



Original

Revisión sistemática: eficacia y seguridad del tratamiento anti-TNF en pacientes ancianos

 Noemi Busquets^{a,*}, Loreto Carmona^b y Xavier Surís^a
^a Servicio de Reumatología, Hospital de Granollers, Granollers, Barcelona, España

^b Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de agosto de 2009

Aceptado el 10 de febrero de 2010

On-line el 16 de julio de 2010

Palabras clave:

 Anti TNF
 Ancianos
 Seguridad
 Eficacia
 Terapia biológica

Keywords:

 Anti-TNF
 Elderly
 Safety
 Efficacy
 Biological therapy

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si la seguridad y la eficacia de los tratamientos anti TNF en pacientes ancianos con enfermedades reumáticas inflamatorias es similar a la seguridad y eficacia en pacientes jóvenes.

Métodos: Revisión sistemática. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (vía Pubmed), Embase (vía Ovid) y Cochrane Library Plus, abstracts publicados en los congresos americano y europeo de reumatología y artículos publicados en *Reumatología Clínica*.

Resultados: Diez estudios cumplían los criterios de inclusión. Los estudios coinciden en una eficacia similar en jóvenes y ancianos. Las diferencias en la reducción del DAS28 de antes y después entre jóvenes y ancianos son muy pequeñas: 0,04 en el estudio de Geneway et al y 0,0 en el de Mariette et al; así como en el HAQ de antes y después: 0,04 (Geneway et al), 0,18 (Schiff et al) y 0,06 (Mariette et al).

Los efectos adversos descritos en ancianos y jóvenes respectivamente son de 83,3% y 77,1% con etanercept, según Fleischmann; 27,2% vs 12,5%, p=0,19, según Chevillotte; y 57,8% vs 29,2% con infliximab, p=0,03, 36% vs 15% p=0,01 con adalimumab y de 10,3% vs 9,5% con etanercept, p no significativa, según Massara. **Conclusiones:** La información para evaluar la eficacia y seguridad de los anti TNF en ancianos procede de subanálisis y por tanto se encuentra sujeta a sesgos. Podemos decir, con un nivel de evidencia bajo o moderado, que los ancianos presentan más acontecimientos adversos y similar eficacia que en los no ancianos cuando se tratan con agentes anti TNF.

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

Systematic review: Safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the safety and efficacy of anti-TNF treatments in elderly patients with rheumatic diseases is similar than the safety and efficacy of the same drugs in younger patients.

Methods: Systematic review. We performed a systematic search in MEDLINE (Pubmed), EMBASE (Ovid), and the Cochrane Library Plus. Abstracts published in the American and European rheumatology congresses and articles in *Reumatología Clínica* were also reviewed.

Results: Ten studies fulfilled the inclusion criteria. Studies show a similar efficacy in elderly and younger patients. The differences between the young and the elderly regarding DAS28 reductions before and after are very small: 0.04 in the Geneway et al study and 0.0 in the Mariette et al study, as well as in the before and after HAQ: 0.04 (Geneway et al), 0.18 (Schiff et al) and 0.06 (Mariette et al). Adverse events reported in elderly and younger patients are 83.3% and 77.1% respectively with etanercept, as reported by Fleischmann; 27.2% vs 12.5%, p=0.19, as reported by Chevillotte, and the rate of withdrawal due to an adverse event was 57.8% vs 29.2% with infliximab, p=0.03, 36% vs 15% p=0.06 with adalimumab and 10.3% and 9.5%, with no significant p value, as reported by Massara.

Conclusions: The information to assess the efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients was obtained in all cases from sub analyses and therefore bias is possible. We can say, with a low to moderate level of evidence, that elderly patients undergoing anti-TNF treatments have a higher number of adverse events, and similar efficacy, when compared with younger patients.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: noemibp76@hotmail.com (N. Busquets).

Introducción

A lo largo de los últimos años, y en gran parte gracias a la introducción de las terapias biológicas, ha mejorado el pronóstico de los pacientes con enfermedades articulares inflamatorias. Cada vez se es más consciente de que muchos de los pacientes afectados de alguna artropatía inflamatoria presentarán a lo largo del curso de su enfermedad un deterioro radiológico, funcional y social, por lo que se insta a instaurar el tratamiento con modificadores de la enfermedad (DMARD) lo antes posible, con el fin de reducir este daño. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes no responden al tratamiento con los DMARD convencionales, por lo que reciben algún tipo de terapia biológica. Estos tratamientos presentan efectos secundarios ante los que se debe estar alerta.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al 0,5–1% de la población¹. A pesar de que la mayor incidencia de la artritis reumatoide se da entre los 30–50 años, aproximadamente de un 20–30% de pacientes con AR se diagnostican después de los 60 años, y dado que es una enfermedad crónica, los estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia de la AR es mayor en la población de más de 65 años, siendo la edad media de las muestras poblacionales de AR 60–65 años². Algo parecido pasa en el caso de la artritis psoriásica (APs) y la espondilitis anquilosante (EA). La APs y la EA son enfermedades que suelen debutar antes de los 40 años, siendo poco habitual a partir de los 65 años, pero al tratarse de enfermedades crónicas, que raramente remiten durante un largo periodo de tiempo, perduran durante toda la vida del individuo.

A pesar de ser probablemente el grupo más numeroso, los pacientes ancianos se excluyen con frecuencia de los ensayos clínicos, por lo que se tienen pocos datos de la eficacia y seguridad de estos tratamientos en gente de edad avanzada.

En la población anciana, debido a cambios en el metabolismo, la probabilidad de efectos adversos puede verse incrementada. Además, los pacientes ancianos presentan mayor número de comorbilidades, que requieren tratamiento concomitante, lo que conlleva mayor probabilidad de interacción medicamentosa.

Puesto que un tanto por ciento nada despreciable de los pacientes con AR que acuden a las consultas de reumatología se encuentra en la franja de edad por encima de los 65 años, es importante poder contestar a la pregunta de si el balance beneficio riesgo de las terapias anti TNF se mantiene en este grupo.

Métodos

Con el objetivo de valorar si la eficacia y la seguridad de los tratamientos anti TNF era similar en los pacientes ancianos respecto a los pacientes jóvenes, se llevó a cabo una revisión sistemática. Un revisor (NB) diseñó la estrategia de búsqueda, realizó la selección de estudios y llevó a cabo la recogida de datos, bajo la supervisión de otro con experiencia (LC).

Los criterios utilizados para la selección de estudios en esta revisión fueron los siguientes: 1) por tipo de pacientes, que incluyera a ancianos (mayores de 65 años) dentro de los grupos de estudio de AR, EA o APs; 2) por tipo de estudios, no se pusieron limitaciones, salvo revisiones narrativas y series de casos de menos de 10 pacientes; 3) por tipo de medidas de resultado, que incluyera medidas de eficacia y de seguridad.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica (disponible en [anexo](#)) en Medline vía Pubmed (1976–septiembre 2008) y en Embase vía Ovid (1980–septiembre 2008). La búsqueda incluyó los términos que identificaban a los distintos anti TNF, y se incluyeron además

términos que acotaran a ancianos. Se limitó la búsqueda a humanos y a artículos en español, inglés o francés. Los términos *infliximab*, *etanercept*, *adalimumab* y *elderly* se introdujeron también como buscadores en la Cochrane Library. Asimismo se revisaron los *abstracts* presentados a los congresos del ACR (2002–2007) y de EULAR (2002–2008) y los artículos publicados sobre anti TNF en *Reumatología Clínica* (2005–2008). Se revisaron solo los *abstracts* que en el momento de la revisión estaban disponibles *on-line*.

Selección de estudios

Teniendo presentes los criterios de inclusión, se realizó una selección inicial de los estudios recuperados por las estrategias de búsqueda a partir de los títulos, seguida de una selección por resúmenes. Se obtuvieron para estudio detallado todos aquellos artículos en los que el resumen orientara a que el artículo podría contener la información necesaria para la revisión, así como aquellos con título dudoso y sin resumen. Una vez recuperados los artículos, se revisaron las listas de referencias para comprobar si existían artículos posiblemente relacionados y no recuperados con la estrategia de búsqueda.

Evaluación de la calidad y nivel de evidencia

Dado que la intención inicial era incluir cualquier diseño, no solo ensayos clínicos, y dado que no existen escalas horizontales que permitan evaluar todos los diseños, decidimos establecer un juicio de la calidad en base a los parámetros específicos al tipo de diseño, estableciendo para cada estudio el nivel de evidencia según la escala de Niveles de Evidencia del *Oxford Center for Evidence-Based Medicine*³. Según esta escala, para preguntas de eficacia y seguridad, los niveles serían: 1a) revisión sistemática de ensayos clínicos con homogeneidad; 1b) ensayo clínico individual con intervalo de confianza estrecho; 1c) ensayo clínico con resultado «todos o ninguno»; 2a) revisión sistemática con homogeneidad de estudios de cohortes; 2b) estudio individual de cohortes o ensayo clínico de baja calidad (p.e., <80% seguimiento); 2c) investigación en resultados de salud, estudios ecológicos; 3a) revisión sistemática de estudios caso control con homogeneidad; 3b) estudio individual caso control; 4) series de casos y estudios de cohortes o casos control de baja calidad; 5) opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios.

Síntesis de la evidencia

Se crearon hojas de recogida de datos adaptadas a la pregunta de investigación. Se recogieron los siguientes datos de los estudios seleccionados: número de sujetos ancianos en el estudio, enfermedad que padecían, tratamiento biológico que recibieron y la dosis, duración del estudio, variables con las que los autores evaluaron la seguridad o la eficacia del tratamiento biológico, la calidad del estudio y conclusiones a las que llega el estudio. Se creó, con estos datos, una tabla de evidencia en la que apoyar el análisis cualitativo.

Resultados

Los resultados de la búsqueda se detallan en la [figura 1](#). En total se incluyeron 10 estudios, que suman un total de 4.997 pacientes mayores de 65 años tratados con agentes anti TNF, aunque es posible que algunos pacientes estén incluidos en más de un estudio. La mayoría de los datos proceden de subanálisis retrospectivos de ensayos clínicos, aunque también del análisis de registros de pacientes en tratamiento biológico y de bases de datos administrativas con datos de salud. En la [tabla 1](#) se describen ordenados por orden de publicación los estudios incluidos^{4–13}, mostrándose las variables utilizadas para evaluar la eficacia y seguridad en cada

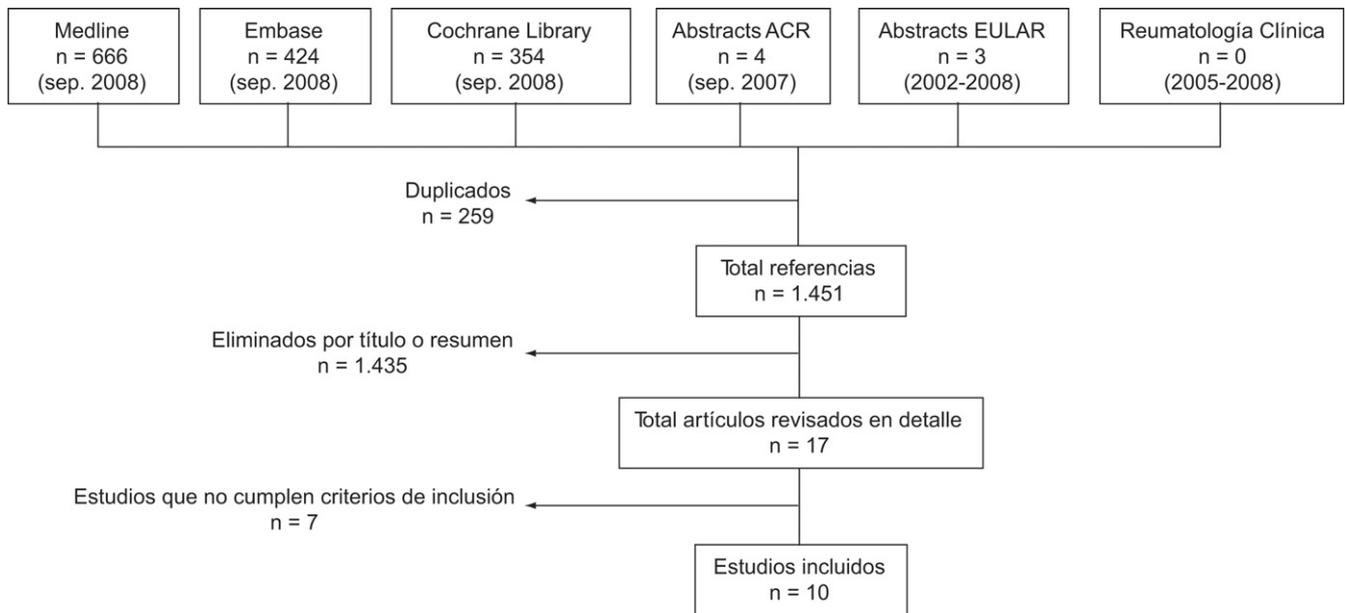


Figura 1. Flujo de la selección de los estudios.

estudio. La calidad es moderada, con un nivel de evidencia que oscila entre 2a (3 estudios) y 4 (3 estudios). Puede decirse que toda la evidencia proviene de estudios de AR, dado que el número de pacientes con otras enfermedades es mínimo (265 APs y 276 EA). En la tabla 2 se describen los estudios excluidos¹⁴⁻²⁰.

La mayoría de los pacientes estaban tratados con etanercept^{7-9,13}, hay algún artículo que incluye pacientes tratados con infliximab^{11,12}, y se encontró un abstract publicado en la ACR que evaluaba la seguridad y eficacia en pacientes con adalimumab¹⁰. En otros artículos no especifica el tipo de anti TNF utilizado^{4,5}. El tratamiento anti TNF es administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato.

La mayoría de los artículos consideran paciente anciano al paciente mayor de 65 años, salvo un artículo que analiza pacientes mayores de 70 años¹².

Seguridad del tratamiento con etanercept

La seguridad del tratamiento con etanercept en ancianos se evalúa en el estudio de Fleischmann et al del 2006⁸. Evalúan a pacientes con enfermedades reumáticas que habían participado en ensayos clínicos de eficacia y seguridad de etanercept: pacientes con AR (18 ensayos), artritis psoriásica (2 ensayos) y espondilitis anquilosante (2 ensayos). Se recogieron los datos de seguridad de pacientes a los que se les había administrado al menos una dosis de etanercept.

En este estudio, la proporción de pacientes que presentaban efectos adversos (EA), y efectos adversos importantes (EAI) fue aparentemente mayor en los pacientes mayores de 65 años, tanto si estaban tratados con etanercept o no lo estaban (126/170 (74,1%) EA en pacientes mayores de 65 años en el grupo control, 400/480 (83,3%) EA en pacientes mayores de 65 años en el grupo tratado con etanercept; 647/1.020 (63,4%) EA en pacientes jóvenes en el grupo placebo y 2.046/2.652 (77,1%) EA en pacientes jóvenes tratados con etanercept), pero cuando comparan la diferencia de proporciones de EA, y de EAI (diferencia entre el porcentaje de EA/EAI en los pacientes tratados con etanercept y tratados con placebo) no encuentran diferencias significativas entre los pacientes mayores de 65 años y los más jóvenes. Por otro lado, los pacientes menores de 65 años presentaron más infecciones que los mayores de 65 años debido a que se registró un mayor número de infecciones de vías altas (1.470/2.652 (55,4%) pacientes jóvenes con infecciones

en el grupo tratado con etanercept, 406/1.020 (39,8%) infecciones en pacientes jóvenes en el grupo control, 234/480 (48,8%) infecciones en pacientes mayores en el grupo tratado con etanercept, 87/170 (51,2%) infecciones en pacientes mayores en el grupo control). Sin embargo, es de destacar que los pacientes mayores de 65 años presentaron mayor número de infecciones que requirieron hospitalización, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa al compararlo con los sujetos menores de 65 años (10,4% en mayores tratados con etanercept, 7,1% en mayores en grupo control, 4% en jóvenes tratados con etanercept, 1,3% en jóvenes en el grupo control). No se describen casos de tuberculosis en ninguno de los grupos. No se encontraron diferencias en cuanto a los eventos cardiovasculares (EC) recogidos (57/650 (8,8%) pacientes mayores: 50 tratados con etanercept y 7 con placebo presentaron EC; 83/3672 (2,3%) pacientes: 78 tratados con etanercept y 5 con placebo, presentaron EC). Se describen 8 casos de enfermedad desmielinizante en los pacientes menores de 65 años. No se registró ninguna enfermedad desmielinizante en los mayores. El número de casos descritos de neoplasias (incluidos los linfomas), permaneció estable a lo largo del tiempo y fue similar en pacientes ancianos y jóvenes, y similar o inferior a la esperada en la población con AR. El número de fallecimientos fue similar en jóvenes que en ancianos, al ajustar las tasas por sexo y edad, pero diferían en cuanto a las causas. La principal causa de muerte en los mayores de 65 años fue cardiovascular y en los menores a 65 años fueron las causas gastrointestinales y las neoplasias.

En el estudio de Fleischmann et al del 2003⁹, el tratamiento con etanercept fue bien tolerado. La mayoría de los efectos adversos fueron leves y ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, salvo las reacciones locales a la inyección (en casos/paciente-año) (4,31 vs 1,47 p=0,036), la cefalea (0,37 vs 0,18 p<0,001) y la rinitis (0,19 vs 0,10 p=0,006) que son más frecuentes en jóvenes, y las infecciones (1,56 vs 1,36 p=0,036) que son más frecuentes en ancianos.

Las infecciones médicamente importantes (que requirieron hospitalización o tratamiento antibiótico endovenoso) fueron muy poco frecuentes [31/931 (3%) de pacientes menores de 65 años, y en un 14/197 (7%) de pacientes >65 años]. Estas infecciones fueron más frecuentes en los pacientes de más de 65 años de manera estadísticamente significativa. Los valores ajustados por tiempo de exposición fueron de 0,09 frente a 0,04 eventos/pacientes/año

Tabla 1
Tabla de evidencia de los estudios incluidos en la revisión

Autor, procedencia y año de publicación	Diseño, seguimiento y nivel de evidencia	Pacientes	Intervención	Variables utilizadas para evaluación	
				Eficacia	Seguridad
Genevay et al, Suiza y 2007	Registro de biológicos 2 años Nivel Evidencia 2b	AR n=1.571 ≥65 a.=344 <65 a.=1.227	Anti-TNF	DAS 28 HAQ Respuesta EULAR RADAI	Suspensión del tratamiento por AA
Schneeweiss et al, EE.UU. y 2007	Revisión de BD administrativa del sistema de salud de Pensilvania 8 años Nivel Evidencia 4	AR n=15.597 (469 tratados con anti TNF) ≥65 a.=todos	Metotrexato Otros DMARD Anti-TNF GC	NE	Infecciones bacterianas graves
Massara et al*, Italia y 2007	Análisis retrospectivo de BD de un hospital terciario Nivel Evidencia 4	AR n=309 ≥65 a.=73 <65 a.=236	Infliximab Etanercept Adalimumab	NE	Efectos adversos
Schiff et al, EE.UU. y 2006	Meta-análisis de 3 EC y 2 extensiones Nivel Evidencia 2a	AR ERA: ≥65 a.=37; <65 a.=170 LRA: ≥65 a.=20 TEMPO: ≥65 a.=50; <65 a.=173 ERA extensión: ≥65 a.=69; <65 a.=47 LRA extensión: ≥65 a.=69; <65 a.=49	Etanercept	• HAQ-DI • EVA • DAS 28	NE
Fleischmann, Estados Unidos 2006	Meta-análisis de 22 ECs Nivel Evidencia 2a	AR ≥65 a.=579 <65 a.=2.772 APs ≥65 a.=14 <65 a.=251 EA ≥65 a.=4 <65 a.=272	Etanercept	NE	• Efectos adversos • Infecciones • Infecciones médicamente importantes • Enfermedades cardiovasculares • Neoplasias • Muertes
Bathon et al, Estados Unidos 2006	Meta-análisis de 3 EC y 2 extensiones Nivel Evidencia 2a	AR ERA: ≥69 a.=37; <65 a.=355 LRA: ≥65 a.=39; <65 a.=208 TEMPO: ≥65 a.=141; <65 a.=541 ERA extensión: ≥65 a.=64; <65 a.=404 LRA extensión: ≥65 a.=93; <65 a.=488	Etanercept	• HAQ • Daño radiológico • Criterios ACR	• Efectos adversos • Infecciones graves • Infecciones oportunistas • Neoplasias
Mariette et al*, Francia, España, Alemania 2006	EC multicéntrico (REACT Trial) Nivel Evidencia 2b	AR <40 a.=1.002 40-65 a.=4.125 66-75 a.=1.245 >75 a.=238	Adalimumab	• DAS 28 • HAQ	• Efectos adversos
Dabbous et al*, Japón 2006	Estudio observacional Nivel Evidencia 4	AR <45 a.=905 45-54 a.=1.213 55-64 a.=1.692 65-74 a.=1.003 >75 a.=187	Infliximab	Escala de 3 ítems	• TBC • Reacciones infusionales
Chevillotte et al, Francia 2005	Estudio observacional de BD de 9 hospitales 1 año Nivel Evidencia 4	AR=60 EA=23 ≥70 a.=11	Infliximab	Suspensión por ineficacia	• Reacciones adversas • Infecciones graves
Fleischmann et al, EE.UU. 2003	Meta-análisis de 4 EC y 5 estudios de extensión Nivel Evidencia 2a	AR N=1128 <65 a.=931 ≥65 a.=197	Etanercept	• ACR 20 • ACR 50 • ACR 70 • NAD, NAT	• Efectos adversos

a.: años; AA: acontecimiento adverso; Aps: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; BD: base de datos; DLQI: dermatology life quality index; EA: espondilitis anquilosante; EC: ensayo clínico; ERA: estudio randomizado de etanercept con early AR; GC: glucocorticoides; HAQ-DI: health assesment questionnaire disease index; LRA: estudio randomizado con etanercept con late AR; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; NE: no evaluada; TBC: tuberculosis.

* Datos obtenidos de un abstract a congreso.

Tabla 2
Estudios excluidos y causas de exclusión

Estudio (año) (referencia)	Causas de exclusión	Tipo de estudio	Referencia del estudio en el que se encuentra incluido
Fleischmann (2007) ¹⁴ Salliot et al (2007) ²¹	Datos duplicados No se adapta a la pregunta de investigación (evalúa la tasa de infecciones en pacientes con enfermedades reumáticas antes y después del tratamiento con anti TNF)	Revisión Estudio de cohortes	8,9 No se incluye en los resultados
Díaz-Borjon et al (2006) ¹⁵	No se adapta a la pregunta de investigación (describe las diferentes opciones de tratamiento biológico en la AR, espondiloartropatías, y otras enfermedades reumáticas, su mecanismo de acción y eficacia, pero no específicamente en ancianos)	Revisión	No se incluye en los resultados
Fleischmann (2006) ¹⁶ Ornetti et al (2006) ¹⁷ Harrison (2005) ¹⁸	Datos duplicados Datos duplicados No evalúa seguridad o eficacia. Compara la tasa de tratamientos usados en jóvenes y ancianos	Revisión Revisión Estudio casos control	8,9 4,8,9,12,13,18,19,21,22 No se incluye en los resultados
Legrand JL et al (2005) ¹⁹	Evalúa los tratamientos usados en el paciente anciano con artritis, incluyendo los anti TNF, la supervivencia del tratamiento, y la tasa de infecciones durante el tratamiento, pero no compara con un grupo control	Estudio de cohortes	No se incluye en los resultados
Maillard et al (2005) ²²	No se adapta a la pregunta de investigación (Evalúa la tasa de infecciones piógenas en pacientes en tratamiento con anti TNF, no compara la tasa en ancianos con la tasa en jóvenes)	Estudio de cohortes	No se incluye en los resultados
Zih et al (2003) ²⁰	No se adapta a la pregunta de investigación (describe los tratamientos anti TNF para artritis inflamatorias y vasculitis pero no específicamente en ancianos)	Revisión	No se incluye en los resultados

($p=0,003$). En el grupo de pacientes mayores de 65 años se describen 5 fallecimientos. Las causas fueron: herida accidental, fallo cardíaco, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, e infección. El número de muertes esperadas para una población de este tamaño para individuos de >65 años es de 6,5. En la población <65 años se describen 3 fallecimientos debidos a cáncer de pulmón, infarto de miocardio, y aneurisma de aorta. Se diagnosticó de cáncer a 9 pacientes menores de 65 años (2 casos) (mama (2 casos), pulmón (2 casos), ovario (2 casos), adenocarcinoma de conducto biliar (1 caso), enfermedad de Hodgkin (1 caso) y linfoma no Hodgkin de la parótida); y a 5 pacientes de más de 65 años (cáncer de próstata (2 casos), cáncer de pulmón (2 casos), enfermedad de Hodgkin (1 caso)). El número de casos esperados de neoplasias calculado por los autores era de 8,4 para los menores de 65 años y 5,5 para los mayores.

El estudio de Bathon et al⁹ también evalúa la seguridad del tratamiento con etanercept, a partir de la información de pacientes que participaron en los ensayos clínicos controlados LRA y ERA, y los estudios de extensión LRA y ERA, y el estudio TEMPO. En los grupos control de los estudios LRA y ERA, las tasas de efectos adversos, en eventos por paciente/año, tendieron a ser más altas en los pacientes ancianos, que en los pacientes jóvenes (LRA 0,510 vs 0,108; en ERA 0,417 vs 0,072). Al comparar grupos de tratamiento en el estudio controlado LRA, la tasa de efectos adversos era mayor en el grupo de ancianos tratados con placebo (0,510), respecto a los tratados con etanercept (0,116), mientras que las tasas eran comparables en ambos grupos de tratamiento en los pacientes jóvenes (0,108 vs 0,090). En el estudio ERA controlado, la tasa de efectos adversos fue mayor en el grupo tratado con metotrexato para ambos grupos de edad (0,417 vs 0,32 en ancianos y 0,072 vs 0,046 en jóvenes). En el estudio TEMPO, los efectos adversos fueron similares en ancianos y jóvenes tratados con metotrexato (0,240 vs 0,227). En cambio, las tasas de EA fueron más altas en los ancianos frente a los jóvenes en el grupo etanercept (0,360 vs 0,147) y en el grupo etanercept+metotrexato (0,242 vs 0,095).

Las tasas de infecciones fueron similares en ancianos en los estudios controlados ERA y LRA, excepto para los ancianos tratados con etanercept en el estudio LRA en los que no se describieron infecciones (0,680 vs 0,036 en el grupo placebo y 0 vs 0,140 en el grupo etanercept del estudio LRA, y en el estudio ERA fueron de 0,074 vs 0,016 en el grupo MTX y de 0,095 vs 0,010 en el grupo etanercept). Otras comparaciones entre grupos de tratamiento describen tasas

similares de infecciones en los estudios controlados ERA, y LRA. En el estudio TEMPO, las tasas de infecciones fueron similares entre los grupos de tratamiento y entre los grupos de edad. Las tasas de infecciones en los estudios de extensión ERA, y LRA, mostraron tasas de infecciones similares a los estudios controlados respectivos. Las 5 infecciones más frecuentes en los estudios de extensión LRA, y ERA fueron la neumonía, la celulitis, la infección no especificada, la artritis bacteriana y la bronquitis. Las tasas de neoplasias fueron bajas.

Los autores dicen que en los estudios de extensión de estos estudios se encontraron tasa más altas de cáncer en los pacientes ancianos que en los pacientes jóvenes, pero el número de casos de cáncer no fue diferente del esperado en la población general. El número de linfomas observado fue mayor a lo esperado en la población general, excepto en los ancianos en el grupo ERA, donde no se detectaron linfomas. No se describieron infecciones oportunistas en los ancianos, en ninguno de los estudios. Se describieron 4 infecciones oportunistas en jóvenes: cistitis candidiásica (2 casos), candidiasis gastrointestinal, y varicela. No se describieron casos de tuberculosis.

Eficacia del tratamiento con etanercept

La eficacia del tratamiento con etanercept en pacientes ancianos se evalúa en un artículo de Schiff et al⁷, que incluye pacientes procedentes de los estudios ERA, LRA, y TEMPO, mediante el HAQ y la EVA.

El HAQ-DI basal fue similar en los estudios ERA y TEMPO, y peor en ancianos en el estudio LRA ($p<0,05$). Ambos grupos ancianos, y jóvenes mostraron mejoría en el HAQ-DI respecto al basal durante los 3 primeros meses (de 0,39 -0,92 en jóvenes, y de 0,57-1,00 en ancianos). Las mejorías se mantuvieron en los estudios de extensión de ERA y de LRA, en ambos grupos de edad, a lo largo de los 48 meses de tratamiento. En los estudios ERA, LRA y TEMPO, el 60-88% de pacientes consiguieron una mejoría en el HAQ-DI de al menos 0,22 con respuesta similar en ambos grupos de edad. La proporción de pacientes que muestran empeoramiento del HAQ fue del 2-16% en ancianos, y del 2-6% en jóvenes. La proporción de pacientes que muestran HAQ de 0 fue de 4-27% en ancianos y de un 10-33% en jóvenes.

Basalmente, los pacientes mayores de 65 años presentaban valores de HAQ peores que los pacientes más jóvenes, atribuyendo esto a la discapacidad asociada a patologías más prevalentes en la edad anciana como la artrosis. La mejoría del HAQ fue similar en pacientes jóvenes y en ancianos.

La EVA basal fue similar en jóvenes y ancianos (de 5,82-6,78 en jóvenes, y de 6,07-6,85 en ancianos), alcanzando una meseta a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento. Al final del tratamiento el EVA era de 2,54-3,88 en ancianos, y de 2,44-3,38 en jóvenes.

En el estudio de Bathon et al⁹, en cuanto al HAQ, los HAQ basales eran peores en los pacientes ancianos. En el estudio LRA, la mejoría media en el HAQ respecto al basal en ancianos tratados con etanercept fue de 0,46 (DE 0,52) a los 6 meses. Las mejorías en el HAQ son similares en ambos grupos de edad. En el ERA, la mejoría fue paralela a los jóvenes, y a los 24 meses fue de 0,46 (DE 0,66) para los ancianos tratados con etanercept. En el TEMPO, la mejoría respecto al basal en pacientes tratados con etanercept a los 12 meses fue de 0,71 (DE 0,78) y de 0,92 (DE 0,70) en los tratados con etanercept y metotrexato.

Se observaron grados de mejoría similares en ancianos y jóvenes, a pesar de que los ancianos presentaron mayor grado de mejoría con la combinación de etanercept y metotrexato, que en monoterapia, en comparación con los jóvenes.

En cuanto a la respuesta ACR, en el estudio LRA, los ancianos tratados con etanercept tenían respuestas ACR similares, o ligeramente más bajas, comparado con los pacientes jóvenes a los 6 meses (ACR 20/50/70 de 70%/45%/15% en ancianos vs 65%/39%/15% en jóvenes). En el ERA las repuestas tendían a ser más bajas en ancianos que en jóvenes a los 24 meses (ACR 20/50/70 de 54%/22%/14% en ancianos vs 77%/54%/32% en jóvenes). En el estudio TEMPO, los ancianos mostraron mayor incremento de eficacia que en jóvenes durante el tratamiento combinado con etanercept y metotrexato, que en monoterapia.

En cuanto a la progresión radiológica, el TSS (total Sharp Score) basal fue mayor en ancianos respecto a jóvenes, en todos los grupos de tratamiento. A pesar de las diferencias basales, los patrones de respuesta fueron similares en jóvenes (-0,73 (DE 0,24)) y en ancianos (TSS de 0,27 (DE 0,70)).

El interés del estudio de Fleischmann¹³ es que evalúa respuesta durante al menos 1 año. Las respuestas fueron rápidas y mantenidas en los 2 grupos de edad comparados. Un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos de edad consiguieron un ACR 20/50/70 (69%/44%/20% vs 66%/40%/15% en jóvenes y ancianos respectivamente, $p=0,480$). La proporción de pacientes con AR precoz que consiguió un ACR 20 fue similar en ambos grupos de edad (58% vs 51% en jóvenes y ancianos respectivamente, $p=0,265$). Los hallazgos fueron comparables en los pacientes con AR de larga evolución, en ambos grupos de edad. El tratamiento con etanercept también mostró una mejoría rápida en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas en ambos grupos.

Seguridad del tratamiento con infliximab

Existe un estudio observacional de Chevillotte et al¹² en el que evalúan a 83 pacientes con AR y EA procedentes de una base de datos de 9 hospitales de Borgoña, de los cuales 11 eran mayores de 70 años, en los que se constata un mayor porcentaje de infecciones graves. La suspensión del tratamiento por infecciones graves fue mayor en ancianos pero no de manera significativa, siendo de 18,2% en ancianos, y 2,8% en jóvenes ($p=0,08$). No se encontraron diferencias en cuanto a efectos adversos (27,2% en ancianos, y 12,5% en jóvenes, $p=0,19$), o reacciones alérgicas (9,1% en ancianos y 6,9% en jóvenes $p=0,59$) en ambos grupos de edad.

También existe un estudio publicado en forma de *abstract* en la ACR¹¹ que evalúa a 5.000 pacientes con artritis reumatoide procedentes de un estudio de investigación postmarketing japonés de

infiximab. Los resultados en cuanto a seguridad fueron similares en los pacientes ancianos y en los jóvenes. Transcribo los datos que aportan: El porcentaje de TBC en los subgrupos de edad fue de 0,11% <45a (años), 0,08% 45-54a, 0,4% 55-64a, 0,90% 65-74a, 0,53% $\geq 75a$, $p=0,6960$; y el porcentaje de reacciones severas a la infusión fue de 0,7% <45a, 0,4% 45-54a, 0,4% 55-64a, 0,5% 65-74a, 0,5% $\geq 75a$ $p=0,6960$.

Eficacia del tratamiento con infliximab

Los 2 estudios encontrados muestran resultados de eficacia similares en los diferentes grupos de edad. El estudio de Chevillotte describe porcentajes de suspensión del tratamiento por ineficacia similares (0% en ancianos, y 16,7% en jóvenes, $p=0,35$).

En el estudio de Dabbous los porcentajes de pacientes que experimentan mejoría a las 22 semanas son de 91% en <45a, 91% 45-54a, 92% 55-64a, 92% 65-74a, 94% $\geq 75a$ $p=0,8737$.

Eficacia y seguridad del tratamiento con adalimumab

En cuanto a pacientes ancianos tratados con adalimumab existe un *abstract* que evaluaba el tratamiento con adalimumab en diferentes grupos de edad¹⁰ ($n=1.002 < 40$ años, $n=4.125$ 40-65 años, $n=1.245$ 66-75 años, $n=238 > 75$ años), eran pacientes procedentes del estudio REACT. No se encontraron diferencias en cuanto a eficacia, valorada mediante el DAS28 (el cambio en el DAS28 es de -2,1 en <75a, y de -1,9 $\geq 75a$), el HAQ (el cambio medio en el HAQ es de -0,54 40-<65a, -0,48 65-75a, -0,37 $\geq 75a$) los criterios ACR (ACR 20/50/70 son respectivamente de 68/40/18% en pacientes de 40-<65a, 68/35/15% en pacientes de 65-75a, 61/35/12% en pacientes $> 75a$) y la suspensión por ineficacia (7% en <65a y 6% en $> 65a$), ni en cuanto a seguridad entre los diferentes grupos de edad (efectos adversos: 8% <40a, 10% 40-<65a, 13% 65-<75a, 19% $\geq 75a$; infecciones: 2,2% <40a, 2,6% 40-65a, 4,8% 65-75a, 5,9% $\geq 75a$).

Eficacia y seguridad de los tratamientos anti TNF evaluados conjuntamente

Genevay et al⁴ evalúan la seguridad y la eficacia de los tratamientos anti TNF en ancianos, incluyen pacientes procedentes del registro de biológicos de Suiza. Se trata de pacientes que habían recibido algún anti TNF, o más de uno. Los pacientes ancianos presentaron mejorías similares a los pacientes jóvenes en las variables de eficacia DAS 28 y RADAI.

El DAS 28 y el HAQ basales eran ligeramente más alto en los pacientes ancianos.

El DAS 28 muestra una disminución significativa y similar en ambos grupos de tratamiento. En ancianos y jóvenes respectivamente, las mejorías en el DAS 28 fueron del -0,63 vs -0,59 al año de tratamiento, y de -0,65 vs -0,58 a los 2 años.

El HAQ disminuye en ambos grupos, sin embargo a los 6 meses el efecto es menor en ancianos: en ancianos y jóvenes respectivamente el HAQ fue de 0,07 \pm 0,02 vs 0,09 \pm 0,01, y al año 0,08 \pm 0,02 vs 0,12 \pm 0,02. El análisis por subgrupos mostró ausencia de efecto de los anti TNF en el subgrupo de pacientes mayores a 75 años. En estos pacientes el HAQ empeoró a lo largo de los 2 años del estudio por la aparición de comorbilidad asociada a la edad.

Los criterios de respuesta del EULAR, fueron diferentes en los pacientes ancianos y en los jóvenes. Un porcentaje mayor de pacientes ancianos se clasificaron como malos respondedores (60,2% vs 51,5% $p < 0,01$), y un porcentaje menor como buenos (7,2% vs 11,2% $p < 0,05$). Los autores justifican esta diferencia porque los criterios de respuesta del EULAR dependen del valor absoluto de actividad alcanzado, por lo que las diferencias basales en el DAS28, aunque no las consideran clínicamente relevantes, pueden haber inducido diferencias en el porcentaje de respondedores.

En cuanto a la seguridad, encontraron una tasa de efectos adversos similares en jóvenes y ancianos. Destacan que en los individuos jóvenes se detectó una tasa de interrupción del tratamiento, de manera permanente, por reacciones alérgicas más alta que en ancianos (10,7% en ancianos, 20% en jóvenes), que es estadísticamente significativa cuando se incluyen las interrupciones temporales de tratamiento por reacciones alérgicas ($p=0,040$). También detectaron una tasa de interrupción permanente del tratamiento por neoplasia superior en ancianos que en jóvenes (7,1% en ancianos, vs 0% en jóvenes $p<0,05$), aunque describen pocos casos de neoplasias (0 en no ancianos y 2 en ancianos: 1 cáncer de mama con metástasis y un cáncer de páncreas). Las neoplasias descritas no se han asociado con el tratamiento anti TNF. No se encontraron diferencias en la tasa de interrupción permanente del tratamiento por infecciones (12% en jóvenes vs 14,3% en ancianos $p=0,75$), ni por eventos cardiovasculares entre los 2 grupos de edad (0% en jóvenes vs 3,6% en ancianos $p=0,21$).

Un estudio publicado en forma de *abstract*, de Massara et al⁶, evalúa pacientes en tratamiento con infliximab ($n=19$ mayores 65 años, $n=82$ menores de 65 años), etanercept ($n=29 >65$ años, $n=94 <65$ años), y adalimumab ($n=25 >65$ años, $n=60 <65$ años). Constata un porcentaje mayor de suspensión del tratamiento a causa de efectos adversos en los pacientes mayores de 65 años que recibían tratamiento con infliximab (57,8% vs 29,2%, $p=0,03$), y adalimumab (36% vs 15% $p=0,06$), no así en los pacientes que recibían tratamiento con etanercept (10,3% vs 9,5% p =no significativa).

Otro estudio evalúa el número de infecciones bacterianas graves en pacientes ancianos tratados con anti TNF⁵. Evalúa pacientes mayores a 65 años con una media de edad de 76,5 años. No lo compara con la población joven, pero cabe destacar que en el grupo de población anciana estudiado, los pacientes con anti TNF tuvieron un riesgo de infección similar a los pacientes tratados con metotrexato y un riesgo de infección inferior a los tratados con glucocorticoides.

Discusión

Se han analizado los resultados de eficacia clínica y de seguridad de los tratamientos anti TNF en ancianos, en el tratamiento de la AR, la AP, y la EA, mediante una revisión sistemática de la literatura. Los estudios coinciden en una eficacia similar de los tratamientos anti TNF en los pacientes jóvenes y ancianos^{4,7,10-12}, matizado por el estudio de Bathon⁹, en el que los autores concluyen que los ancianos tuvieron respuestas de eficacia menos robustas que los jóvenes, a pesar de que el patrón de respuesta fue similar en ambos grupos de edad.

En cuanto a la seguridad, existen resultados discordantes. Globalmente, aunque sin significación estadística, en los estudios incluidos los ancianos muestran una tasa de efectos adversos más alta, salvo en las reacciones locales a la inyección, cefalea, rinitis¹³, reacciones alérgicas⁴ e infecciones respiratorias, que son más frecuentes en jóvenes¹³, estas últimas a expensas de más infecciones de vías altas descritas. Otros estudios describen una tasa más alta de infecciones en ancianos¹², que requirieron hospitalización^{8,13}. Por otro lado, también encontramos estudios que describen tasas de EA similares en pacientes jóvenes y ancianos^{5,10,11}, y existe un *abstract*⁶ que compara a los distintos anti TNF encontrando más efectos adversos en ancianos en los pacientes tratados con infliximab, y adalimumab, y similares en los tratados con etanercept.

En cuanto a las neoplasias, se describen más en ancianos, pero con una frecuencia similar a la esperada por edad^{9,11,13}. No se describen EA atípicos en pacientes ancianos, ni efectos adversos de intensidad mayor, o no descritos en la población joven.

Se deben hacer algunas consideraciones sobre estos resultados. Los estudios publicados para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento anti TNF en pacientes ancianos están realizados de manera retrospectiva usando bases de datos diseñadas para otros estudios, que no fueron diseñados para evaluar de manera específica la seguridad y eficacia del tratamiento anti TNF en ancianos. Esto puede llevar a sesgos en tanto en cuanto los grupos de edad pueden no estar equilibrados en cuanto a número, pero sobre todo en cuanto a otras variables, que pueden no ser dependientes de la edad, pero que interfieren con los resultados de eficacia o seguridad. Idealmente, se debería haber planeado el análisis por subgrupos en la fase de diseño de los ensayos clínicos por este motivo.

En general, los ensayos clínicos suelen incluir pocos ancianos, por lo que esta población suele estar infrarrepresentada, y se suelen excluir a pacientes con comorbilidades. Esto puede suponer que la población anciana utilizada para el estudio no sea representativa de la población anciana con enfermedades reumáticas^{8,9}. En este sentido, la población de bases de datos administrativas o de registros es más representativa que la de los metaanálisis de ensayos clínicos, aunque el nivel de evidencia sea menor. Por otro lado, intentamos llevar a cabo un metaanálisis de los datos con el que aumentar el poder estadístico global para establecer conclusiones. Sin embargo, el distinto diseño de los estudios, pero especialmente de las distintas medidas de eficacia y seguridad contempladas y de los subgrupos comparados en los diferentes estudios, no nos permitió esta aproximación analítica.

Un aspecto difícil de abordar es la variabilidad existente en la definición de anciano, considerando anciano al individuo mayor de 65 años la mayor parte de las veces. Además, el término «anciano» no es preciso y no tiene en cuenta las diferencias que puede haber entre individuos de más de 65 años, más de 75 años, o más de 80 años, por lo que se requerirían análisis de subgrupos.

En los estudios, el clínico decide qué pacientes son tributarios de tratamiento anti TNF. Esta decisión suele ser tomada con cautela y ello puede constituir un sesgo cuando se analizan los datos, ya que los pacientes mayores tratados podrían pertenecer a un subgrupo de pacientes ancianos con menos factores de riesgo para efectos adversos que la población general de ancianos^{4,12}. Además, existen estudios en los que se aprecian peores índices de actividad y peores índices funcionales al inicio del tratamiento en la población mayor respecto a la población joven^{4,7,9}. Esto podría traducir una actitud más reacia a instaurar el tratamiento anti TNF en los pacientes mayores, constituyendo también un sesgo.

En conclusión, parece que el tratamiento con anti TNF tiene la misma eficacia, o al menos no menor, en pacientes ancianos que en adultos no ancianos. Los resultados son discordantes en cuanto a seguridad y se fundamentan en estudios observacionales. En nuestra opinión, esto se puede interpretar como que en condiciones ideales, en las del ensayo clínico, la seguridad parece razonable, pero en condiciones más reales, como las de los registros, la seguridad no es tan contundente, aunque probablemente esto esté más en relación con la comorbilidad, que con la edad en sí. La mayor parte de la información disponible es con etanercept, existiendo pocos estudios y de calidad baja que evalúen el balance riesgo beneficio del tratamiento con infliximab y adalimumab en ancianos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

	Estrategia de búsqueda	Resultados
1	infliximab [All fields] OR monoclonal antibody cA2 [All fields] OR MAb cA2 [All fields] OR Remicade [All fields] OR Schering-Plough brand of infliximab [All fields] OR Schering brand of infliximab [All fields] OR Centocor brand of infliximab[All Fields] OR Essex brand of infliximab[All Fields]	4.673
2	TNFR-Fc fusion protein [Substance Name] OR TNR-001[All fields] OR TNTR-Fc[All fields] OR TNR 001[All fields] OR soluble tumor necrosis factor receptor[All fields] OR TNT receptor fusion protein[All fields] OR TNF receptor type II-IgG fusion protein[All fields] OR soluble TNF receptor type I[All fields] OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein[All fields] OR Enbrel[All fields] OR Wyeth brand of etanercept[All fields] OR Immunex brand of etanercept[All fields] OR Etanercept[All fields]	3.109
3	adalimumab [Substance Name] OR D2E7 antibody[All fields] OR Humira[All fields]	1.088
4	adverse effects [All fields] OR side effects [All fields] OR undesirable effects [All fields] OR injurious effects[All fields] OR toxicity [All fields] OR poisoning [All fields] OR toxic effects[All fields] OR Poisonings [All fields] OR Intoxication[All fields] OR Intoxications[All fields] Drug Toxicities [All fields] OR Toxicities Drug [All fields] OR Toxicity Drug[All fields] OR Drug Safety[All fields] OR Safety Drug [All fields]	339.519
5	Outcome Treatment [All fields] OR Treatment Effectiveness [All fields] OR Effectiveness Treatment[All fields] OR Treatment Efficacy [All fields] OR Efficacy Treatment[All fields] OR Treatment Outcome [All fields] OR Treatment Failure [All fields] OR Failure Treatment[All fields] OR Failures Treatment[All fields] OR Treatment Failures [All fields]	698.553
6	psoriatic arthritis OR arthritis psoriatic OR psoriasis, arthritis OR arthritic psoriasis OR psoriasis arthropathica	3.883
7	Spondylitis, ankylosing [All fields] OR Ankylosing spondylitis[All fields] OR Spondylarthritis ankylopoietica[All fields] OR, Spondylitis, ankylosing[All fields] OR Bechterew Disease[All fields] OR Spondylarthritis Ankylopoietica[All fields] OR Marie-Struempell Disease[All fields] OR Marie Struempell Disease[All fields] OR Rheumatoid Spondylitis[All fields] OR Spondylitis, Rheumatoid[All fields] OR Ankylosing Spondylitis[All fields] OR Bechterew's Disease[All fields] OR Bechterews Disease[All fields]	11.390
8	rheumatoid arthritis OR arthritis, rheumatoid OR rheumatoid spondylitis OR arthritis, juvenile rheumatoid OR still's disease, juvenile-onset	104.175
9	Oldest Old[All fields] OR Nonagenarians[All Fields] OR Nonagenarian[All fields] OR Octogenarians[All fields] OR Octogenarian[All fields] OR Centenarians[All fields] OR Centenarian[All fields] OR elderly[All fields] OR aged[MH] OR 80 and over[MH] OR Geriatric[All fields]	306.304
10	1 OR 2 OR 3	6.895
11	4 OR 5	980.084
12	6 OR 7 OR 8	106.651
13	9 AND 10 AND 11 AND 12	666

Bibliografía

- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:182–8.
- Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. BIOBADASER and EMECAR Groups. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:880–5.
- University of Oxford. Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001).
- Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot A-M, Kyburz D, Gabay C. Tolerance and effectiveness of anti-tumour necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Rheum.* 2007;57:679–85.
- Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1754–64.
- Massara A, Govoni M, Trotta F. Section of Rheumatology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara, Ferrara, Italy. High incidence of serious adverse events among elderly rheumatoid patients receiving monoclonal antibodies anti-TNF alpha. *Abstract EULAR.* 2007.
- Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, Moreland LW, Genovese MC, White B, et al. Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. *Drugs Aging.* 2006;23:167–78.
- Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:379–84.
- Bathon JM, Fleischmann RM, Van Der Heijde DM, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2006;33:234–43.
- Mariette X. Treatment with Adalimumab (Humira®) is Well-Tolerated and Efficacious in Patients with Active RA in Various Age Groups Including Patients with Late-Onset RA: Subanalysis of 6610 Patients in the ReAct Trial. *Abstract ACR* 2006.
- Dabbous O. Impact of Age on Outcomes of Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Infliximab: The Post Marketing Surveillance Trial. *Abstract ACR* 2006.
- Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrih R, Sidot C, Dupuis J, Dellas JA, et al. Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. *Rheumatology.* 2005;44:695–6.
- Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, Weaver AL, Moreland LW, Schiff MH, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol.* 2003;30:691–6.
- Fleischmann R, Iqbal I. Risk: Benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs Aging.* 2007;24:239–54.
- Diaz-Borjon A, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of chronic inflammatory diseases with biologic agents: Opportunities and risks for the elderly. *Experimental Gerontology.* 2006;41:1250–5.
- Fleischmann R. Safety and efficacy of etanercept in the elderly. *J Aging Health.* 2006;2:189–97.
- Ornetti P, Chevillotte H, Zerrak A, Maillefert JF. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for rheumatoid and other inflammatory arthropathies: Update on safety in older patients. *Drugs and Aging.* 2006;23:855–60.

18. Harrison MJ, Kim CA, Silverberg M, Paget SA. Does age bias the aggressive treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 2005;32:1243–8.
19. Legrand JL, Solau-Gervais E, Vieillard MH, Flipo RM. Anti-TNF alpha chez le sujet âgé: profil des patients et tolerance. *Rev Rhum.* 2005;72:974.
20. Zih FSW, Fitzcharles M-A. The biologic treatments for inflammatory arthritis: Is there a role in the elderly? *Drugs and Aging.* 2003;6:61–5.
21. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Infections during tumour necrosis factor alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology.* 2007;46:327–34.
22. Maillard H, Ornetti P, Grimault L, Ramon JF, Melac Ducamp S, Saidani T, et al. Severe pyogenic infections in patients taking infliximab: a regional cohort study. *Joint Bone Spine.* 2005;72:330–4.