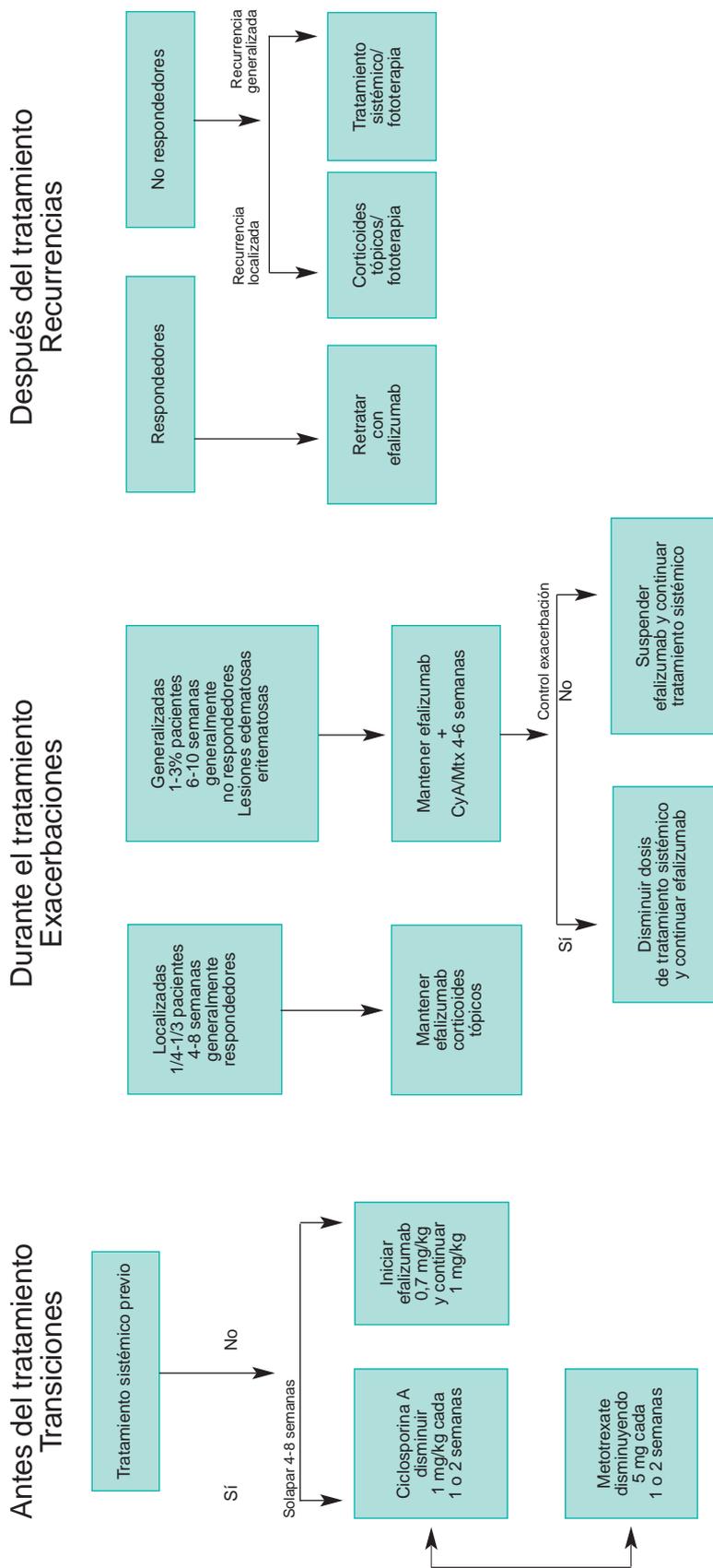


Figura 1. Algoritmo de uso práctico de efalizumab. CyA: ciclosporina A; Mtx: metotrexate; Tto.: tratamiento.

**Tabla 1.** Indicaciones de tratamiento con efalizumab

Psoriasis moderada-grave
Paciente candidato para tratamiento sistémico y/o fototerapia
Ausencia de respuesta, contraindicación o intolerancia a otros tratamientos sistémicos que incluyen ciclosporina, metotrexate y PUVA
Uso compasivo (realizar trámites)

La recomendación de no tratar las formas de psoriasis distintas a la variante en placas tiene su origen en los criterios de inclusión empleados en los ensayos clínicos que justificaron la aprobación del fármaco. Aunque existe cierta experiencia acerca del empleo de efalizumab en otras variantes de psoriasis, ésta procede en general de casos aislados o de pequeñas series<sup>7</sup>. De este modo, aunque puede indicarse su empleo en casos seleccionados, difícilmente pueden aplicarse las expectativas de respuesta consideradas para el resto de los pacientes<sup>8</sup>. Una excepción podría ser la psoriasis palmoplantar (figs. 2 A y B). De este modo, en un estudio aleatorizado a doble ciego controlado con placebo se comprobó cómo efalizumab permitía alcanzar un aclaramiento completo o casi completo en el 32,7% de un grupo de pacientes con psoriasis palmoplantar a las 12 semanas y ofrecía respuestas satisfactorias en más del 40%<sup>9</sup>.

Se ha observado cómo el tratamiento con efalizumab puede modificar la respuesta inmunológica en las vacunaciones, por lo que se han establecido unas recomendaciones al respecto. De este modo, los pacientes no deben recibir vacunas con organismos vivos o atenuados mientras estén en tratamiento con efalizumab. Antes de la vacunación, debe interrumpirse el tratamiento con efalizumab durante 8 semanas, para volver a instaurarlo 2 semanas después de la vacunación.

Aunque según la ficha técnica sólo se requiere la monitorización del plaquetocrito, al menos hasta adquirir una ma-

yor experiencia a largo plazo y con vistas a permitir dibujar mejor el perfil de los pacientes incluidos en el tratamiento y a descartar efectos adversos infrecuentes, puede ser razonable incluir en la determinación analítica hemograma y fórmula, función renal y hepática y sedimento de orina.

A diferencia de lo que ocurre en el caso de otros fármacos destinados al tratamiento de la psoriasis, los antecedentes de insuficiencia renal, hepática, cardiopatía o dislipemia no representan una contraindicación, aunque sí podrían justificar una monitorización más cuidadosa. De este modo, este grupo de pacientes en los que resulta particularmente difícil la monitorización de otros tratamientos sistémicos, se perfilan como una diana adecuada de efalizumab. No se ha descrito toxicidad órgano-específica ni interacciones farmacológicas con otros principios activos, por lo que las dosis no deben ajustarse con respecto a la medicación habitual del paciente<sup>10</sup>. En particular, se ha considerado que efalizumab sería un tratamiento especialmente adecuado en individuos con sobrepeso, ya que la dosificación puede adaptarse a esta circunstancia<sup>7</sup>.

No están establecidos, hoy por hoy, aquellos parámetros que permitan prever una respuesta satisfactoria a efalizumab. Sin embargo, buena parte de los autores con experiencia en el fármaco son de la opinión de que la historia de una psoriasis estable se asocia a una respuesta adecuada en la mayor parte de los casos. Por el contrario, los antecedentes de episodios de artropatía psoriásica de cierta significación

**Tabla 2.** Contraindicaciones relativas y absolutas de efalizumab

Hipersensibilidad a efalizumab o a cualquiera de los excipientes (polisorbato 20, histidina, hidrocloreuro de histidina monohidrato y sacarosa)
Pacientes con antecedentes de tumores malignos excepto carcinoma basocelular sin signos de recidiva en el momento de la visita
Pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones graves (en particular descartar la presencia de infección por VHB, VHC y VIH)
Pacientes con formas específicas de psoriasis, tales como psoriasis en gotas, eritrodermia psoriásica o psoriasis pustulosa, como única forma de psoriasis o forma predominante
Pacientes con inmunodeficiencias congénitas o yatrogénicas
Embarazo y lactancia
Menores de 18 años
Alteraciones significativas en el plaquetocrito

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 2.** Paciente con psoriasis plantar antes (A) y después de 12 semanas de recibir efalizumab (B).

invitan a buscar otras alternativas, al no tener efalizumab efecto sobre este signo psoriásico<sup>11</sup>.

Finalmente, y tras cumplimentar los pasos referidos, es recomendable dedicar unos minutos a transmitir al paciente las siguientes consideraciones:

1. Describir la naturaleza del fármaco y, de forma comprensible, una aproximación a su mecanismo de acción.
2. Explicar las expectativas generales del tratamiento, transmitiendo que del 60 al 86% de los pacientes presentarán una respuesta satisfactoria, entendida como una mejoría del 50% del PASI o un PGA (*Psoriasis Global Assessment*) de leve, mínimo o con aclaramiento a las 12 semanas<sup>12,13</sup>.
3. Recordar que el inicio de la respuesta puede demorarse de 2 a 4 semanas<sup>14</sup>. Esta circunstancia resulta en particular relevante en aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con algún fármaco sistémico tales como ciclosporina A (CyA), metotrexate (Mtx) o acitretino en el momento de iniciar efalizumab. En estos casos, y aunque no existen estudios aleatorizados al respecto, se recomienda llevar a cabo una superposición de ambos fármacos durante 2-6 semanas para luego ir reduciendo las dosis del primer fármaco en un 25-50% cada 2

semanas para alcanzar la monoterapia con efalizumab en la semana 6-10. En la tabla 3 se plantean propuestas para la reducción progresiva de diversos tratamientos sistémicos de la psoriasis en tanto que efalizumab alcanza sus efectos terapéuticos satisfactorios<sup>15-17</sup>. En aquellos pacientes que presentan una psoriasis con marcados signos inflamatorios, algunos autores proponen iniciar conjuntamente efalizumab y Mtx a dosis de 15-20 mg/semana durante 8 semanas para luego ir reduciendo la posología de este último<sup>7</sup>.

4. Insistir en el efecto transitorio del tratamiento y en la ausencia de repercusión sobre la historia natural de la enfermedad. Por otro lado, puede transmitirse al paciente que, en el caso de observarse una respuesta satisfactoria, efalizumab podrá mantenerse de forma prolongada en el tiempo, superando así los inconvenientes asociados a la terapia rotacional establecida para los tratamientos clásicos<sup>18</sup>.
5. Repasar los efectos secundarios más habituales, como el cuadro pseudogripal, así como aquellos efectos secundarios infrecuentes pero potencialmente graves, como la trombocitopenia.
6. Describir la vía de administración del fármaco y la frecuencia semanal de las dosis, así como la agenda pre-

**Tabla 3.** Propuestas de reducción de fármacos sistémicos tradicionales después de 2-6 semanas de solapamiento

Metotrexate: 2,5-5 mg cada 2 semanas

Ciclosporina: A 0,5-1 mg/kg cada 2 semanas

Acitretino: reducir a dosis alternas (3 días por semana) durante 2-4 semanas

Fototerapia UVB o PUVA. Suspender de forma brusca al inicio de respuesta de efalizumab o disminución progresiva

UVB: ultravioleta B.

vista de tratamiento y monitorización: una analítica mensual durante los primeros 3 meses y un control adicional cada 3 meses. Tras la aceptación por parte del paciente, se prescribirá el fármaco y se le citará para el adiestramiento en la administración. Debe recordarse al paciente la obligatoriedad de autorización de las recetas.

## Durante el tratamiento

### Día de inicio del tratamiento

El primer día del tratamiento deberán repasarse junto al paciente los efectos secundarios más habituales y la actitud a tomar (tabla 4). En particular, y tal como se indica en la ficha técnica, deberán recordarse los signos clínicos indicativos de trombocitopenia que justificarán el contacto urgente con el terapeuta, tales como el sangrado de mucosas y la aparición de hematomas o de lesiones purpúricas.

Asimismo, resulta muy conveniente objetivar la extensión de la dermatosis mediante el empleo del PASI—de forma alternativa puede emplearse el *Overall Lesion Severity* (OLS), el BSA o el *Static Physician's Global Assessment* (sPGA)— con el propósito de monitorizar la evolución del paciente y determinar en la semana 12 si puede considerarse o no como respondedor. Se solicitará un nuevo estudio analítico que deberá incluir siempre el conteo de plaquetas, que deberá realizarse tras un mes de tratamiento.

Para un funcionamiento óptimo del tratamiento con efalizumab resulta fundamental contar con personal de enfermería entrenado en el manejo de este fármaco a fin de que, durante esta primera cita, se determine la dosis inicial (0,7 mg/kg/semana) y las siguientes (1 mg/kg/semana) y se instruya al paciente acerca de la administración por vía subcutánea. Tras la entrevista con enfermería el primer día del tratamiento, el paciente debería conocer los puntos siguientes:

1. Reconstituir el fármaco.
2. Autoadministrarse la inyección.
3. Conocer la conveniencia de rotar la zona de aplicación subcutánea (brazos, muslos, región abdominal).

La experiencia procedente de un ensayo clínico permitió comprobar cómo los pacientes aprendían de forma rápida este procedimiento<sup>19</sup>.

### Visitas de seguimiento

Durante los 3 primeros meses se recomienda un control analítico (que siempre debe incluir el plaquetocrito) mensual, por lo que éste puede hacerse coincidir con una evaluación clínica en la que se contrastará la evolución de los índices elegidos para la monitorización, la aparición y el

manejo de efectos secundarios o la resolución de cuestiones referidas al tratamiento.

## Evaluación de la eficacia a las 12 semanas

Los criterios vigentes de evaluación de la eficacia del fármaco requieren que se contrasten los valores de los parámetros determinados al inicio del tratamiento con respecto a los presentes en la semana 12 de tratamiento, siendo el PASI el índice empleado con mayor frecuencia. Según se indica en el algoritmo de la tabla 5, el paciente será clasificado como respondedor, no respondedor o respondedor lento, pudiendo proponerse continuar el tratamiento o transicionar hacia otras alternativas. Aquellos pacientes que alcanzan un PASI 75 desearán en general continuar el tratamiento, lo que podrá hacerse sin problemas salvo que exista alguna contraindicación al respecto (por ejemplo, embarazo). Esta afirmación es también válida en su conjunto para los individuos con respuesta moderada (PASI 50-75). En éstos deberá evaluarse de forma individualizada la continuación o no del tratamiento con efalizumab teniendo en cuenta su historia pasada—respuesta o contraindicaciones a otros tratamientos— y el impacto que el beneficio obtenido haya tenido en la calidad de vida del individuo.

Se ha propuesto que aquellos pacientes con un BSA extenso pero con un OLS o un *Overall Lesion Assessment* (OLA) moderado o bajo responden de forma adecuada durante las primeras semanas de tratamiento (figs. 3 A y B). Por el contrario, algunos pacientes con una psoriasis moderada, interpretada por el PASI y un BSA relativamente reducido, pero una elevada puntuación en el OLS o en el OLA, continúan mejorando más allá de las 12 semanas, pudiendo alcanzar una evolución óptima de su dermatosis semanas más tarde—“respondedores lentos” (figs. 4 A, B y C)—<sup>20</sup>. No existen, sin embargo, estudios aleatorizados que permitan refrendar esta afirmación.

## Seguimiento a partir de los 3 meses en los pacientes con respuesta satisfactoria

A partir del tercer mes de tratamiento sólo se requiere un control analítico trimestral, por lo que también pueden espaciarse las evaluaciones clínicas. El tratamiento con efalizumab mantiene la eficacia en la mayoría de pacientes cuando se administra de forma continuada, e incluso puede incrementar las perspectivas de respuesta sin un aumento significativo de efectos secundarios<sup>10,21</sup>. La decisión de mantener de forma indefinida el tratamiento se fundamentará en el curso previo de la dermatosis (persistente o a brotes), de la historia previa del paciente con respecto a otras alternativas terapéuticas, así como de la concurrencia o no

Tabla 4. Diagnóstico y manejo de efectos adversos

<i>No relacionados con la psoriasis</i>		
	<i>Comentario</i>	<i>Tratamiento</i>
<b>Muy frecuentes (&gt; 1/10)</b>		
Leucocitosis y linfocitosis	Habitualmente moderadas (2,5-3,5 veces LSN). Secundarias al mecanismo de acción de efalizumab	No requiere tratamiento Reversible al suspender el tratamiento
Síntomas pseudogripales que incluyen fiebre, cefaleas, escalofríos, náuseas y mialgias	Frecuentes durante las primeras inyecciones Incidencia similar a placebo tras la 3. <sup>a</sup> dosis	Premedicación con paracetamol 500 mg o 1 g antes de la primera inyección y después cada 6 horas durante los 2 días posteriores o AINE (no inductores de psoriasis)
<b>Frecuentes (entre 1/100 y 10/100)</b>		
Dolor de espalda, astenia		Pueden controlarse con paracetamol o AINE
Elevación de la fosfatasa alcalina	Reversible al suspender el tratamiento	Control analítico Valorar suspender el tratamiento si supera en 2-3 veces los valores normales
Elevación de la ALT	Reversible al suspender el tratamiento	Control analítico Valorar suspender el tratamiento si supera en 2-3 veces los valores normales
<b>Poco frecuentes (&lt; 1/100)</b>		
Trombocitopenia	Debe advertirse al paciente acerca de los signos clínicos de trombocitopenia: sangrado de mucosas o aparición de lesiones cutáneas purpúricas	Control analítico Suspender el tratamiento en caso de trombocitopenia Valorar corticoterapia sistémica
Urticaria	Puede ser un signo de hipersensibilidad a efalizumab o sus componentes	Suspender efalizumab o valorar la intensidad de la reacción alérgica e instaurar tratamiento
<b>Incidencia no incrementada con respecto a placebo</b>		
Neoplasias	Posibilidad teórica en función del mecanismo de acción	Suspender efalizumab
Infección grave	Posibilidad teórica en función del mecanismo de acción	Suspender efalizumab
<i>Relacionados con la psoriasis</i>		
	<i>Concepto</i>	<i>Tratamiento</i>
<b>Suceso</b>		
Erupción papular transitoria o exacerbación leve localizada	Erupción papular, asintomática de curso transitorio desarrollada de forma característica durante las primeras 4-8 semanas	Puede no tratarse o aplicarse corticoides tópicos En formas extensas puede valorarse la adición de un curso corto (por ejemplo de 2 a 3 semanas) de fototerapia o un tratamiento sistémico como CyA o Mtx
Fluctuación de la psoriasis	Exacerbación leve o moderada sin las características de la EIG durante algunas semanas	Tratamiento tópico y/o sistémico (por ejemplo Mtx, CyA, fototerapia) Control de los factores desencadenantes
EIG	Desarrollo brusco de lesiones psoriásicas eritematoedematosas sobre lesiones previas o con nuevas lesiones	Añadir un tratamiento sistémico (por ejemplo CyA, Mtx, UVB) durante algunas semanas (4-6) y seguir luego con efalizumab en monoterapia <ul style="list-style-type: none"> <li>o suspender efalizumab de forma progresiva y añadir otros fármacos sistémicos</li> <li>o suspender efalizumab de forma brusca y añadir otros tratamientos sistémicos</li> </ul>
Artritis	Con frecuencia en el contexto de una EIG. Puede aparecer al transicionar efalizumab desde un fármaco con efecto sobre la artritis psoriásica (por ejemplo Mtx)	Añadir AINE o Mtx de forma transitoria mientras se hace diagnóstico diferencial con otra patología articular Suspender efalizumab y valorar otras posibilidades según evolución

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CyA: ciclosporina A; EIG: exacerbación inflamatoria generalizada; LSN: límite superior de la normalidad; Mtx: metotrexate; UVB: ultravioleta B.

**Tabla 5.** Evaluación de la eficacia a las 12 semanas<sup>a</sup>

PASI 75	PASI 50	PASI < 50
Paciente respondedor <sup>a</sup>	Paciente respondedor	Paciente no respondedor
↓	↓	↓
Continuar tratamiento	Evaluar continuar tratamiento en función de: Satisfacción del paciente Resultados con tratamientos previos Tolerancia o contraindicación para otros tratamientos	Transición a otras alternativas terapéuticas <sup>b</sup>

<sup>a</sup>De forma alternativa se consideran respondedores los pacientes con PGA "bueno" o "mejor" u *Overall Lesion Severity* "leve" "mínimo" o "aclorado". <sup>b</sup>En algunos pacientes seleccionados con contraindicaciones para otros tratamientos y satisfechos con el resultado puede mantenerse el tratamiento con efalizumab, cuyo resultado clínico podría mejorar con el tratamiento continuado—"respondedores lentos"—, después de la primera fase. PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

de circunstancias personales (por ejemplo, cambio de residencia, gestación, intervención quirúrgica, cambios en la respuesta u otros procesos patológicos intercurrentes). Aunque se ha observado que es poco probable que la suspensión de 1 o 2 dosis tenga repercusiones en el curso del tratamiento, debe recomendarse a los pacientes no suspenderlo sin conocimiento del médico. En aquellos pacientes con respuesta satisfactoria pero que presenten cierta actividad de la dermatosis pueden emplearse sin problema cualquiera de los tratamientos tópicos establecidos para esta enfermedad. Es conveniente facilitar al paciente en este período un teléfono de contacto que permita la comunicación con el dermatólogo para el caso en el que ocurran efectos adversos inesperados.

### Transición hacia otros tratamientos en pacientes con respuesta inferior al 50%

Alrededor de un 14-40% de pacientes alcanzará una respuesta inferior al 50% después de 12 semanas de tratamiento. En algunos casos seleccionados en los que esta respuesta sea considerada por el paciente como satisfactoria y existan contraindicaciones para otros tratamientos puede considerarse su mantenimiento, ya que se ha observado cómo algunos individuos de este grupo mejoran sus perspectivas de respuesta en el caso de continuar con efalizumab más allá de las 12 semanas<sup>22</sup>. Sin embargo, como norma el paciente será considerado como no respondedor y deberá transicionarse hacia otras alternativas.



**Figura 3.** Paciente con *Body Surface Area* basal extenso pero *Overall Lesion Severity* moderado (A) con buena respuesta clínica después de 12 semanas de tratamiento (B). Ejemplo de "respondedor rápido".



**Figura 4.** Paciente con *Overall Lesion Severity* elevado e índice de intensidad y gravedad de la psoriasis moderado. La respuesta, satisfactoria a las 12 semanas de tratamiento, continuó incrementándose durante las semanas siguientes. Ejemplo de “respondedor lento”. Imágenes de las semanas 0 (A), 12 (B) y 20 (C).

Como se desarrollará en los párrafos siguientes, la suspensión del tratamiento con efalizumab, en particular en aquellos individuos en los que el tratamiento no haya resultado eficaz, puede acompañarse de fenómenos de agravamiento de la dermatosis. Es por ello que, en particular si se escoge como alternativa terapéutica un fármaco en el que el inicio del efecto terapéutico pueda demorarse unas semanas –por ejemplo, Mtx o acitretino–, se recomendará solapar ambos tratamientos durante unas 4-8 semanas. Aunque se han descrito casos de superposición de efalizumab con etanercept, se recomienda evitar como norma esta pauta hasta

no disponer de mayor información acerca de las repercusiones en la seguridad de esta propuesta<sup>17</sup>. De este modo, cuando decida transicionarse desde efalizumab hacia un fármaco anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF), efalizumab puede suspenderse de forma brusca<sup>7</sup>. En este último supuesto, algunos autores han propuesto superponer inicialmente efalizumab con Mtx o CyA para luego transicionar desde estos últimos hacia el nuevo fármaco biológico. En los casos que cursen con mayor componente inflamatorio, la transición hacia infliximab puede permitir un control rápido de la sintomatología.

## Diagnóstico y manejo de los efectos adversos durante el tratamiento con efalizumab

Aunque efalizumab es un fármaco bien tolerado y de cómodo manejo en buena parte de los casos, cabe esperar el desarrollo de efectos secundarios en un porcentaje de los pacientes tratados, que en gran medida van a poder manejarse de forma adecuada con terapias adyuvantes sin modificar el curso del tratamiento. Algunos de estos efectos adversos presentan una personalidad propia con respecto a los asociados a otros fármacos y deben reconocerse de forma adecuada, describiéndose bajo el epígrafe de “efectos secundarios relacionados con la psoriasis”. Finalmente, unos pocos serán potencialmente graves y condicionarán la suspensión del tratamiento y la puesta en marcha de actuaciones excepcionales.

### Efectos secundarios no relacionados con la psoriasis

El efecto secundario más habitual (17-40%) consiste en el desarrollo de síntomas pseudogripales que incluyen fiebre, cefalea, escalofríos, náuseas y mialgias, habitualmente de leves a moderados en las primeras 24-48 h tras la inyección de efalizumab. En general son más frecuentes durante las 2-3 primeras semanas, aunque algunos pacientes –alrededor del 4%– los presentarán durante todo el tratamiento. Sin embargo, y a pesar de su prevalencia, condicionaron la suspensión del tratamiento en menos del 1% en los ensayos clínicos. El pretratamiento tal y como se indica en la tabla 4 permite su control en la mayoría de los casos.

Alrededor del 1-2% de los pacientes, según los resultados de los ensayos clínicos, desarrollará síntomas articulares leves en forma de dolor cervical o dorsal, témporo-mandibular o tumefacción de las pequeñas o grandes articulaciones. Estos síntomas no cursan de forma paralela al curso de la psoriasis y en general responden de forma adecuada a la adición de antiinflamatorios no esteroideos<sup>17</sup>. De forma infrecuente estos síntomas condicionarán la suspensión del tratamiento.

En los estudios analíticos practicados será habitual detectar una leucocitosis a costa de un incremento de los linfocitos (40%). Este efecto secundario se considera asociado al mecanismo de acción del fármaco y no tiene repercusión clínica conocida, por lo que no deben adoptarse medidas especiales. Asimismo, pueden detectarse elevaciones habitualmente moderadas de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina (3-4%), de etiología desconocida e intensidad moderada (no acostumbran a superar 2,5 veces los valores normales), de nuevo sin repercusión clínica.

La trombocitopenia es un efecto adverso de incidencia excepcional (0,3% en los ensayos clínicos) pero potencial-

mente grave. De presumible patogenia autoinmune, resulta más frecuente durante los 3 primeros meses de tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento. De hecho, este efecto secundario justifica por sí solo la frecuencia recomendada de determinaciones analíticas. Si se detecta trombocitopenia deberá suspenderse el tratamiento y realizarse controles analíticos en unos días. Si bien el número de pacientes reportados es escaso para hacer consideraciones terapéuticas, en la mayoría se consideró adecuado administrar un curso de esteroides sistémicos, por lo que se recomienda la valoración conjunta con un hematólogo. Durante la comercialización de efalizumab se han descrito asimismo unos pocos casos de pacientes que desarrollaron anemia hemolítica entre 4 y 6 meses después del inicio del tratamiento.

La posibilidad teórica de que efalizumab incremente la incidencia de neoplasias malignas se asocia a su acción inmunomoduladora. En los estudios controlados, la incidencia de neoplasias malignas (1,7 por 100 pacientes/año) no fue significativamente superior a la detectada en el grupo de placebo. Sin embargo, el diagnóstico de cualquier neoplasia maligna –a excepción de los carcinomas basocelulares que puedan ser tratados de forma adecuada– justificaría la suspensión de efalizumab, por la dificultad para descartar que el fármaco pudiese condicionar el pronóstico del proceso<sup>23</sup>.

La probabilidad de padecer infecciones no fue, en los estudios controlados, significativamente superior a la observada en el grupo placebo (27,3% frente al 24%) y tampoco se incrementó en los estudios a largo plazo<sup>24</sup>. Sin embargo, en comunicaciones procedentes de su fase de comercialización se ha descrito algún caso de empeoramiento de procesos infecciosos –por ejemplo, celulitis– a pesar de mantener el tratamiento antibiótico<sup>25</sup>, por lo que puede ser prudente suspender de forma transitoria el tratamiento en aquellas infecciones que puedan condicionar un pronóstico relevante para los pacientes o cuando la respuesta al tratamiento antiinfeccioso sea inferior a la esperada.

Debe destacarse que no se ha detectado un incremento de infecciones granulomatosas, como por ejemplo la reactivación de tuberculosis<sup>26</sup>.

Alrededor del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos presentó reacciones urticariales de distinta consideración y, de forma infrecuente, otras manifestaciones de hipersensibilidad tales como laringoespasma, angioedema, eritema multiforme y exantemas. Además del tratamiento sintomático, la decisión de suspender o no la administración del fármaco se fundamentará en la magnitud y el pronóstico de estas manifestaciones.

Otros efectos adversos excepcionales descritos en pacientes tratados con efalizumab fueron casos aislados de meningitis aséptica, mielitis transversa, bronquilitis obliterante, hepatitis, sialoadenitis o pérdida de oído, cuya relación con el fármaco no ha podido ser establecida desde un punto de vista estadístico o patogénico.



**Figura 5.** Erupción papular transitoria.



**Figura 6.** Evolución anular de las placas de psoriasis observada en algunos pacientes en tratamiento con efalizumab.

### Efectos secundarios relacionados con la psoriasis

Por causas no bien establecidas, algunos pacientes presentarán efectos secundarios que se consideran como relacionados con la psoriasis por sus características clínicas, aunque sean peculiares en morfología, ya que se corresponden con modificaciones de la naturaleza de esta dermatosis<sup>27-29</sup>.

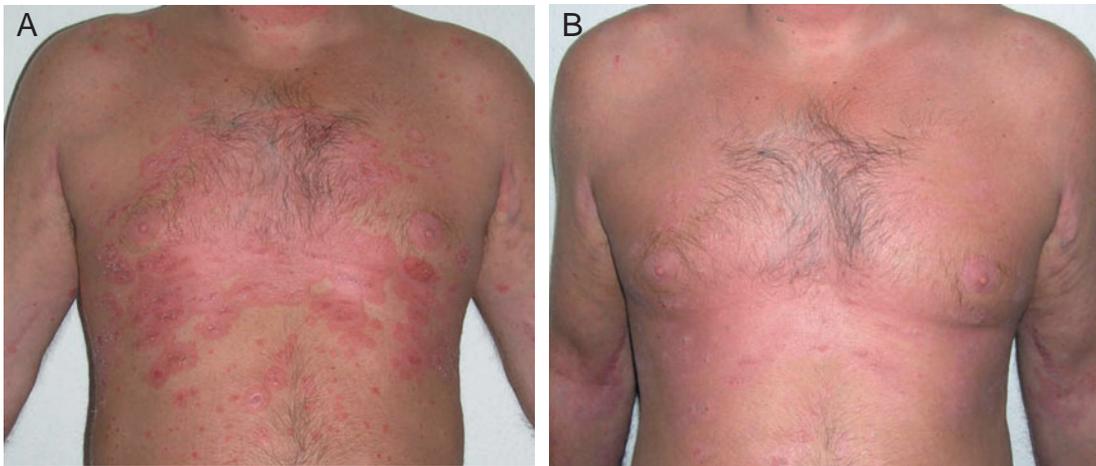
En primer lugar, en particular cuando el tratamiento se mantiene de forma continuada, como es habitual con efalizumab, pueden observarse fluctuaciones en las manifestaciones clínicas de la psoriasis, con desencadenantes, identificables o no, que pueden hacer oscilar el PASI aunque lo mantengan por debajo de aquél que justificó el inicio del tratamiento. En estos casos, la actuación inicial pasa por descartar y actuar, si procede, sobre los posibles desencadenantes: infección, factores endocrinos, hipocalcemia, medicaciones, estrés o traumatismo local<sup>30</sup>. Cumplimentado este paso, deberá actuarse en función de la intensidad de la exacerbación. De este modo, si bien en buena parte de los casos será suficiente incluir un tratamiento tópico sobre las lesiones, en ocasiones puede recurrirse a una pauta corta de 4-6 semanas de CyA o de Mtx si se considera adecuado<sup>21,31</sup>.

Alrededor del 30% de los pacientes presentarán la denominada erupción papular transitoria o exacerbación leve localizada (fig. 5), que consiste en una erupción papular, asintomática y de curso transitorio desarrollada de forma característica durante las primeras 4-8 semanas de tratamiento, casi siempre en localizaciones distintas a la de las placas previas; predominan en el cuello, el torso y los pliegues. Según se deriva de la experiencia procedente de los ensayos clínicos y de las notificaciones realizadas tras la comercialización, esta dermatosis no presenta implicaciones pronósticas en el curso del tratamiento y su manejo dependerá de su extensión (tabla 4). Una vez reconocida, debe insistirse a los pacientes acerca de la naturaleza benigna de esta dermatosis.

En algunos pacientes las lesiones psoriásicas adoptarán de forma transitoria una morfología anular. A menudo esta circunstancia resulta evidente durante las primeras semanas de tratamiento y puede preceder a la resolución de las mismas tiempo después, no habiéndose identificado implicación pronóstica alguna (fig. 6)<sup>20</sup>.

La exacerbación inflamatoria generalizada se caracteriza por el desarrollo brusco de lesiones psoriásicas de características inflamatorias y edematosas sobre lesiones previas o sobre áreas previamente no afectadas. Esta complicación, cuya incidencia en los ensayos clínicos fue del 3,2%, ocurre de forma característica durante las primeras 6-10 semanas de tratamiento, en particular en pacientes que muestran una respuesta insuficiente al fármaco, aunque puede verse también en respondedores y durante tratamientos prolongados. La actitud adecuada ante una exacerbación inflamatoria generalizada no está avalada por estudios aleatorizados, si bien existe cierta experiencia acumulada a partir de dermatólogos con experiencia con efalizumab<sup>7,16,19,32</sup>. De este modo, se recomienda añadir una pauta de 3-6 semanas de Mtx, ciclosporina o fototerapia a dosis estándar que a menudo controlará la exacerbación y permitirá continuar el tratamiento (figs. 7 A y B). Si la mejoría no ocurre o por el contrario se decide suspender efalizumab, puede ser adecuado transicionar durante algunas semanas con otro fármaco para evitar la posibilidad de un rebote, en particular en aquellos pacientes considerados como no respondedores. En el caso de transicionar hacia un tratamiento anti-TNF, se recomienda suspender efalizumab de forma brusca<sup>7</sup>.

El desarrollo de artritis de características psoriásicas o marcadamente inflamatoria durante el tratamiento con efalizumab puede ocurrir al transicionar desde un fármaco con efectos sobre las manifestaciones articulares (por ejemplo, Mtx), en el curso de una exacerbación generalizada inflamatoria o al suspender el tratamiento, aunque ocasional-



**Figura 7.** Manejo de un caso de exacerbación inflamatoria generalizada (A) con terapia ultravioleta B de banda estrecha. Respuesta clínica después de 9 sesiones (dosis acumulada 3,9 J/cm<sup>2</sup>) (B).

mente aparece de forma aislada y con características distintas a la de la artritis psoriásica. En su conjunto, la incidencia en pacientes sometidos a ensayos controlados fue del 3-4%. Con vistas a prevenir la incidencia de este efecto adverso debe descartarse en la anamnesis previa al tratamiento la historia de artropatía psoriásica significativa. Cuando las manifestaciones articulares aparezcan, puede intentarse una pauta de algunas semanas con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, Mtx o de corticoides orales, y se recomienda la práctica de un estudio radiológico y de determinaciones serológicas para descartar la coincidencia con otros procesos reumatológicos<sup>7</sup>. Si la respuesta es insuficiente después de 4-6 semanas habrá que reconsiderar la idoneidad de efalizumab.

## Después de finalizar el tratamiento

Efalizumab es un tratamiento diseñado para el tratamiento continuado a largo plazo en aquellos pacientes que obtengan una respuesta satisfactoria. Sin embargo, puede ocurrir que el paciente deba suspender el tratamiento por diversas razones: efectos adversos, respuesta insuficiente, infecciones, intervenciones quirúrgicas, embarazo, pérdida de eficacia o razones personales. En estos casos cabe esperar una de estas situaciones (tabla 6).

La recaída se entiende como la pérdida del 50% de la mejoría del PASI con respecto al determinado al inicio del tratamiento en aquellos pacientes que alcanzan una respuesta clínica satisfactoria. Teniendo en cuenta que efalizumab no

**Tabla 6.** Actuaciones después de finalizar el tratamiento

Suceso	Concepto	Actuaciones
<b>Recaída</b>	Pérdida del 50% de la mejoría del PASI con respecto al determinado al inicio del tratamiento en aquellos pacientes que alcanzan una respuesta clínica satisfactoria	Reiniciar tratamiento con efalizumab o iniciar otro tratamiento tópico y/o sistémico  <b>Prevención</b> Solapar la retirada de efalizumab con el inicio de otro fármaco sistémico (por ejemplo retinoides, CyA o Mtx) durante 4-6 semanas
<b>Rebote</b>	El paciente presenta un PASI del 125% con respecto al basal o desarrolla nuevas lesiones generalizadas, pustulosas, eritodérmicas o inflamatorias dentro de los 3 meses desde la suspensión del tratamiento	Reiniciar tratamiento con efalizumab o iniciar otro tratamiento tópico y/o sistémico  <b>Prevención</b> Solapar la retirada de efalizumab con el inicio de otro fármaco sistémico (por ejemplo retinoides, CyA o Mtx) durante 4 semanas

CyA: ciclosporina A; Mtx: metotrexate; PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

modifica la historia natural de la enfermedad, esto ocurrirá tarde o temprano, desarrollándose en la mayoría de pacientes tras una media de 67 días, aunque puede verse de forma precoz en algunos casos<sup>31</sup>. En la actuación que habrá que llevar a cabo en esta circunstancia influirán diversos factores:

1. Historia pasada de respuesta a otros tratamientos.
2. Tolerancia a tratamientos previos.
3. Enfermedades concomitantes.
4. Medicación actual.
5. Gravedad de la dermatosis.

En aquellos individuos en los que la respuesta y la tolerancia a efalizumab fue adecuada con anterioridad, en particular si existen problemas o intolerancia a otros tratamientos, el fármaco puede reiniciarse, y en general se esperará una respuesta similar a la observada durante la primera pauta<sup>33</sup>. Con vistas a prevenir la recaída se ha propuesto solapar efalizumab con otro tratamiento sistémico clásico durante 4-6 semanas de forma que la pérdida de eficacia de efalizumab coincida con el inicio del efecto del tratamiento alternativo.

Un 15% de los pacientes que suspenden el tratamiento presentará la situación conocida como rebote, definido como el desarrollo de un PASI del 125% con respecto al basal o el desarrollo de nuevas lesiones generalizadas, pustulosas, eritrodérmicas o inflamatorias, en ocasiones junto a mialgias y artralgias dentro de los 3 meses desde la suspensión del tratamiento, si bien se diagnostica en un término medio de 36 días desde la suspensión del tratamiento<sup>31</sup>. Al igual que otros efectos adversos relacionados con efalizumab, es más probable en aquellos pacientes que no alcanzan el PASI 50 a las 12 semanas. Las alternativas son similares a las descritas en el caso de la recaída<sup>34</sup>. Entre las terapias probadas en la prevención del rebote, la CyA, los corticoides sistémicos o tópicos de alta potencia, la fototerapia ultravioleta B y Mtx se han mostrado como las mejores alternativas<sup>35-37</sup>. Una vez aparecido el episodio de inflamación, el tratamiento con CyA y Mtx resulta útil en el control de la sintomatología<sup>38</sup>. Sin embargo, en el momento actual no existen estudios aleatorizados que permitan recomendar una alternativa sobre el resto.

## Conclusiones

Efalizumab es un tratamiento cómodo y eficaz en buena parte de los pacientes en los que se decide esta posibilidad. El cumplimiento de cierta sistemática facilita su incorporación a los estándares de seguimiento y seguridad bajo los que se ha diseñado su administración. Por otro lado, el conocimiento de las peculiaridades del tratamiento con efalizumab y de sus posibilidades de manejo permitirá que aquellos individuos que se benefician del tratamiento puedan hacerlo de forma prolongada, al tiempo que minimizará el impacto de los efectos adversos cuando esto no sea posible.

## Conflicto de intereses

El Dr. J. M. Carrascosa Carrillo declara haber participado como ponente en reuniones organizadas por Sero-España y Sero Symposium.

## Bibliografía

1. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:27-9.
2. Schoffski O, Augustin M, Prinz J, Rauner K, Schubert E, Sohn S, et al. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: A multicenter study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:209-18.
3. Leonardi CL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49 Suppl:S98-104.
4. Costanzo A, Peris K, Talamonti M, Di Cesare A, Fargnoli MC, Botti E, et al. Long-term treatment of plaque psoriasis with efalizumab: an Italian experience. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2: S17-23.
5. Turner J. Efficacy and safety of efalizumab therapy in two pediatric patients with plaque psoriasis. 63rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Washington DC; 2005. Poster 2747.
6. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL; Efalizumab Study Group. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Suppl 1:S154-63.
7. Selenko-Gebauer N, Karlhofer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2: S1-6.
8. Fretzin S, Crowley J, Jones L, Young M, Sobell J. Successful treatment of hand and foot psoriasis with efalizumab therapy. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:838-46.
9. Leonardi C, Sofen H, Krell J, Caro I, Compton P, Sobell JM. Phase IV study to evaluate the safety and efficacy of efalizumab for treatment of hand and foot plaque psoriasis. 65 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Washington DC, USA; 2007. Poster 532.
10. Papp KA, Bressinck R, Fretzin S, Goffe B, Kempers S, Gordon KB, et al. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol.* 2006;45:605-14.
11. Papp KA, Caro I, Leung HM, Garovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg.* 2007;11:57-66.
12. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, et al. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;155:170-81.
13. Leonardi C, Menter A, Sterry W. Guidelines for the long-term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. 3rd European Academy of Dermatology and Venereology Spring Symposium. Sofia, Bulgaria; 2005. Poster 32.
14. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-204.
15. Wang K, Stern D. Transitioning from other psoriasis therapies to biologics. *Psoriasis Forum.* Fall. 2004:8-9

16. Papp KA, Ho V, Langley R, Lynde Ch, Poulin Y, Shear N, et al. Strategies for optimizing treatment with efalizumab in moderate to severe psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2005;9 Suppl 1:26-32.
17. Hamilton TK. Clinical considerations of efalizumab therapy in patients with psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:19-27.
18. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S154-63.
19. Papp KA, Toth DP. Safety and efficacy of efalizumab retreatment: Final results from an open-label study in psoriasis. 13th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Florencia, Italy; 2004. Poster 74.
20. Ferrandiz C, Carrascosa JM. Managing moderate-to-severe psoriasis with efalizumab: experience at a single Spanish institute. *Br J Dermatol*. 2007;156 Suppl 2:24-9.
21. Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005;141:31-8.
22. Sterry W, Stingl G, Langley RG, Zacharie H, Lahfa M, Giannetti A, et al; CLEAR Multinational Study Group. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, Phase III, placebo-controlled trial. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:947-60.
23. Leonardi CL, Toth D, Cather JC, Langley RG, Werther W, Compton P, et al. A review of malignancies observed during efalizumab (Raptiva) clinical trials for plaque psoriasis. *Dermatology*. 2006;213:204-14.
24. Langley RG, Carey WP, Rafal ES, Tyring SK, Caro I, Wanq X, et al. Incidence of infections during efalizumab therapy for psoriasis: analysis of the clinical trial experience. *Clin Ther*. 2005;27:1317-28.
25. Scheinfeld N. Efalizumab: a review of events reported during clinical trials and side effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:197-209.
26. Carey W, Toth DP, Bissonnette R. No evidence for increased risk of infection during efalizumab treatment: A review of the clinical data. 13th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Florence, Italy; 2004. Poster 79.
27. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:425-33.
28. Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349:2004-13.
29. Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG. Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2004;3:614-24.
30. De Jong EM. The course of psoriasis. *Clin Dermatol*. 1997;15:687-92.
31. Gisondo P, Delgiglio M, Girolomoni G. Effective management of psoriasis worsening during efalizumab therapy without discontinuing treatment: A case study. *J Dermatol Treat*. 2006;17:1-4.
32. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, Lebwohl M, Leonardi C, Menter A, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54 Suppl 1:S171-81.
33. Papp KA, Miller B, Gordon KB, Caro I, Kwon P, Compton PG, et al. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54 Suppl 1:S164-70.
34. Papp KA, Toth D, Rosolph L. Approaches to discontinuing efalizumab: Results of an open-label study comparing different transitioning therapies. 3rd European Academy of Dermatology and Venereology Spring Symposium. Sofia, Bulgaria; 2005. Poster PDT9.
35. Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:37-45.
36. Menter A, Kardatzke D, Rundle AC. Incidence and prevention of rebound upon efalizumab discontinuation. 11th International Psoriasis Symposium. Toronto, Canada; 2005.
37. Menter A, Kardatzke D, Rundle AC, Kwon P, Garovoy MR, Leonardi CL. Incidence and prevention of rebound upon efalizumab discontinuation. 10th International Psoriasis Symposium; Toronto, Canada; 2004.
38. Papp KA, Toth D, Rosolph L. Approaches to discontinuing efalizumab: an open-label study of therapies for managing inflammatory recurrence. *BMC Dermatol*. 2006;26:6-9.