



09 Nisan 2021

AMİNOGLİKOZİDLER (GENTAMİSİN, AMİKASİN, TOBRAMİSİN ve NEOMİSİN): MİTOKONDRIYAL MUTASYONLARI OLAN HASTALARDA ARTMIŞ SAĞIRLIK RİSKİ

Sayın Doktor,

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi tarafından hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- Aminoglikozid kullanımı nadir olarak ototoksositeye yol açabilmektedir. Bazı veriler mitokondriyal mutasyonlu özellikle m.1555A> G mutasyonu olan hastalarda artmış ototoksosite riskini göstermiştir (hastanın serum aminoglikozid düzeylerinin önerilen aralıkta olduğu vakalar da dâhil olmak üzere).
- Bu mitokondriyal mutasyonlar nadirdir ve gözlenen artmış ototoksik etkinin penetrasyonu bilinmemektedir.
- Bu nedenle, aşağıdaki önlemler alınmıştır:
 - Özellikle aminoglikozidlerle tekrarlayan veya uzun süreli tedavi gerektiren hastalarda genetik test ihtiyacını göz önünde bulundurun, ancak test için acil tedaviyi geciktirmeyin.
 - Duyarlı mutasyonları olan hastalarda reçeteleme kararları verirken, mevcut alternatif seçeneklere karşı aminoglikozid tedavisine olan ihtiyacı göz önünde bulundurun.
 - Ototoksosite dâhil olmak üzere advers olay risklerini en aza indirmek için, tüm hastalara böbrek fonksiyonunun (serum kreatinin, kreatinin klirensi) ve işitme fonksiyonunun yanı sıra karaciğer ve laboratuvar parametrelerinin sürekli izlenmesi (tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında) önerilir. Ek risk faktörleri olan hastalarda işitsel, vestibüler ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi özellikle gereklidir.
 - Bilinen mitokondriyal mutasyonları veya ailelerinde ototoksosite öyküsü olan hastaların, bir aminoglikozid almadan önce doktorlarını veya eczacılarını bilgilendirmeleri tavsiye edilir.

Güvenlilik endişesi üzerine ayrıntılı bilgiler

Aminoglikozidler, geniş spektrumlu bakterisidal antibiyotiklerdir. Bu grup; gentamisin, amikasin, tobramisin ve neomisini içerir. Aminoglikozidler için dar bir terapötik pencere vardır ve bunların kullanımı nefrotoksosite ve ototoksosite dâhil olmak üzere toksisiteye neden olabilir, bu da **kalıcı işitme kaybıyla** sonuçlanabilir. Bu etki, tedavinin dozu ve süresiyle ilişkilidir ve böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği ile şiddetlenir ve daha olasıyla yaşlılarda ve yeni doğan bebeklerde görülür.

2020 yılında, mitokondriyal mutasyonların aminoglikozidlerle ototoksosite riski üzerindeki etkisi hakkında duyulan endişeleri takiben bir güvenlilik incelemesi gerçekleştirilmiştir. Aminoglikozid verilen **m.1555A> G mutasyonu olan** hastalarda artmış sağırılık riskini gösteren yayınlanmış birkaç epidemiyolojik çalışma belirlenmiştir. Ayrıca önerilen serum seviyeleri dâhilinde aminoglikozid kullanımı ile m.1555A> G hastalarında sağırılık vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalar, annede sağırılık öyküsü veya mitokondriyal mutasyonlar veya her ikisi ile ilişkilendirilmiştir.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Neomisin veya topikal gentamisin, amikasin veya tobramisin preparatları ile hiçbir vaka tanımlanmamasına rağmen, ortak bir etki mekanizmasına dayanarak, neomisin ve toksisite bölgesine (kulak) uygulanan diğer aminoglikozidlerin benzer bir etki potansiyeli vardır.

m.1555A> G mutasyonu, genel popülasyonda tahmini prevalansı % 0,2 olan en yaygın mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonudur. Mutasyon, sensörinöral sağlıkla ilişkilidir ve anneden geçen sağırlığı olan ailelerde ortaya çıkar.¹

Klinisyenler, annede sağırlık veya mitokondriyal mutasyonlar veya her ikisi de olan ve aminoglikozid tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda mitokondriyal mutasyon taramasına ilişkin güncel uygulamaları takip etmelidir. Ototoksisite riskinin arttığı, tekrarlayan veya uzun süreli aminoglikozid tedavisi gerektiren hastalarda özellikle genetik tarama uygun olabilir.

İncelemeler^{1,2,3,4}, mitokondriyal mutasyonlara sahip olmak ve aminoglikozid kullanımı ile artmış sağırlık riski arasında bir ilişki olduğunu bildiren dört anahtar epidemiyolojik çalışmaya odaklanmıştır. Ek olarak, tıbbi literatürden bu toksisiteyi gösteren 10 vaka raporu belirlenmiştir. Bu kanıt ayrıca, mutasyona uğramış mitokondriyal ribozomun bakteriyel ribozoma daha çok benzediği ve aminoglikozidler için bir bağlanma yeri sağlayabildiğini makul bir biyolojik mekanizma ile desteklenmektedir; bu etki biyokimyasal testlerde gösterilmiştir.⁵

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, mitokondriyal mutasyonların nadir olması nedeniyle zayıf istatistiksel güce sahip olsa da sistemik absorpsiyonlu veya toksisite yerinde (kulak) uygulanan aminoglikozid ürünleri için ürün bilgilerini güncellemek için kanıtların yeterli olduğu düşünülmektedir.

Her ilacın ürün bilgisinde, dozlama konuları ve toksisite eşikleri için öneriler bulunmaktadır.

Raporlama gerekliliği

Aminoglikozid (Gentamisin, Amikasin, Tobramisin ve Neomisin) içeren ilaçlar reçete edilirken yukarıda belirtilen hususlara dikkat edilmesi ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Saygılarımızla,

Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Kaynaklar:

- 1.Göpel W and others. 'Mitochondrial mutation m. 1555A> G as a risk factor for failed newborn hearing screening in a large cohort of preterm infants'. BMC Pediatrics 2014; volume 14: number 210 (viewed 1 May 2020).
- 2.Ealy M and others. 'The prevalence of mitochondrial mutations associated with aminoglycoside-induced sensorineural hearing loss in an NICU population'. Laryngoscope 2011; volume 121; pages 1184–86 (viewed 1 May 2020).
- 3.Estivill X and others. 'Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides'. The American Journal of Human Genetics 1998; volume 62: pages 27–35 (viewed 1 May 2020).
- 4.Johnson RF and others. 'Genetic mutations and aminoglycoside-induced ototoxicity in neonates'. Otolaryngol Head Neck Surg 2010; volume 142: pages 704–07 (viewed 1 May 2020).
- 5.Gao Z and others. 'Mitochondrial DNA mutations associated with aminoglycoside induced ototoxicity'. Journal of Otolology 2017; volume 12: pages 1–8 (viewed 1 May 2020).