



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Evolución clínica de los pacientes psoriásicos tratados con efalizumab al suspender el fármaco

O. Baniandrés*, A. Pulido, C. Silvente, R. Suárez y P. Lázaro

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 7 de septiembre de 2009; aceptado el 16 de diciembre de 2009
Disponible en Internet el 15 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Efalizumab;
Leucoencefalopatía multifocal progresiva;
Psoriasis;
Rebote;
Recaída;
Suspensión

Resumen

Introducción: En febrero de 2009 la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) suspendió la comercialización de efalizumab por la notificación de tres casos confirmados de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Nos planteamos realizar un estudio prospectivo de seguimiento de los pacientes tratados en nuestro Servicio con efalizumab en el momento de la suspensión y comparar la evolución con las perspectivas publicadas en la literatura.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 32 pacientes (28 con psoriasis en placas y 4 con psoriasis palmoplantar) entre febrero y marzo de 2009. Se recogió el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) previo al comienzo del tratamiento con efalizumab, en el momento de la suspensión, a las 6 semanas y posteriormente cada tres meses. En el caso de los pacientes que presentaron brotes generalizados se recogió el tiempo transcurrido desde la suspensión y el manejo terapéutico que se realizó.

Resultados: A pesar de que el 92,8% de los pacientes correspondían a buenos respondedores (mejoría PASI >75), presentaron rebote un 25% de los sujetos (8/32) y recaídas un 15,7% (5/32). Con respecto a la terapia de transición presentaron rebote un 18% de los pacientes (2/11) con ciclosporina, un 50% (1/2) con metotrexato, un 50% (1/2) con adalimumab, un 50% (1/2) con etanercept y un 27% (3/11) de los que recibieron tratamiento tópico.

Conclusiones: Hemos encontrado un porcentaje muy alto de rebote y formas generalizadas inflamatorias en pacientes que habían conseguido un buen control de la psoriasis durante varios años.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ofelia_baniandres@yahoo.es (O. Baniandrés).

KEYWORDS

Efalizumab;
 Progressive multifocal
 leukoencephalopathy;
 Psoriasis;
 Rebound;
 Relapse;
 Treatment
 discontinuation

Clinical Outcomes in Patients With Psoriasis Following Discontinuation of Efalizumab due to Suspension of Marketing Authorization

Abstract

Introduction: In February 2009, the European Medicines Agency suspended the marketing authorization for efalizumab after 3 confirmed cases of progressive multifocal leukoencephalopathy were reported. To assess the consequences of this decision, we performed a prospective follow-up study of patients in our department who were being treated with efalizumab at the time and compared clinical outcomes with data from the literature.

Patients and methods: Thirty-two patients (28 with plaque psoriasis and 4 with palmoplantar psoriasis) were enrolled between February and March 2009. We recorded psoriasis area and severity index (PASI) scores at the moment of efalizumab discontinuation, at 6 weeks post-discontinuation, and at 3-monthly intervals thereafter. PASI scores prior to treatment with efalizumab were also noted. For patients who experienced rebounds with generalized psoriasis, we noted the time that had elapsed since efalizumab discontinuation and the treatment they were receiving.

Results: Even though 92.8% of the patients were considered good responders (>75% reduction in PASI score), 25% of the group (8/32) experienced rebound and 15.7% (5/32) experienced relapse. The percentage of patients in whom rebound was observed on transition therapy was 18% (2/11) for cyclosporin, 50% (1/2) for methotrexate, 50% (1/2) for adalimumab, 50% (1/2) for etanercept, and 27% (3/11) for topical treatment.

Conclusions: We observed a very high rate of rebound and generalized inflammation in patients whose disease had previously been well controlled for several years.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la molécula CD 11 a, inhibiendo la activación, la adhesión y la migración de la célula T. En octubre de 2004 la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) aprobó el tratamiento con efalizumab para pacientes con psoriasis moderada o grave que no hubieran respondido, tuvieran contraindicaciones o no toleraran otras terapias sistémicas. En múltiples ensayos clínicos a corto plazo (6 meses) se comprobó que efalizumab era un fármaco bien tolerado¹⁻⁴; posteriormente se publicaron estudios de extensión de hasta tres años de seguimiento, que avalaban su seguridad a largo plazo manteniendo el fármaco de forma continua^{5,6}. Este escenario cambió bruscamente cuando en febrero de 2009 la EMA suspendió la comercialización del fármaco tras la notificación de tres casos confirmados de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes bajo tratamiento de más de tres años con efalizumab. La LMP es una enfermedad desmielinizante progresiva causada por la reactivación del virus JC, que suele desarrollarse en pacientes en estado de inmunosupresión grave, y habitualmente lleva a la incapacidad grave o muerte del paciente sin que haya disponible un tratamiento eficaz. Suele desarrollarse en sujetos con linfopenia grave secundaria a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, a quimioterapia o a tratamiento inmunosupresor. El mecanismo por el que algunos anticuerpos monoclonales moduladores de la respuesta inmunitaria se han relacionado de forma inesperada con la LMP es controvertido. En el caso de natalizumab y efalizumab, ambos inhibidores selectivos de

moléculas de adhesión, parece que producen una alteración del tráfico de los linfocitos T al sistema nervioso central⁷.

El hecho de que la suspensión brusca de efalizumab pudiera llevar a un rebote de la psoriasis era bien conocido. Su incidencia se calculaba en los ensayos clínicos entre un 5 y 14%⁸; sin embargo, en otras series de menor tamaño, se encontraba una incidencia mayor (22,5% de 31 pacientes, 17,8% de 49)^{9,10}. El riesgo de presentar un rebote se consideraba inversamente proporcional a la respuesta obtenida con el fármaco, siendo mucho más frecuente en los no respondedores que en los buenos respondedores, en los que se estimaba una incidencia mucho menor (1,3% en 1.316 pacientes, 0% en 130 pacientes)^{11,12}.

Tras la suspensión de la comercialización de efalizumab nos planteamos seguir la evolución de los pacientes con psoriasis que estaban bajo este tratamiento.

Pacientes y métodos

Los datos clínicos que recogimos de los pacientes que estaban en tratamiento con efalizumab en el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón se resumen en la [tabla 1](#).

Entre febrero y marzo de 2009 todos los pacientes fueron citados para retirarles el fármaco; en ese momento se valoró la gravedad de la psoriasis de cada paciente en función del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) y de forma prospectiva se obtuvo el PASI a las 6 semanas de la retirada y después a los tres meses, avisando a los pacientes que acudieran sin cita si presentaban un brote generalizado.

Tabla 1 Datos recogidos en la muestra

Edad
Tipo de psoriasis
Tratamientos previos
Artritis psoriásica
Episodios de psoriasis pustulosa o eritrodermia
Ingresos
PASI basal
PASI en el momento de la suspensión de efalizumab
PASI a las 6 semanas de la retirada de efalizumab
PASI a los 3 meses de la retirada de efalizumab
Pauta de transición
Rebote (tiempo transcurrido)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

Se recogieron las diferentes pautas de transición realizadas en nuestros pacientes y, en el caso de que presentaran brotes generalizados, las semanas transcurridas desde la suspensión y el manejo terapéutico realizado con ellos. En función de la reducción del PASI con efalizumab en el momento de su suspensión los pacientes se clasificaron según hubieran alcanzado una mejoría de su PASI basal de al menos 90%, el 75%, el 50% o menor. Para valorar la respuesta de los pacientes con psoriasis palmo-plantar se utilizó la clasificación de la *Static Physician's Global Assessment*.

Como terapias de transición en los pacientes con psoriasis en placas nos planteamos principalmente pautar ciclosporina por su eficacia y rapidez de acción. Otras alternativas también fueron metotrexato, adalimumab, etanercept, UVB-BE o únicamente tratamiento tópico. En el caso de los tratamientos sistémicos clásicos solapamos la retirada de efalizumab con el inicio del otro fármaco durante 4 semanas. Para decidir el tratamiento de transición nos basamos de forma individualizada en la gravedad de la psoriasis pretratamiento, en la eficacia de los tratamientos previos, el grado de respuesta con efalizumab y la patología concomitante de cada paciente. En el caso de los pacientes con psoriasis palmoplantar, tras la retirada de efalizumab sólo se pautó tratamiento tópico (corticoides, derivados de la vitamina D y emolientes).

Se definió «rebote» como un empeoramiento de un 125% respecto a la situación pretratamiento, o el desarrollo de una forma más inflamatoria, eritrodérmica o pustulosa durante los tres meses siguientes a la suspensión del fármaco según se describió en la *US National Psoriasis Foundation*¹³. Consideramos «recaída» como la pérdida de la mejoría del 50% del PASI alcanzada con el tratamiento, en este caso con efalizumab.

Resultados

En el momento de la retirada estaban en tratamiento con efalizumab 33 pacientes con psoriasis, de los cuales pudimos seguir la evolución de 32; de ellos 28 tenían diagnóstico de psoriasis en placas y 4 psoriasis palmoplantar. En la **tabla 2** se recogen las características de los pacientes estudiados.

Los pacientes tenían una media de evolución de la psoriasis de 19 años, todos habían sido tratados previamente con tratamientos sistémicos o fototerapia, 9 de ellos habían

Tabla 2 Características clínicas de los 32 pacientes

Características	N.º de pacientes (%)
Sexo	
Varones	16 (50%)
Mujeres	16 (50%)
Edad (años)	41,5 (65–19)
Edad al diagnóstico (años)	22,7 (6–9)
Tipo de psoriasis	28 psoriasis en placas 4 psoriasis palmo-plantar
Ingresos	3
Episodios eritrodermia o psoriasis pustulosa	2 (eritrodermia)
Tratamientos previos utilizados	
Fototerapia	19 (59,3%)
Acitretina	14 (43,7%)
Metotrexato	14 (43,7%)
Ciclosporina	15 (46,8%)
Etanercept	9 (28,1%)
Infliximab	1 (3%)
PASI pretratamiento (psoriasis en placas)	Media: 13,4 (intervalo: 8–29) Mediana: 12,9
PGA pretratamiento (psoriasis palmo-plantar)	
5- Moderado a grave	2 (50%)
6- Grave	2(50%)
Tiempo exposición efalizumab (meses)	26,1 (41–4)
Respuesta a efalizumab (psoriasis en placas)	
> PASI 90	64,3% (18/28)
> PASI 75	92,8% (26/28)
> PASI 50, < PASI 75	3,6% (1/28)
< PASI 50	3,6% (1/28)
Respuesta a efalizumab (psoriasis palmo-plantar)	
1- Casi limpio	1 (25%)
2- Leve	1 (25%)
3- Leve a moderado	2 (50%)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*.

requerido también tratamiento con etanercept y uno con infliximab antes de pautarles efalizumab. Tres sujetos habían requerido ingreso hospitalario por su psoriasis, y dos habían presentado episodios de eritrodermia psoriásica. En el momento de la suspensión el porcentaje de pacientes que había alcanzado una mejoría del PASI 75 fue del 92,8%, de los cuales un 64,3% había alcanzado incluso una mejoría del PASI 90. Sólo un 3,6% (1 de 32) presentaba una mejoría entre un 75 y 50% (respondedor parcial) y también un 3,6% (1 de 32) presentaba una mejoría menor de un 50% (no respondedor). El tiempo medio de exposición de forma continuada con efalizumab fue de 26,1 meses (entre 41 y 4 meses).

Con respecto a la terapia de transición (**tabla 3**) consideramos que tenían mayor riesgo de rebote aquellos pacientes que bien habían presentado episodios de psoriasis

Tabla 3 Tratamientos de transición según riesgo de rebote

	Ciclosporina	Metotrexato	Adalimumab	Etanercept	UVB-BE	Sólo tratamiento tópico	Total
Riesgo alto	11	2	3	0	0	0	16
Riesgo moderado	0	0	0	2	5	0	7
Riesgo bajo	0	0	0	0	0	5	5
Psoriasis palmoplantar	0	0	0	0	0	4	4

UVB-BE: radiación ultravioleta de longitud de onda B de banda estrecha.

Tabla 4 Evolución clínica durante el periodo de transición

	Ciclosporina	Metotrexato	Etanercept	Adalimumab	UVB-BE	Sólo tratamiento tópico	Total
Rebote	18% (2/11)	50% (1/2)	50% (1/2)	50% (1/2)	0% (0/4)	27% (3/11)	8 (25%)
Recaída	18% (2/11)	0% (0/2)	0%(0/2)	50% (1/2)	25% (1/4)	9% (1/11)	5 (15,7%)
Mantenimiento PASI 75	64% (7/11)	50% (1/2)	50% (1/2)		75% (3/4)	64% (7/11)	19 (59,3%)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; UVB-BE: radiación ultravioleta de longitud de onda B de banda estrecha.

inestable, caracterizada por recaídas muy rápidas tras suspender tratamientos sistémicos o biológicos o lesiones muy eritematosas, en gotas o incluso episodios de eritrodermia e ingresos hospitalarios, o bien no habían alcanzado una mejoría del PASI 75. En estos pacientes de mayor riesgo se pautó principalmente ciclosporina en dosis de 3–5 mg/kg (en total en 11 pacientes, un 39,3% de los sujetos con psoriasis en placas). En aquellos que tuvieran contraindicaciones o no hubieran respondido a ciclosporina se pautó adalimumab (en 3 pacientes: 10,7%) o metotrexato en dosis de 15 y 20 mg/semana (en 2 pacientes: 7,1%). En pacientes con riesgo moderado pautamos etanercept a 50 mg dos veces por semana (2 pacientes: 7,1%) o UVB-BE (5 pacientes: 17,8%). En los sujetos con psoriasis palmoplantar (4 pacientes) o en aquellos que habían tenido una psoriasis en placas con lesiones muy estables y con poca extensión, decidimos no instaurar tratamientos sistémicos ni biológicos y realizar un control únicamente con tratamiento tópico (5 pacientes: 17,8%). Dos pacientes (uno en tratamiento con adalimumab y otro con UVB-BE) abandonaron el tratamiento por cuenta propia. En el caso de pautar tratamiento sistémico clásico lo solapamos durante 4 semanas con efalizumab; los tratamientos biológicos los instauramos inmediatamente después de suspender efalizumab.

En la [tabla 4](#) se describe el porcentaje de pacientes que presentaron rebotes y recaídas frente a los que mantuvieron un buen control de su enfermedad en relación con el tratamiento de transición prescrito. En total un 25% (8 de 32) de los pacientes presentó rebotes y un 15,7% (5 de 32) una recaída, frente a un 59,3% (19 de 32) que mantuvo un buen control de su enfermedad. El fenómeno de rebote fue más frecuente en los pacientes que tenían metotrexato, etanercept o adalimumab como terapia de transición (un 50%: 1 de 2 pacientes), aunque también lo observamos en los que estaban en tratamiento con ciclosporina (un 18%: 2 de 11). Únicamente tres pacientes (27%) con tratamiento tópico presentaron rebote; entre ellos se incluye la paciente que

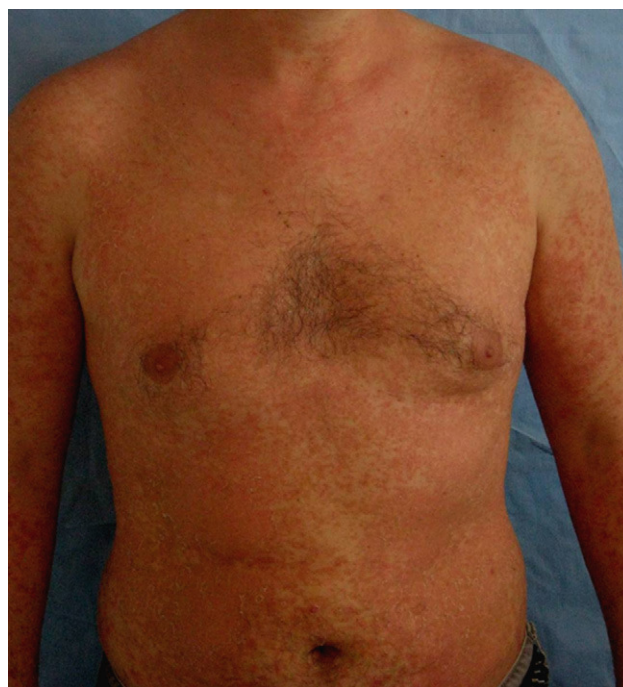


Figura 1 Rebote generalizado en el paciente n.º 8 que sólo había presentado previamente psoriasis palmoplantar.

abandonó el tratamiento con ciclosporina por cuenta propia, un sujeto con psoriasis palmoplantar ([fig. 1](#)) y otro con lesiones muy estables, que presentaba un blanqueamiento total de las mismas en el momento en el que se le suspendió efalizumab. Cabe destacar que los dos pacientes que no clasificamos como buenos respondedores (un respondedor parcial y un no respondedor) no presentaron rebote, mejorando su PASI al pautarles ciclosporina en solapamiento con la retirada de efalizumab durante un mes. En la [tabla 5](#) describimos el curso clínico de los 8 pacientes que sufrieron rebote; la media del

Tabla 5 Pacientes que presentaron rebote

Pacientes	PASI pretratamiento	PASI a la suspensión	Tratamiento sustitutivo	PASI al rebote	Tiempo transcurrido	Ingreso	Clinica	Tratamiento de rescate	PASI a los 3 meses
1	17	3	Ciclosporina	20	40 días	No	Pápulas inflamatorias generalizadas, edema palmoplantar	Infliximab	2,6
2	19	2	Ciclosporina	24	58 días	No	Grandes placas y pápulas inflamatorias generalizadas	Aumento de dosis de ciclosporina (5 mg/kg) y corticoides tópicos	6
3	10	0	Ciclosporina (abandono por cuenta propia)	13	50 días	No	Pápulas inflamatorias generalizadas	Ciclosporina (5 mg/kg)	0
4	18	2	Etanercept	25	21 días	Sí	Pápulas inflamatorias generalizadas	Infliximab	2
5	16	4	Adalimumab	24	30 días	Sí	Pápulas inflamatorias generalizadas, edema facial y genital	Adalimumab+ciclosporina	4
6	15,2	1	Metotrexato	20	70 días	No	Eritrodermia	Infliximab	1
7	9	0	Tópico	13	64 días	No	Psoriasis en placas	Metotrexato	6
8	Palmoplantar PGA 6	PGA 0	Tópico	14,4	43 días	No	Eritema y descamación generalizadas	Ciclosporina	5

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment.



Figura 2 Eritema facial grave en la paciente n.º 4 tras 21 días de suspender efalizumab y comenzar con etanercept.

tiempo transcurrido entre la suspensión de efalizumab y el rebote fue de 47 días. En tres de estos pacientes pautamos infliximab como medida de rescate ante la intensa inflamación y extensión de las lesiones, con un control muy rápido tras la segunda infusión (fig. 2). El resto de los sujetos también se ha controlado adecuadamente a los tres meses, aunque la mejoría con ciclosporina y metotrexato fue más gradual.

Discusión

Los pacientes recogidos en esta muestra corresponden a una selección de pacientes «buenos respondedores» que mantenían en general una excelente respuesta tras un tratamiento de mantenimiento medio de 26,1 meses (entre 4 – 41 meses). Presentaban una psoriasis en placas de muchos años de evolución (media de 19 años) con pocos episodios de inestabilidad (tres pacientes habían requerido ingreso hospitalario y dos habían presentado episodios de eritrodermia). A pesar de tratarse de pacientes con poco riesgo de rebote y pautar en la mayoría de ellos un tratamiento de transición (sobre todo ciclosporina), un 25% presentó este fenómeno y un 15,6% una recaída. Estas cifras son claramente superiores a las publicadas en la literatura en pacientes «buenos respondedores»; también a diferencia de



Figura 3 Eritema y edema intenso en las palmas, previamente no afectadas, en el paciente n.º 1, a pesar de solapar la retirada de efalizumab con ciclosporina durante 4 semanas (A). Control de las lesiones tras la segunda infusión de infliximab (B).

lo descrito previamente, la mayoría de los sujetos que sufrió rebote presentó además de un empeoramiento de un 125% del PASI, un cambio de morfología de las lesiones (7 de 8) que consistió en una erupción brusca generalizada muy pruriginosa caracterizada por pápulas confluyentes de características inflamatorias y lesiones edematosas, que se extendían por áreas previamente no afectadas como la cara, las palmas o los genitales (figs. 2–4); en un caso el cuadro derivó a una eritrodermia y dos pacientes requirieron ingreso hospitalario por la intensidad de las lesiones. El tiempo medio transcurrido entre la suspensión de efalizumab y el rebote se estima en la literatura en alrededor de 6 semanas (entre 4–9 semanas), cifra que se aproxima a la de este estudio (media de 47 días, con un intervalo entre 4–10 semanas).

En nuestro estudio la ciclosporina consiguió controlar a un 64% de los pacientes que pensábamos que presentaban mayor riesgo para un rebote; dada su potencia y rapidez de acción se consideraba por diferentes autores el fármaco de elección como terapia de transición^{11,12,14,15}. Otros tratamientos recomendados como metotrexato, adalimumab o etanercept, sin embargo, resultaron menos eficaces



Figura 4 Afectación genital intensa a los 30 días de suspender efalizumab y comenzar con adalimumab en el paciente n.º 5.

para evitar el rebote, pero debido al escaso número de casos que fueron tratados con cada uno de estos fármacos, a la heterogeneidad de la historia clínica y la gravedad de la dermatosis en cada uno de los pacientes no es posible llegar a una conclusión. Seguimos la recomendación¹⁶ de solapar la retirada de efalizumab con otros fármacos sistémicos clásicos durante 4 semanas, a pesar de que algunos autores no encuentran beneficio en esta medida para prevenir los rebotes¹⁴.

Con respecto al tratamiento de rescate en los pacientes que presentaban una exacerbación inflamatoria generalizada, infliximab fue la medida que controló más rápidamente el rebote intenso que presentaron estos pacientes. Esta medida se había descrito ya previamente como muy eficaz en algunos casos clínicos aislados de pacientes que, tras la supresión de efalizumab, habían desarrollado formas eritrodermicas⁹ o pustulosas¹⁷, y que no se habían controlado con otras medidas como UVB¹⁸ o etanercept¹⁹. Otros tratamientos como ciclosporina en monoterapia o asociada con adalimumab (fig. 5) también fueron eficaces para controlar los rebotes en este estudio, pero la mejoría se produjo de forma más progresiva.

Previamente ya se habían publicado episodios muy agudos de psoriasis eritrodermica, pustulosa o formas generalizadas inflamatorias durante el tratamiento o tras la suspensión de efalizumab^{20–22}; este comportamiento nos puede recordar al riesgo de desarrollo de psoriasis pustulosa tras la suspensión brusca de los corticoides orales. Las causas por las que este fármaco lleva a una modificación de la naturaleza de la psoriasis no están bien establecidas. Lowes et al estudiaron mediante inmunohistoquímica las lesiones de pacientes que habían desarrollado pápulas inflamatorias en zonas previamente no afectadas, cuadro que se denominó erupción papulosa localizada; encontraron un aumento de las células CD11b+, CD11c+ e iNOS+. Dichos autores sugerían que esta reacción inflamatoria sólo era observable ante el bloqueo de la molécula CD11a por efalizumab, y no durante el curso natural de la psoriasis. También se plantearon que la erupción papulosa localizada y las formas inflamatorias generalizadas tras la suspensión del fármaco formaban parte del espectro del mismo fenómeno²³.

El hecho de que la incidencia de rebote en nuestra muestra haya sido superior a la descrita quizás se deba a que nuestros pacientes llevaban varios años de tratamiento continuo con efalizumab, al contrario que las series



Figura 5 Buen control del brote inflamatorio generalizado tras dos meses de tratamiento con adalimumab y ciclosporina en el paciente n.º 5.

previamente descritas, que llevaban pocos meses bajo tratamiento¹⁴. Se evidencia que la experiencia obtenida en los ensayos clínicos resulta insuficiente para prever el comportamiento del fármaco a más largo plazo, circunstancia que sólo se obtiene con el beneficio de la experiencia.

En conclusión, a pesar de que actualmente está suspendida la comercialización de efalizumab, nos parece de interés describir el porcentaje tan alto de rebotes y formas generalizadas inflamatorias que hemos encontrado en los pacientes que habían conseguido una mejoría mantenida de sus lesiones durante varios años.

Conflicto de intereses

La Dra. Baniandrés declara haber participado como asesora en reuniones organizadas por Shering-Plough. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lebwohl M, Tying S, Hamilton T, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, et al. A novel targeted T-cell modulator, efaizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349:2004–13.
- 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.
- 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.
- Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, et al. Clinical experience acquired with 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.
- Leonardi C, Menter A, Hamilton T, Caro I, Xing B, Gottlieb AB. Efalizumab: Results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;158:1107–16.
- Puig L, Carrascosa JM, Dauden E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:386–413.
- Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab and efalizumab: a Review from Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol*. 2009;10:816–24.
- Daudén E, Oñate MJ. Efalizumab: ¿Un tratamiento seguro para una enfermedad crónica? *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(1 Supl):18–28.
- Puig L, Roé E, García-Navarro X, Corella F, Alomar A. Efalizumab treatment of psoriasis vulgaris: a cohorte study in outpatient clinical practice. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:469–75.
- Tsai TF, Liu MT, Liao YH, Licu D. Clinical effectiveness and safety experience with efalizumab in the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Taiwan: results of an open-label, single-arm pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:345–52.
- 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: S171–81.
- Menter A, Hamilton TK, Toth DP, Leung HM, Wetherill G, Hennessey B, et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, Phase IIIb study. *Int J Dermatol*. 2007;46: 637–48.
- Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol*. 2005;141:82–4.
- Pugashetti R, Koo J. Efalizumab discontinuation: A practical strategy. *J Dermatolog Treat*. 2009;20:132–6.
- Papp KA, Toth D, Rosoph L. Approaches to discontinuing efalizumab: an open-label study of therapies for managing inflammatory recurrence. *BMC Dermatol*. 2006;26:6–9.
- Carrascosa JM. Estrategias para optimizar el tratamiento con efalizumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(1 Supl):37–50.
- Brunasso AM, Delfino C, Massone C. Efalizumab rebound to sequential therapy of infliximab followed by efalizumab. *Dermatology*. 2009;218:73–4.
- Yip L, Harrison S, Foley P. Infliximab rescue of efalizumab withdrawal flare and psoriasis precipitated depression. *Australas J Dermatol*. 2008;49:250–1.
- Yip L, Harrison S, Foley P. From biologic to biologic: Lessons to learn for erythrodermic and recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2008;49:152–5.
- Thielen AM, Barde C, Saurat JH. Infliximab and methotrexate resistand rebound after discontinuation of efalizumab. *Br J Dermatol*. 2006;155:846–7.
- Martín B, Sánchez-Carazo JL, Pérez-Ferriols A, Oliver V, Alegre V. Delayed generalized inflammatory psoriasis flare during efalizumab treatment. *Br J Dermatol*. 2009;161:212–3.
- Kop EN, Körver JEM, Van Ruysevelt D, De Jong EMGJ, Van der Valk PG, Van de Kerkhof PCM. Erythrodermia in two patients with psoriasis upon discontinuation of efalizumab treatment. *J Dermatolog Treat*. 2009;20:67–9.
- Lowes MA, Chamiam F, Abello MV, Leonardi C, Dummer W, Papp K, et al. Eruptive papules during efalizumab (anti CD11a) therapy of psoriasis vulgaris: a case series. *BMC Dermatol*. 2007;7:2.