

CASOS CLÍNICOS

Experiencia clínica con efalizumab en el Hospital de Cruces

Z. Martínez de Lagrán, M.R. González Hermosa y J.L. Díaz-Pérez

Servicio de Dermatología. Hospital de Cruces. Vizcaya. España.

Resumen. Efalizumab (Raptiva®) es uno de los agentes biológicos aprobados recientemente para el tratamiento de pacientes con psoriasis de intensidad moderada-grave que no hayan respondido a tratamientos convencionales. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que por su efecto anti-CD11 es capaz de bloquear la migración endotelial y la activación de los linfocitos T a nivel cutáneo, procesos fundamentales en la etiopatogenia de la psoriasis.

Presentamos la experiencia que a lo largo de los dos últimos años hemos tenido en nuestro hospital con los 23 pacientes que han iniciado tratamiento con efalizumab.

Palabras clave: efalizumab, Raptiva®, psoriasis.

CLINICAL EXPERIENCE WITH EFALIZUMAB IN THE HOSPITAL OF CRUCES

Abstract. Efalizumab (Raptiva®) is one of the biological agents approved recently for the treatment of patients with moderate-severe psoriasis who have not responded to conventional treatments. It is a humanized IgG1 monoclonal antibody which, due to its anti-D11 effect, is capable of blocking the endothelial migration and T cell activation on the skin, fundamental processes in the etiopathogeny of psoriasis.

We present the experience we have had in our hospital over the last two years with 23 patients who have initiated treatment with efalizumab.

Key words: efalizumab, Raptiva®, psoriasis.

Introducción

Efalizumab (Raptiva®) es una de las terapias biológicas aprobadas en el tratamiento de la psoriasis. Está indicado en pacientes adultos con psoriasis en placas de intensidad moderada-grave que no hayan respondido a otros tratamientos sistémicos convencionales. En Europa está comercializado por laboratorios MerckSerono.

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD11a que, al igual que otros biológicos, no puede administrarse por vía oral debido a su gran tamaño. El antígeno de función leucocitaria (LFA-1) (del que el CD11a es la subunidad alfa) desempeña un papel fundamental en la etio-

patogenia de la psoriasis. Efalizumab consigue bloquear la adhesión endotelial, la migración y la activación de los linfocitos T en la piel. La dosis es de 1 mg/kg en inyecciones subcutáneas semanales. Con el objetivo de paliar los efectos secundarios, se aconseja reducir la dosis inicial a 0,7 mg/kg. La duración del tratamiento depende de la respuesta, que se valora a las 12 semanas. Si no se observa mejoría se suspende el tratamiento. En los pacientes que responden favorablemente se aconseja mantenerlo con una dosis semanal. Existen datos de eficacia y seguridad en tratamientos continuados hasta durante 3 años.

En algunas circunstancias puede plantearse la opción de interrupción del tratamiento, con la posibilidad de reintroducción si existe empeoramiento, sin que esto suponga una pérdida de eficacia.

Material y métodos

Hemos revisado retrospectivamente los pacientes que desde el año 2005 hasta enero de 2007 han iniciado tratamiento con efalizumab en el Servicio de Dermatología de

Correspondencia:
Zuriñe Martínez de Lagrán Álvarez de Arcaya.
Servicio de Dermatología.
Hospital de Cruces.
Pza. Cruces, s/n.
48903 Baracaldo. Vizcaya. España.

ZURINE.MARTINEZDELAGRANALVAREZDEARCAYA@osakidetza.net

nuestro hospital. Como no existe una unidad de psoriasis, todas las consultas y miembros del servicio ven a estos pacientes. Asimismo, hay varios centros de salud dependientes del hospital en los que dermatólogos de nuestro servicio tratan a enfermos psoriásicos con terapias antipsoriásicas, entre ellas efalizumab, pero a cuyos datos no podemos acceder al no disponer de su historia clínica en el hospital.

Aunque con excepciones, en general se plantea la opción de efalizumab a pacientes con psoriasis moderada-grave, mal controlada, con importante repercusión en su vida diaria y que no hayan respondido a otros tratamientos sistémicos previos. Deben ser pacientes con lesiones en placas y sin artropatía asociada.

De rutina, a los candidatos a un tratamiento con efalizumab se les realiza una anamnesis y una exploración física completa. Muchos de los enfermos están siendo controlados en nuestro servicio durante años, por lo que disponemos de todos sus datos en lo que concierne a tratamientos previos para psoriasis, percepción subjetiva de la enfermedad, morbilidad asociada, etc. Se incide en la existencia de enfermedades cardiológicas, neoplásicas e infecciones (especialmente tuberculosis). Se solicita una analítica de rutina (que incluye serologías de virus de hepatitis B, virus de hepatitis C y VIH, sedimento urinario y anticuerpos anti-nucleares) y una radiografía de tórax. También se realiza a todos los pacientes una intradermorreacción de tuberculina (PPD). Si el resultado es negativo, una semana después se realiza de nuevo la intradermorreacción (efecto *booster*). Si el resultado de la PPD es positivo, tanto inicialmente como en el *booster*, los pacientes inician quimiopprofilaxis con isoniácida-vitamina B₆ (Cemidon®) 1 comprimido al día durante 6 meses, pudiendo iniciar ya el tratamiento con efalizumab un mes después. Se calcula también el índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (PASI) basal.

La primera valoración (clínica y analítica) se realiza a las 3-4 semanas de iniciar el tratamiento. Las revisiones posteriores, también con analítica, se espacian a cada 1,5-3 meses, según la evolución y las características del paciente. En general mantenemos el tratamiento hasta la semana 12, tomando la decisión de continuar o suspenderlo en este momento. La valoración de la respuesta se realiza tanto desde la percepción subjetiva del paciente como mediante la cuantificación del PASI. En la semana 12 la respuesta se valora como empeoramiento, nula (situación clínica y PASI similar al basal), parcial (respuesta de PASI de 50-75%) y completa (respuesta de PASI mayor al 75%).

Resultados

En total, son 23 los pacientes que han iniciado tratamiento con Raptiva® en nuestras consultas y a los que se ha podido mantener un correcto seguimiento (tabla 1).

La edad de nuestros pacientes oscila entre 27 y 64 años (media de 47 años) y no hay diferencias en la distribución en cuanto a sexo (11 varones y 12 mujeres). Diez de los enfermos tienen antecedentes familiares de psoriasis y el tiempo de evolución de su enfermedad varía desde los 2 hasta los 46 años (media de 20,6 años).

Clínicamente, el 100% de los pacientes presenta lesiones de psoriasis en placas con distribución generalizada. En dos casos coexiste afectación ungueal y palmoplantar. Otros tres pacientes presentan artropatía psoriásica asociada.

En nuestra serie todos los enfermos habían recibido diferentes tratamientos tópicos y sistémicos antes de introducir efalizumab. La media de tratamientos sistémicos previos a efalizumab era de 2,27, pero 8 de los 23 pacientes sólo habían utilizado un tratamiento sistémico. Este hecho puede justificarse porque se trataba de casos de gran afectación, con mala vivencia de la enfermedad y morbilidad asociada.

La media del PASI de nuestros pacientes al comienzo del tratamiento era de 25,75 (7,8-33,8). Sólo uno de los 23 pacientes inició tratamiento con un PASI por debajo de 10 (7,8).

Se monitorizó a los pacientes con analíticas periódicas para descartar la aparición de plaquetopenia. Esta complicación no sucedió en ninguno de nuestros casos. La linfocitosis periférica se detectó en 14 pacientes. Cuatro de los enfermos sufrieron un intenso cuadro pseudogripal con las primeras dosis de medicación, que requirió la toma de paracetamol.

Quince de nuestros pacientes recibían tratamientos concomitantes para la psoriasis junto a efalizumab, la mayor parte de ellos (11) tópicos, bien con derivados de la vitamina D o con corticoides. De los 4 restantes, 3 solaparon el inicio de efalizumab con ciclosporina en dosis bajas y decrecientes durante un máximo de 8 semanas y uno con fototerapia (ultravioleta B de banda estrecha) durante 4 semanas.

Aunque está descrito que el inicio de la respuesta de la psoriasis a efalizumab es rápida, incluso a las 2 semanas, en nuestra serie osciló entre 3-10 semanas (media de 6 semanas).

Salvo en un paciente, en el que por un intenso empeoramiento, con eritrodermia, fue necesario suspender el tratamiento en la semana 4, en el resto la respuesta se valoró a la semana 12. En este momento, de los 23 pacientes, 8 habían conseguido una respuesta completa, 9 parcial, 2 nula y 3 habían empeorado. Los 2 enfermos con respuesta nula y los 3 con empeoramiento suspendieron en este momento el tratamiento e iniciaron otras terapias sistémicas (ciclosporina en dos casos, etanercept en otros dos casos e infliximab en el restante)

Durante el seguimiento posterior (4-18 meses), los 8 pacientes con respuesta completa (RC) en la semana 12 han mantenido dicha respuesta. Un único paciente ya asintomático decidió a los 8 meses suspender el tratamiento. Dos meses después, continúa sin lesiones y sin ningún tratamiento. El resto continúa con efalizumab a la misma dosis.

Tabla 1. Resultados en los 23 pacientes

N	Edad (años)	Sexo	A.F. (años)	Ev.	Clín.	T.P.	P.B.	L	CMP	TC	I.R.	R.12	Evolución
1	36	M	Sí	9	P A	4	24	Sí	No	CyA 10 d	4 s	RC	Continúa a los 9 meses con la misma dosis. Persiste RC
2	59	V	No	16	P	1	8	No	No	CyA 2 m	10 s	RP	Continúa a los 7 meses con la misma dosis. Persiste RP
3	32	V	No	16	P	2	21	No	SF	No	10 s	RP	Empeoramiento progresivo. Se suspende a los 10 meses
4	33	M	Sí	10	P	2	28	Sí	No	No	8 s	RP	Continúa a los 4 meses con la misma dosis. Persiste RP
5	46	V	Sí	27	P	3	32	Sí	No	T	4 s	RP	Continúa a los 4 meses con la misma dosis. Persiste RP
6	35	M	Sí	15	P	1	14	Sí	No	No	4 s	RC	Stop a los 8 meses con RC. Dos meses después sigue sin lesiones
7	39	V	Sí	29	P	2	18	No	No	No	6 s	RC	Continúa a los 4 meses con la misma dosis. Persiste RC
8	37	M	Sí	27	P	3	34	No	No	T	No	EMP	Stop a los 3 meses
9	27	M	No	10	P A	4	32	Sí	No	T	No	EMP	Stop a los 3 meses
10	49	V	Sí	31	P A	1	33	Sí	No	No	4 s	RC	Continúa a los 18 meses con la misma dosis. Persiste RC.
11	63	V	No	20	P	1	31	No	No	T	8 s	RP	Continúa a los 6 meses con la misma dosis. Persiste RP
12	50	V	No	13	P	1	34	Sí	No	T	8 s	RP	Tras 17 meses de tratamiento sólo se consigue RP, por lo que stop
13	62	V	No	15	P U	4	28	No	No	T	No	EMP	Stop a los 3 meses. Importante empeoramiento ungueal
14	55	M	No	2	P	2	18	No	No	T	4 s	RC	Continúa en RC a los 12 meses con tratamiento cada 10 días
15	48	M	Sí	38	P	1	16	No	SF	T	No	NUL	Stop a los 3 meses
16	41	M	Sí	37	P	2	16	Sí	No	CyA 4 s	3 s	RC	Continúa a los 13 meses con la misma dosis. Persiste RC
17	54	V	No	14	P	3	20	Sí	No	T	No	NUL	Stop a los 3 meses
18	53	M	No	15	P	3	30	Sí	No	UVB 4 s	4 s	RP	Continúa a los 13 meses con la misma dosis. Persiste RP
19	64	M	No	28	P	4	33	Sí	No	No	4 s	RC	Continúa a los 18 meses con la misma dosis. Persiste RC
20	44	M	No	25	P	1	32	Sí	No	T	10 s	RP	A los 8 meses alcanza RC. Continúa a los 12 meses
21	40	V	No	20	P	3	33	Sí	No	No	8 s	RP	A los 6 meses alcanza RC. Continúa a los 18 meses
22	52	M	Sí	46	P	2	33	No	SF	No	8 s	RC	Continúa a los 6 meses
23	64	V	No	12	P P-P	1	28	Sí	SF	CO 4 s	No	No llega	Stop a las 4 semanas por intenso empeoramiento

A: artropatía; A.F.: antecedentes familiares; Clín: manifestaciones clínicas; CMP: complicaciones; CO: corticoide oral; CyA: ciclosporina; EMP: empeoramiento; Ev.: tiempo de evolución; L: linfocitosis; M: mujer; NUL: nula; P: placas; P.B: PASI basal; P-P: palmoplantar; R: 12: respuesta a la semana 12; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; s: semanas; SF: síndrome febril; T: tópico; TC: tratamiento concomitante; T.P.: tratamientos sistémicos previos; U: afectación ungueal; V: varón.

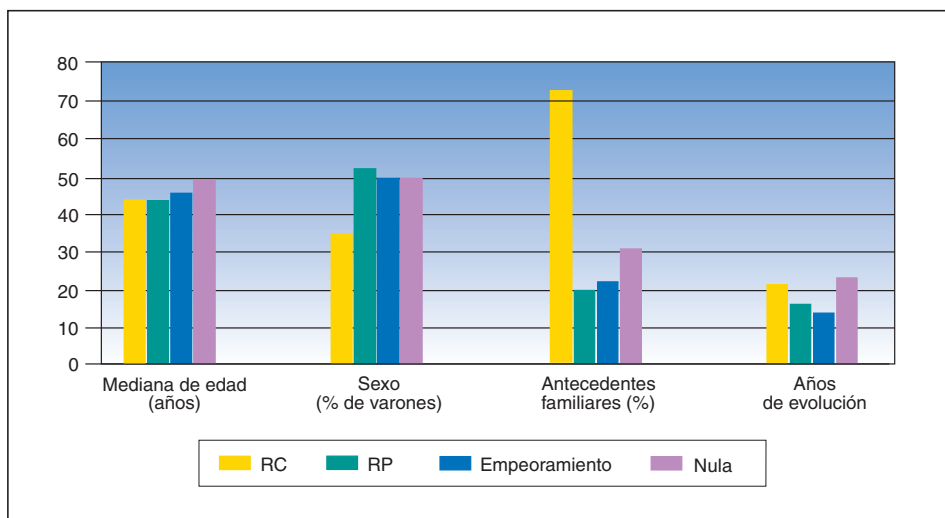


Figura 1. Comparación de los resultados a la semana 12 entre nuestros pacientes en relación con edad, sexo, antecedentes familiares y años de evolución. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Por lo que respecta a los 9 pacientes con respuesta parcial (RP) a las 12 semanas:

1. Dos de los enfermos consiguieron una RC a los 4 y 5 meses respectivamente. Ambos continúan en la actualidad con una respuesta completa, con el tratamiento a igual dosis y con frecuencia semanal en uno de los casos y cada 10 días en el otro. El tiempo de seguimiento oscila entre 6 y 9 meses.
2. Un paciente suspendió el tratamiento a los 17 meses, dado que la respuesta continuaba siendo parcial. Actualmente está bien controlado con ciclosporina.
3. Otro enfermo experimentó un curso fluctuante con mejorías y empeoramientos, hasta que a los 10 meses se generalizaron las lesiones, por lo que se suspendió el tratamiento. Actualmente está también controlado con ciclosporina.
4. Los 5 pacientes restantes continúan, entre 4 y 13 meses después con efalizumab, pero persisten con RP. En cuatro de ellos se ha decidido mantener el tratamiento porque el tiempo de evolución es todavía corto (4-6 meses) y es posible obtener más mejoría. El paciente restante, aunque la respuesta es parcial, se encuentra satisfecho y con una sensación de mejor control de la enfermedad que con otros tratamientos sistémicos.

Discusión

Nuestra muestra es muy reducida (23 pacientes) y cualquier observación que realicemos es meramente descriptiva. El pequeño tamaño muestral impide establecer diferencias es-

tadísticamente significativas y extraer conclusiones que puedan extrapolarse a poblaciones mayores.

En nuestros pacientes no parece haber relación entre la edad, el sexo o el tiempo de evolución de la enfermedad y la respuesta que se alcanza a las 12 semanas (fig. 1). Por lo que respecta a los antecedentes familiares, el porcentaje es superior entre los pacientes que alcanzan una RC a las 12 semanas (75%) respecto a los de RP, empeoramiento o respuesta nula (22, 25 y 33%, respectivamente). Sin embargo, los 2 pacientes que consiguen una RC partiendo de una RP a la semana 12 no tienen antecedentes familiares.

El PASI basal tampoco parece mostrar relación con la respuesta (fig. 2). El paciente con PASI más bajo (7,8) obtiene una RP, mientras que algunos de los PASI más altos (33, 33,3) obtienen RC en la semana 12. Como se observa en el gráfico, las medias del PASI basal son similares independientemente de si la respuesta es completa, parcial, nula o empeoramiento.

En contra de lo descrito en algunos artículos¹, los 2 pacientes que además de las lesiones en placas tenían afectación ungueal y palmoplantar respondieron mal al tratamiento con empeoramiento y generalización de las lesiones preexistentes y agravamiento de la afectación ungueal y palmoplantar (figs. 3 y 4). Efalizumab no parece tener efecto sobre la artropatía psoriásica. Los tres pacientes de nuestra muestra presentaban una afectación articular leve, controlada con antiinflamatorios no esteroideos. Con efalizumab no experimentaron ningún cambio en su artropatía. En relación a la afección cutánea, dos de ellos consiguieron una RC y el tercero una RP.

Los tratamientos coadyuvantes tampoco parecen modificar la respuesta a la terapia con efalizumab. Más de la mi-

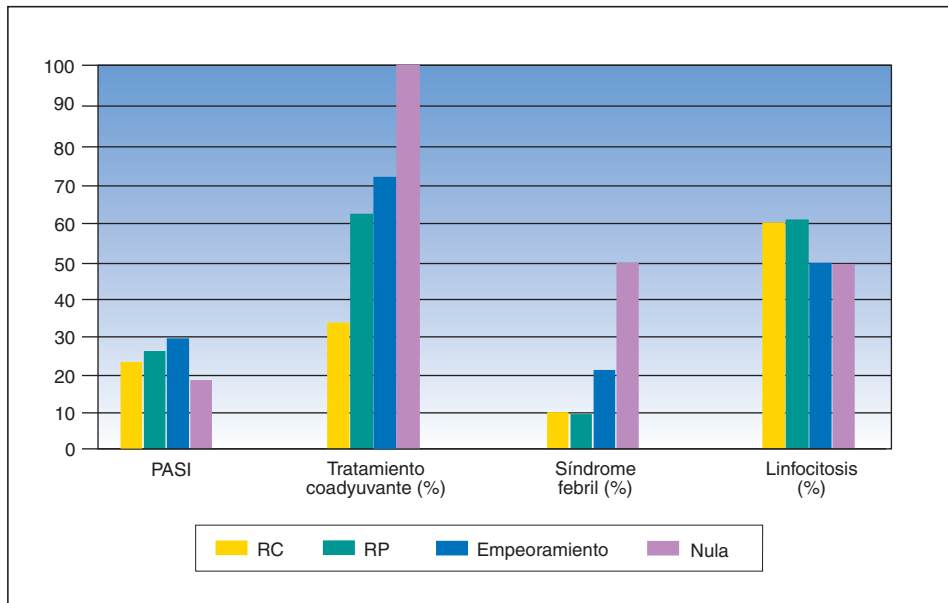


Figura 2. Comparación de los resultados a la semana 12 entre nuestros pacientes. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

tad de los que consiguieron una RC (5 de 8) no recibían tratamiento coadyuvante ni tampoco los casos que pasan de RP a RC después de la semana 12. Otro dato significativo es que mientras que sólo el 37,5% de los pacientes con RC recibían tratamiento coadyuvante, el 75 y el 100% de los de empeoramiento y respuesta nula sí lo recibían. Esto se puede explicar en algunos casos, pero no en todos, porque la afectación era intensa con un PASI alto.

No encontramos relación en nuestros pacientes entre la aparición de un síndrome febril intenso y la respuesta. De los 4 pacientes con cuadro pseudogripal, cada uno de ellos experimentó un tipo de respuesta: completa, parcial, nula y empeoramiento. Tampoco parece haber relación con la lin-

focitosis, de nuestros 14 casos con linfocitosis, 6 tuvieron RP, 5 RC, 2 empeoraron y el último no obtuvo ninguna mejoría.

Conclusiones

En conclusión, en nuestra limitada experiencia, los resultados son los siguientes (fig. 5):

1. Cinco de los 23 pacientes (21,7%) han experimentado empeoramiento de su enfermedad al iniciar tratamiento con efalizumab.
 - a) Ha sido especialmente intenso y severo en los 2 pacientes con afectación ungueal y palmoplantar.



Figura 3. Afectación ungueal previa al tratamiento con efalizumab.



Figura 4. Empeoramiento de la psoriasis a las 12 semanas del tratamiento con efalizumab.

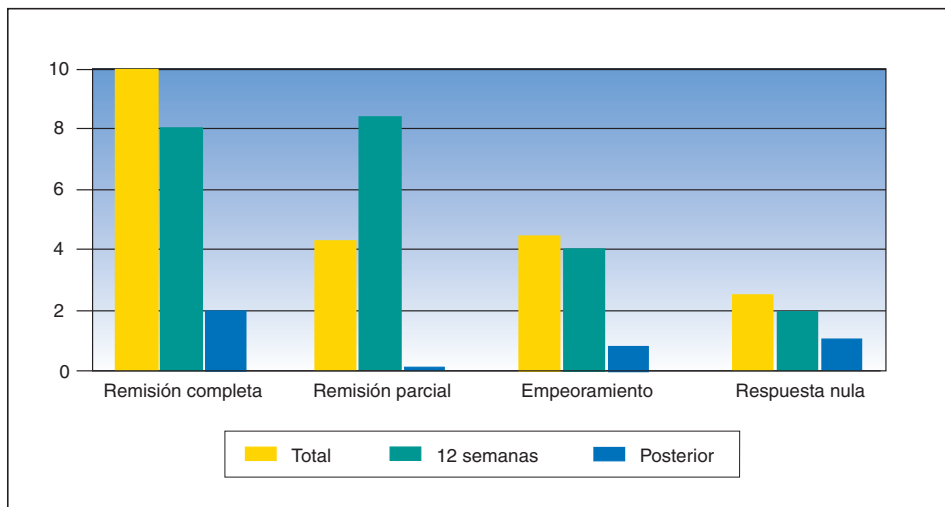


Figura 5. Respuesta en el momento actual, a las 12 semanas y con posterioridad.

Salvo estas características clínicas, no hemos encontrado otros factores que justifiquen la mala evolución. Todos estos pacientes partían de PASI basales altos, por encima de 20, pero no mayores a los de otros enfermos que han conseguido respuesta completa.

b) En 4 de los pacientes el empeoramiento se objetivó desde las primeras semanas de tratamiento. El quinto paciente consiguió una respuesta parcial en la semana 12 semanas y no fue hasta los 10 meses cuando empeoró.

2. Dos de los pacientes (8,7%) no obtuvieron ninguna mejoría (respuesta nula) a las 12 semanas de tratamiento, por lo que se suspendió efalizumab.
3. El 43,5% de los pacientes (10) ha conseguido una RC con el tratamiento.

a) La mayoría de ellos (8) alcanzó la respuesta completa a las 12 semanas. Los 2 restantes varios meses después.

b) Uno de los pacientes decidió suspender el tratamiento al encontrarse totalmente asintomático. El resto continúa con el tratamiento (como máximo durante 18 meses), con la misma pauta.

4. El 26,1% restante (6 pacientes) ha alcanzado una RP con el tratamiento (figs. 6 y 7).

a) A pesar de que la respuesta es parcial, los pacientes se encuentran bastante satisfechos con los resultados y relativamente bien controlados, sin necesidad de otros tratamientos sistémicos, por lo que 5 de los pacientes continúan con el tratamiento (máximo 13 meses).



Figura 6. Psoriasis en zonas flexurales de muñecas, previa al tratamiento con efalizumab.



Figura 7. Mejoría clínica a la semana 12 de tratamiento.

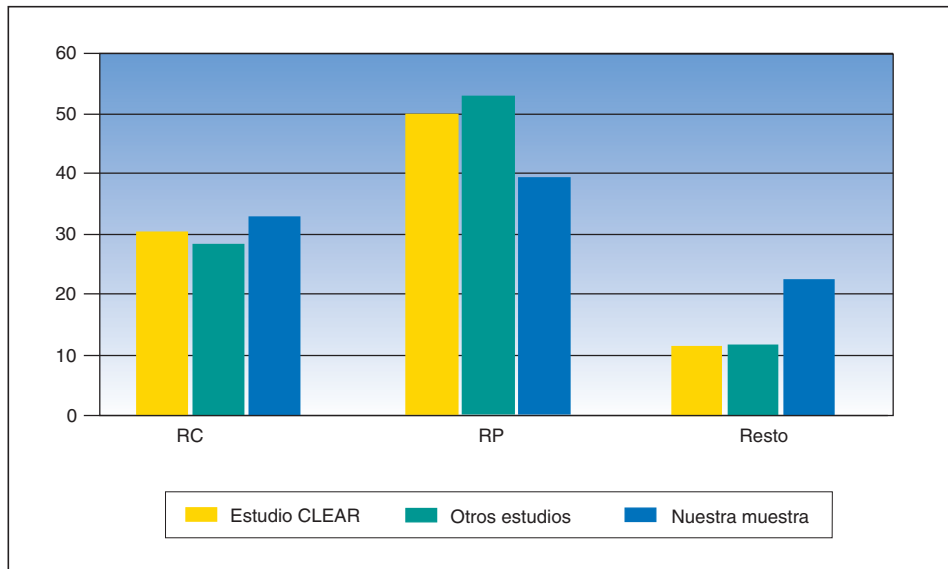


Figura 8. Comparación de los resultados a la semana 12 entre nuestros pacientes y otros estudios clínicos previos. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

b) El sexto paciente decidió suspender el tratamiento a los 17 meses al comprobar que la respuesta seguía siendo parcial.

Comparando con estudios previos (fig. 8), como el *Clinical experience acquired with the efalizumab* (Raptiva) (CLEAR), de eficacia a corto plazo, la respuesta del PASI 75 se alcanzó en

el 31,4% de los pacientes y el PASI 50 en el 53,7%. El 14,9% restante corresponde a no respondedores o empeoramiento. Estos resultados son superponibles a los de otros estudios americanos, que cifran la respuesta PASI 75 a las 12 semanas en el 28%, y PASI 50 en el 57%. En nuestra población, a las 12 semanas el 34,8% alcanzó la respuesta PASI 75 mien-

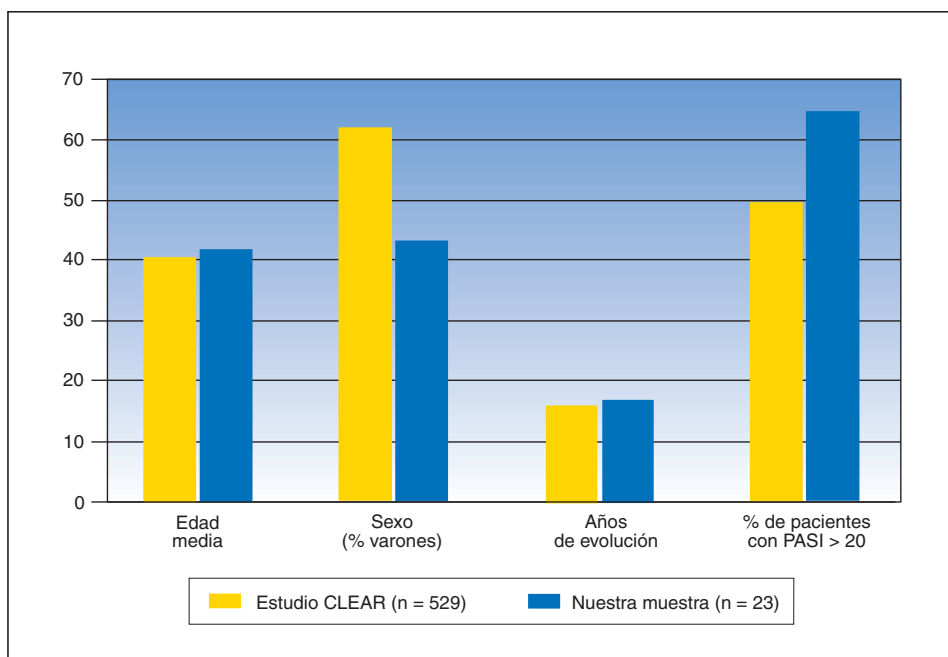


Figura 9. Comparación de algunos datos demográficos entre el estudio CLEAR y nuestra muestra de pacientes.

tras que la respuesta PASI 50 la alcanzó el 39,1% y empeoramiento o respuesta nula el 26,1%. Hay que señalar que el porcentaje de pacientes con un PASI por encima de 20 era superior en nuestra muestra (70%) respecto al estudio CLEAR (54%) (fig. 9)². Resulta más difícil comparar nuestros resultados con estudios que valoran la respuesta a largo plazo (6 y 36 meses), ya que nuestros pacientes no han comenzado el tratamiento simultáneamente, por lo que el tiempo que llevan con la terapia de efalizumab es muy variable. Pero la mayoría de estudios parecen confirmar que a medida que los pacientes se mantienen durante más meses con el tratamiento, el porcentaje de RC y RP va incrementándose, lo que también parece intuirse en nuestra muestra.

Conflicto de intereses

La Dra. Z. Martínez de Lagrán declara no tener ningún conflicto de intereses.

La Dra. M.^a R. González Hermosa declara no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. J. L. Díaz Pérez declara haber formado parte del grupo de asesores médicos de MerckSerono en 2006 y 2007.

Bibliografía

1. Fretzin S, Crowley J, Jones L, Younq M, Sobell J. Successful treatment of hand and foot psoriasis with efalizumab therapy. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:838-46.
2. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, et al; CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Rapitiva[®]) (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.