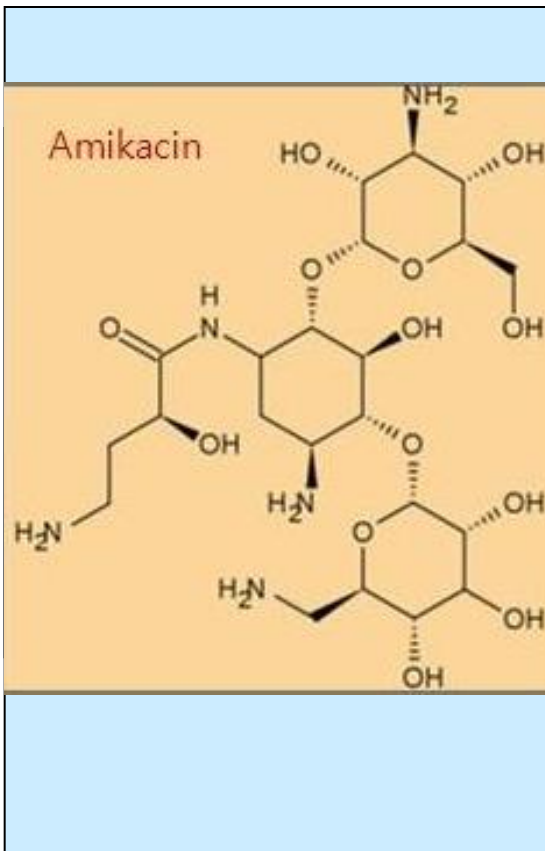
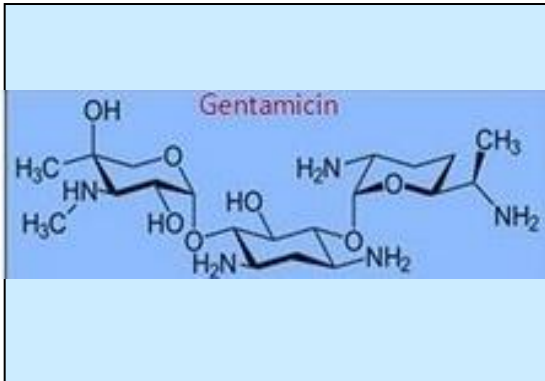


Aminoglykosider

Ototoxicitet

Leif Hergils, doc, öl
Hörselvården, Öronkliniken
US Linköping



Aminoglykosider - ototoxicitet

- Alla AG ototoxiska
 - Vissa störst effekt vestibulärt
 - Streptomycin, gentamycin och tobramycin
 - Gentamycin vid behandling av Mb Meniere
 - Vissa störst effekt cochleärt
 - Neomycin, kanamycin och amikasin
- Skada efter dagar till veckor, oftast bilateralt
- Hörselmässigt ofta först högfrekvensskada, sedan även lägre frekvenser

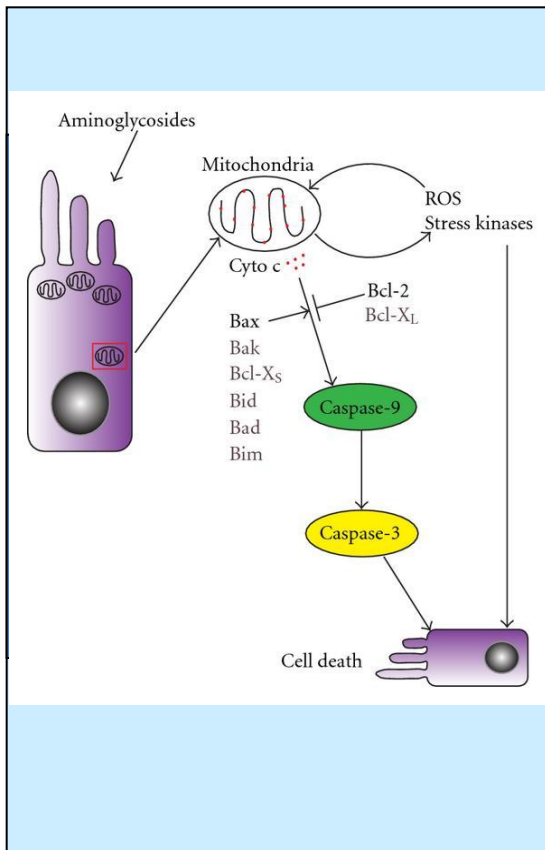


Ototoxicitet

- Efter 5-7dgrs behandling hörselmässigt i ~20%, balans c:a 15%.
- Fler fångas om man använder hörfrekvensaudiometri (en studie med 47% hörselpåverkan).
- Incidensen av biverkningar ökar med längd på exponering och antal behandlingstillfällen (ex vis för cystisk fibros-patienter).
- Tuberkulosbehandling ototoxiska effekter sällsynta i början, finns i mycket hög andel efter behandling under 6-12 månader.

Skademekanismer

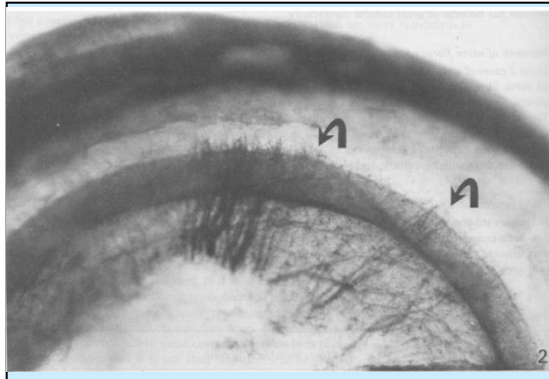
- AG in i hårceller
 - Desorganisation av stereocilierna
 - sedan apoptotisk celldöd
 - Ökad bildning av fria radikaler
 - Påverkan cellmembraner
 - Enzypåverkan
 - Påverkade jonkanaler och receptorer





Djurexperimentellt

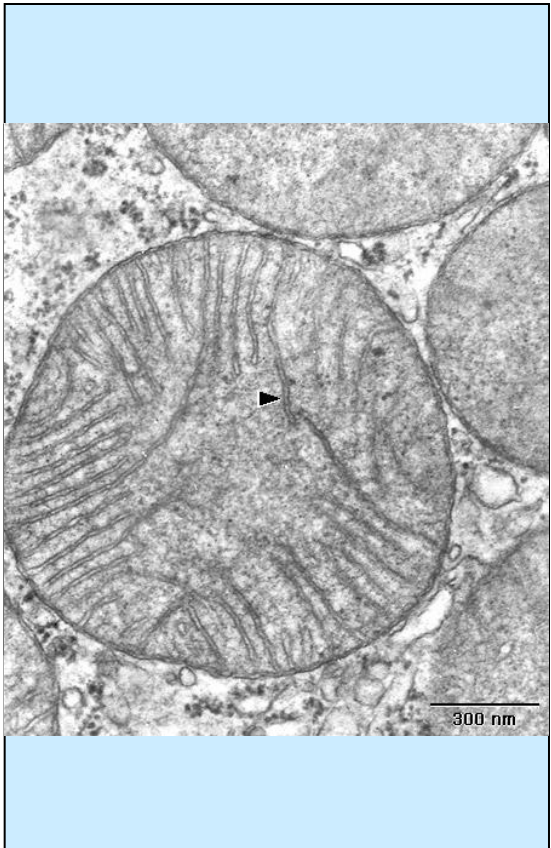
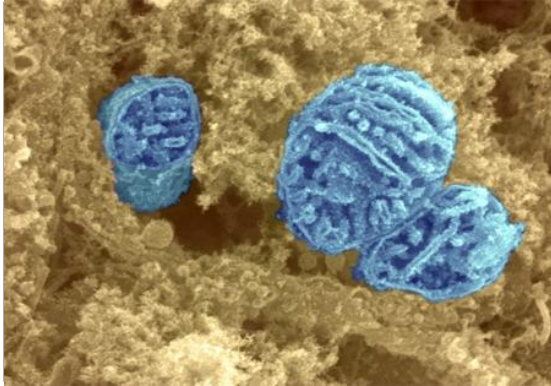
- Andelen fall med biverkningar ökar med koncentration av AG, doseringsfrekvens och behandlingslängd
- Svårare att se ett sådant tydligt samband i kliniken.
- Smalare "range" i dosering, andra faktorer (individuella riskfaktorer, genetik, andra sjukdomar), detektera dos/responssamband?



Patologi

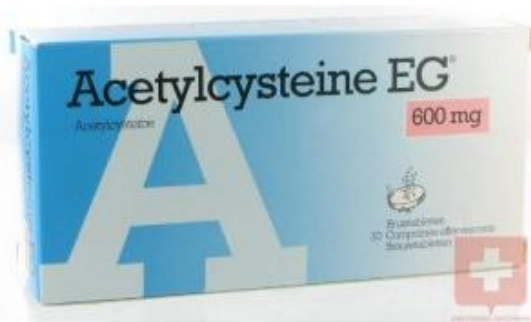
humana preparat

- Vestibulärt: båda typer av stereocilier påverkas i cristae ampullares. Skada på sensoriskt epitel i utrikulus och sacculus. Vestibulära ganglia verkar inte påverkas.
- Cochleor : Först yttre hårceller, sedan vid svår skada även inre hårceller. Även degeneration av nervfibrer och stödjeceller brukar följa hårcellsskadorna.



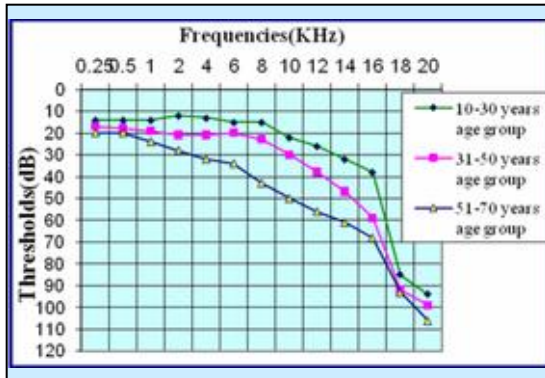
Genetiskt ökad känslighet för AG

- Mitokondrier, 12S rRNA
 - Vanligast 1555A>G (inom EU beräknas 1:500 ha mutationen), men även 1494C>T
 - Humana mitokondriella ribosomer mera bakterielika
 - förändrar bindningsstället för AG.
 - Påverkan cochlean (stria vascularis), inte vestibulärt eller njurar
 - Störst skador patienter <10 år
 - Mutationer i 12S rRNA svarar för 17-33% av fallen med AG ototoxicitet.
 - Skada kan uppstå redan efter en injektion



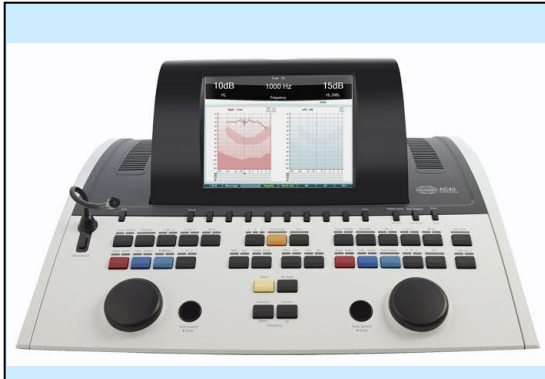
Skydd

- Antioxidanter
 - ASA provas som skydd vid AG-behandling (kelatbindning av järn, även antioxidanteffekter).
 - Även acetylcystein har provats liksom vitamin E och C (antioxidanter).
 - Tyvärr finns AG kvar under lång tid i hårcellerna, långvarig behandling krävs.
 - Antioxidanterna verkar ge ett delskydd, långtidseffekter ännu inte tillräckligt studerade.
- Även försök med neurotrofa faktorer (sannolikt har AG även effekter på nervtrådar i hörselnerven).



Monitorering

- Baseline : tonaudiogram, HFA, OAE
- Anamnes : nedsatt hörsel ? tinnitus ? balanspåverkan ?
- Följa var/varannan vecka samt några månader efter avslutad behandling



Referenser

- 1. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. International journal of otolaryngology. 2011;2011:937861. Epub 2011/11/29.
- 2. Guan MX. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity. Mitochondrion. 2011;11(2):237-45. Epub 2010/11/05.
- 3. Böttger EC, Schacht J. The mitochondrion: A perpetrator of acquired hearing loss. Hearing research. 2013. Epub 2013/01/31.
- 4. Xie J, Talaska AE, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. Hearing research. 2011;281(1-2):28-37. Epub 2011/06/07.
- 5. American Academy of Audiology Position Statement and Clinical Guidelines Ototoxicity Monitoring October 2009 <http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/documents/otomonpositionguideline.pdf>