

Yaşlıda Romatizmal Hastalıklar Medikal Tedavi İlkeleri Principles of Medical Treatment in Elderly Patients with Rheumatic Diseases

Yeşim KIRAZLI

Ege Üniveristesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Romatizmal hastalığı olan yaşlıların gençlerle karşılaştırıldığında daha fazla ağrı çektikleri ve fonksiyonel seviye ile yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Yaşlı hastalarda yan etki profili en az olan analjezik ilaçlar seçilmelidir. Ağrı tedavisinde ilk basamak kullanılacak ilaç parasetamol'dür. Özellikle gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkiler açısından NSAİİ kullanımını sırasında dikkat edilmeli ve yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Tramadol ve şiddetli ağrı durumunda opioidler de kullanılabilir. Kortikosteroid kullanımının romatizmal hastalıklarda enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yaşlı romatoid artritli hastaların gençlere göre daha düşük oranda hastalık modifiye edici ajan (DMARD) kullandığı saptanmıştır. Geleneksel DMARD ve biyolojik ajanlar yaşlılarda daha yaygın olarak kullanıldıkça bu yaş grubunda etkinlik ve güvenliğe yönelik uzun vadeli veriler ortaya çıkacaktır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2009; 55 Özel Sayı 2: 69-71.*

Anahtar Kelimeler: Yaşlı, romatizmal hastalıklar, parasetamol, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroid, hastalık modifiye edici ajanlar, biyolojik ajanlar

Summary

It is known that elderly patients with rheumatic diseases experience pain more than younger ones and their functional levels and quality of life scores are less. Paracetamol is the drug of choice for the treatment of pain. In regard to gastrointestinal and cardiovascular side effects, the use of NSAIDs should be cautious and high doses should be avoided. Tramadol and opioids could be tried in the presence of severe pain. It has been shown that corticosteroid usage in rheumatic diseases increases the risk of infection. The percentage of elderly patients with rheumatoid arthritis who were given disease modifying anti rheumatic drug (DMARD) is less than of younger patients. Therefore, long term efficacy and safety data will be obtained as DMARD's and biological agents are more widely used in the elderly. *Turk J Phys Med Rehab 2009; 55 Suppl 2: 69-71.*

Key Words: Elderly, rheumatic diseases, paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroid, disease modifying drugs, biological agents

Giriş

Romatizmal hastalığı olan yaşlıların gençlerle karşılaştırıldığında daha fazla ağrı çektikleri ve fonksiyonel seviye ile yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Komorbid hastalıkların bu yaş grubunda daha çok görülmesine ek olarak, başka ilaçların birlikte kullanımı da yüksek orandadır (1). Bu makale kapsamında sırasıyla yaşlılarda romatizmal hastalıklarda ağrı tedavisi, yaşlılarda kortikosteroid, konvansiyonel hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD) ve biyolojik ajanların kullanım ilkeleri üzerinde durulacaktır.

Ağrı Tedavisi

Yaşlı hastalarda yan etki profili en az olan analjezik ilaçlar seçilmelidir. Romatizmal hastalıklarda ağrının medikal tedavi sıra-

sında yaşlılarda 'düşük dozla başla ve yavaş yavaş dozu artır' kuralı uygulanmaktadır. Ancak yeterli doza ulaşmaktan kaçınılmalıdır. Yarı ömürü kısa ilaçlar tercih edilir. Ağrı tedavisinde ilk basamak kullanılacak ilaç parasetamol'dür. Bu ilaç oldukça güvenilir olmakla birlikte 3000 mg/gün üstü dozlarda uzun süreli kullanımda potansiyel hepatotoksisite riski unutulmamalıdır. Böbrek yetmezliği olanlarda ve beraberinde aşırı alkol tüketiminde dikkat edilmelidir. FDA yaşlılarda parasetamol uzun süreli kullanımı için önerisi; düşük doz, 2000 mg/gün şeklindedir.

Geriatrik kronik ağrıda en çok reçetelendirilen ajanlar nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). Bu ilaçlar peptik ülser hastalığına bağlı ölüm ve hastaneye yatışların %20-30'unu oluşturur. Renal ve kardiyovasküler sistemler üzerinde olumsuz etkileri söz konusudur. COX-2 inhibitörleri kullanımı ile ciddi gastrointestinal yan etkiler çok azalmış olsa da, kardiyovasküler olaylarda-

ki artış nedeniyle bu ilaçların yurt içinde kullanımı durdurulmuş ve yurt dışında ise bu ilaçların kutuları üzerine 'Siyah Kutu Uyarısı' yazılmıştır. Proton pompası inhibitörlerinin NSAİİ'lerle birlikte kullanımının üst GI yan etkileri azalttığı görülmüştür. Yaşlı hastalarda NSAİİ ve parasetamol kombinasyonunun GI kanama riskini bu ajanların tek tek kullanımına göre arttırdığı gösterilmiştir (2). Miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş olanlarda koksib/konvansiyonel NSAİİ kullanımının re-infarktüs riskini arttırdığı gösterildiği için daha önceden miyokard infarktüsü geçirmiş olanlarda COX-2 inhibitörleri ve yüksek dozlarda nonselektif NSAİİ kullanımı sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Ayrıca koksib/konvansiyonel NSAİİ kullanımının sağlıklı kişilerde de risk artışına neden olup olmadığını araştıran bir çalışma selektif COX-2 inhibitörleri ve diklofenak için kardiyovasküler riskte doza bağlı bir artış olduğunu göstermiştir. Tüm bireylerde NSAİİ kullanımı sırasında dikkat edilmeli ve yüksek dozlardan kaçınılmalıdır (3).

Tramadol sentetik, santral etkili bir opioid analjeziktir. Tramadolun uzun-salınımlı tablet formülü (tramadol-ER) aktif ilacın yavaş salınımına izin verir ve böylece günde 1 kez kullanım mümkün olur. Geriatrik hastalarda osteoartrit ağrı tedavisinde tramadol ER 300-mg'ın orta dereceli kronik ağrısı olan yaşlı hastalarda ağrı şiddeti, fiziksel fonksiyon ve uykuda gelişme sağladığı gösterilmiştir (4). Yan etkiler olarak konstipasyon (%27,5), bulantı-sersemlik hissi (%23) ve baş ağrısı (%15,6) saptanmıştır. Tramadol ve asetaminofen kombine preparatının tek başına tramadol kullanımı üzerinde bazı avantajları vardır: Çok daha az yan etki söz konusudur. Kombinasyon preparatındaki tramadol dozu 50 mg yerine 37,5 mg şeklindedir. Etkinlik artmış ve yarı ömrü uzamıştır. Şiddetli ağrı durumunda yaşlılarda da opioidler kullanılabilir. Genç erişkinlerde olduğundan daha düşük dozlar gerekebilir. Transdermal ilaç kullanımı sırasında GIS absorpsiyon ve hepatik ilk-geçiş metabolizmasının olmadığı, yan etkilerin azalması kompliyansın artacağı belirtilmiştir. Çalışmalar düşük toksisite ve iyi tolerabilite profiliyle transdermal fentanilin etkin olduğunu göstermektedir (5).

Kortikosteroidler

Romatoid artrit (RA) enfeksiyon görülme sıklığı ve enfeksiyonlara bağlı ölüm oranları artmıştır. Metotreksatı da kapsayan DMARD'ların enfeksiyon riskini arttırmadığı ancak RA'da kortikosteroid (KS) kullanımının hem hafif, hem de ciddi enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (6). RA'lı hastalara DMARD risk ve yararları konusunda bilgi verirken ve tedavide kortikosteroidlerle ilgili bir plan yapılırken bunlar göz önünde tutulmalıdır.

Yaşlılarda kortikosteroid yan etkileri arasında enfeksiyonlar yanı sıra diyabetes mellitus ve osteoporotik kırıklar sayılabilir. Yaşlılığa özgü bir klinik sendrom olan ve seçilecek tedavi şeklinin sistemik glukokortikoid tedavisi olduğu polimiyaljiya romatika (PMR) hastalığında kortikosteroidin söz konusu bu yan etkileri normal popülasyona göre 2,5 kat artmıştır (7,8).

Hastalık Modifiye Edici Ajanlar

Yaşlı hastalarda RA giderek önem kazanan bir sağlık sorunudur. RA'lı hastaların üçte birinde hastalık 60 yaşından sonra başlamaktadır (9). Genç yaşlarda başlayan ve ileri yaşlarda başlayan (>60 yaş) RA'lıları karşılaştıran bir çalışmada; benzer hastalık süresi, benzer hastalık şiddeti ve aktivitesine rağmen geç başlangıçlı olanlarda biyolojik tedavi ve kombinasyon DMARD kullanımının genç yaşta başlayan RA'lılara göre daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (14). Tedavi ile ilişkili yan etkiler her iki grupta da mi-

nimal düzeydedir. Yaşlı RA'lı hastalarda DMARD kullanım oranını ve DMARD önerilmesini belirleyen faktörleri araştıran bir çalışmada da yıllar içinde DMARD kullanım oranlarının artmasına rağmen yaşlıların gençlere göre daha düşük oranda DMARD kullandığı saptanmıştır (10). 85 yaş üstü kişiler, 65-74 yaş arasındakilerle karşılaştırıldığında %74 daha az oranda DMARD tedavisi almaktadır. Oysa DMARD'ların hastalığın erken dönemlerinde kullanılması çok önemlidir. Geleneksel DMARD ve biyolojik ajanlar yaşlı RA'lılarda daha yaygın olarak kullanıldıkça bu yaş grubunda etkinlik ve güvenliğe yönelik uzun vadeli veriler ortaya çıkacaktır.

Metotreksat

Metotreksat (MTX), RA'da ilk basamak tedavi yöntemidir. Yaşlılarda renal fonksiyonlarda yaşa bağlı bir azalma olacağı için bu grup hastalar MTX ve NSAİİ'ler beraber kullanılacağı zaman dikkatle izlenmelidir. MTX dozu renal yetmezliği olan yaşlı bireylerde ayarlanmalıdır. Çalışmaların çoğunluğu MTX kullanan RA'lı hastaların %50 veya daha fazlasının 5 yıl veya daha uzun süreli olarak MTX'e devam ettiklerini göstermiştir. Çalışmalarda MTX kullanan RA'lı kişilerin %31'inin 60 yaş üstü olduğu görülmüştür. Yaş, MTX'in duyarlı/şiş eklem sayısı, eritrosit sedimantasyon hızı ve ağrı üzerindeki etkisini değiştirmemektedir. MTX yaşlı RA'lılarda gençlerde olduğu kadar etkindir (1). Düşük doz MTX kullanımı sırasında akut pnömoni geçirmiş olan yaşlıları 58-75 arasında değişen 6 olgu sunumu yayınlasa da, şu anda MTX pnömonisi riskinde yaşla birlikte artış olduğuna dair kanıtlar mevcut değildir. On bir klinik çalışmayı içeren bir meta-analiz yaştan ziyade renal fonksiyonların MTX toksisitesini belirlediğini göstermiştir. MTX kullanan yaşlı hastalarda renal fonksiyonların 1-2 ayda bir izlenmesi önerilmektedir. Klinik belirleyiciler, biyolojik belirleyiciler, remisyon giren hasta sayısı ve yan etkiler genç ve yaşlı grupta benzer olarak bulunmuştur. Sadece yaşlı hastalarda daha düşük MTX kullanımı için bir eğilim olduğu görülmüştür. Yetmiş beş yaşına kadar aktif RA'lı hastaların alındığı 6 aylık bir çalışmada haftalık 15 mg MTX dozunun oral ve subkutanöz uygulama yolları karşılaştırılmış ve subkutan uygulamanın aynı dozdaki oral uygulamadan istatistiksel olarak daha etkin olduğunu bulunmuştur (11). Yaşlı kişilerde de subkutan MTX uygulaması göz önünde tutulacak tedavi yöntemlerinden biri olmalıdır.

Sülfasalazin

Yaşlı RA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda sülfasalazin (SSZ) eliminasyon yarı ömrünün bu grupta daha uzun olduğunu göstermiştir. SSZ kullanırken digoksin seviyeleri %25 oranında azalabilir. Yaşlı hastalarda gençlere göre bulantı ve kusma gibi yan etkilere bağlı tedaviden ayrılma oranı daha yüksektir. Ayrıca yaşlılarda beslenme durumu daha kötüdür; bu nedenle folat yetersizliğinin bu grupta daha fazla olduğu düşünülmektedir ki, bu durum hematolojik toksisitenin daha yüksek oranda olmasıyla sonuçlanabilir. Ancak Wilkieson (12), beş prospektif SSZ çalışmasının kombine analizini yapmış, toplam 352 hastayı genç, orta yaşlı ve yaşlı olarak kategorize etmiştir ve sonuçta etkinlik ve tolerabilite açısından yaşa bağlı değişiklikler olmadığını belirtmiştir.

Leflunomid

Bazı yazarlar, destekleyici kanıtlar olmamasına rağmen yaşlı kişilerde leflunomid tedavisi sırasında yükleme dozunun yapılmamasını önermektedirler. Avustralya'da yayınlanmış yeni bir çalış-

mada 19 pansitopeni olgusu (ortalama yaş 65,5) bildirilmiştir. 19 hastanın 14'ünde birlikte MTX kullanımı söz konusudur. Bu nedenle araştırmacılar pansitopeni riskinin MTX'in birlikte kullanımıyla ve yaşlı hastalarda arttığına dikkat çekmişlerdir.

Antimalaryal İlaçlar

Antimalaryal ilaçların tam etki mekanizması bilinmemektedir. RA tedavisinde iki antimalaryal ilaç kullanılmaktadır: hidrosiklorokin (HCQ) ve klorokin (CQ). HCQ'nun %45'i böbrekler yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda retinal hasar riskinin daha fazla olabileceği belirtilmiştir. Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonlarının da azalmasıyla bu risk daha dikkatli izlenmelidir. Antimalaryaller serbest digoksin seviyelerini arttırmırlar.

Biyolojik Ajanlar

Etanerseptin (ETN) farmakokinetiğinin yaşla değişmediği bildirilmektedir. Yaş ortalaması 76,5 olan RA'lı bir hasta grubunda anti-TNF kullananlar MTX kullananlarla karşılaştırıldığında ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda bir artış gözlenmemiştir. Oysa glukokortikoid kullanımı bu enfeksiyonlarda doza bağımlı bir artış göstermiştir (13). Yapılan çalışmalarda ETN ile tedavi edilmiş yaşlı hastalardaki etkinlik ve güvenilirlik açısından klinik yanıtlar genç popülasyondan farklı bulunmamıştır. Fleischmann ve ark. yapmış oldukları analizde genç ve yaşlı RA'lı hastaların ETN'yi tolere etmek açısından bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (14). Sadece enjeksiyon yeri reaksiyonları, baş ağrısı ve rinit istatistiksel olarak farklı yan etkilerdir ve genç RA'lı hastalarda daha fazla görülmüştür.

Sonuçlar

• Yaşlılarda birçok önemli farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler gözlenmektedir. Romatizmal hastalığı olan yaşlı bir bireyi değerlendirirken gereksiz yan etkilerin oluşumunu engellemek için bu değişikliklerin kavranması çok önemlidir.

• Romatizmal hastalıklarda ağrının medikal tedavi sırasında yaşlılarda 'düşük dozla başla ve yavaş yavaş dozu arttır' kuralı uygulanmaktadır. Ancak yeterli doza ulaşmaktan kaçınılmamalıdır. Yan etkiler önceden hesaplanıp, ilaç etkileşimlerine karşı da duyarlı olunmalıdır.

• Polimiyaljiya romatikali hastalarda yan etki/enflamasyon riski arasındaki dengeyi korumak için her hastanın gereksinimine göre kortikosteroid dozu ayarlanmalıdır. PMR-aktivite skoru polimiyaljiya romatikali hastanın kortikosteroid gereksinimini değerlendirmede yararlı ve basit bir testtir. Böylece hastanın gereksiz yere uzun süreli ve yüksek doz KS kullanması engellenebilir. PMR dışı romatizmal hastalığı olan yaşlılarda da, kortikosteroid kullanılması gerekiyorsa düşük doz olarak verilmelidir.

• Yaşlılarda gençlerde olduğu gibi sık kullanılan bir DMARD olan metotreksat yaşlılarda da gençlerde olduğu kadar etkindir. MTX toksisitesini yaştan ziyade renal fonksiyonlar belirlemektedir.

• Yaşlılarda DMARD etkilerine yönelik iyi veriler yetersiz dü-

zeydedir; iyi metodoloji ve yeterli sayıda hastayı içeren çalışmalara gereksinim vardır. Geleneksel DMARD ve biyolojik ajanlar yaşlı RA'lılarda daha yaygın olarak kullanıldıkça bu yaş grubunda etkinlik ve güvenliğe yönelik uzun vadeli veriler ortaya çıkacaktır.

Kaynaklar

1. Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:197-217. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
2. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalization for upper and lower GI events associated with traditional NSAID's and acetaminophen among elderly in Quebec. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872-82. [Abstract]
3. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:190-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
4. Vorsanger G, Xiang J, Jordan D, Farrell J. Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and tolerability study of tramadol extended release for the treatment of osteoarthritis pain in geriatric patients. *Clin Ther* 2007;29 Suppl:2520-35. [Abstract] / [PDF]
5. Kaestli LZ, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P, Vogt-Ferrier N. Use of transdermal drug formulations in the elderly. *Drugs Aging* 2008;25:269-80. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
6. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1074-81. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
7. Binard A, de Bandt M, Berthelot JM, Saraux A. Performance of the polymyalgia rheumatica activity score for diagnosing disease flares. *Arthritis Rheum* 2008;59:263-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
8. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Gerli R, Bocci EB, Montecucco C, et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:395-400. [Abstract]
9. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006;65:1226-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
10. Schmajuk G, Schneeweiss S, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Avorn J, et al. Treatment of older adult patients diagnosed with rheumatoid arthritis: improved but not optimal. *Arthritis Rheum* 2007;57:928-34. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
11. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:73-81. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
12. Wilkieson CA, Madhok R, Hunter JA, Capell HA. Toleration, side-effects and efficacy of sulphasalazine in rheumatoid arthritis patients of different ages. *Q J Med*. 1993;86:501-5. [Abstract] / [PDF]
13. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-64. [Abstract] / [PDF]
14. 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. [Abstract]