

# Oorsuizen (tinnitus) bij gebruik van hydrokinine en andere geneesmiddelen

M.L. BOUVY  
J.J.F.M. BRINKMANN  
F.G.A. JANSMAN

**Bouvy ML, Brinkmann JJFM, Jansman FGA. Oorsuizen (tinnitus) bij gebruik van hydrokinine en andere geneesmiddelen. Huisarts Wet 1999; 42(7):318-20.**

Tinnitus en gehoorstoornissen kunnen een medicamenteuze oorzaak hebben. Dit wordt geïllustreerd aan de hand van een casus van een vrouw die oorsuizen en gehoorverlies ontwikkelde tijdens het gebruik van hydrokinine. Behalve bij kinine-achtige stoffen komt oorsuizen soms voor bij enkele antibiotica en cytostatica, (lis)diuretica, salicylaten en NSAID's. Talrijke andere middelen – waaronder antihypertensiva, antidepressiva en hormonale preparaten – zijn incidenteel eveneens in verband gebracht met oorsuizen, maar hier is de relatie minder duidelijk.

**Conclusie** Voor de huisarts is het van belang bij de differentiële diagnose rekening te houden met een iatrogene oorzaak van tinnitus en andere gehoorstoornissen.

M.L. Bouvy, Stichting Lareb, Regio Noordwest Nederland, Theda Mansholtstraat 3, 2331 JE Leiden; J.J.F.M. Brinkmann, huisarts, Lisse; F.G.A. Jansman, ziekenhuisapotheker, ISALA klinieken Zwolle, farmaceutisch adviseur NVVS, commissie tinnitus.  
Correspondentie: M.L. Bouvy.

## Inleiding

*Een 43-jarige vrouw wordt in het ziekenhuis opgenomen in verband met een pancreatitis. Vanwege restless legs krijgt zij 200 mg hydrokinine (Inhibin) voorgeschreven. Daarnaast gebruikt zij temazepam 10 mg voor de nacht, glibenclamide 1x daags 5 mg, metformine 1x daags 1000 mg, ranitidine 150 mg 1-2x daags 1 tablet en Trigynon.*

*Zes weken na ontslag uit het ziekenhuis komt zij bij de huisarts met klachten over gehoorverlies en oorsuizen. De klachten zijn geleidelijk ontstaan na ontslag uit het ziekenhuis. De huisarts vindt bij otoscopie geen afwijkingen. De stemvorkproef van Rinne is aan beide zijden normaal. Uit een toonaudiogram blijkt vervolgens dat de gehoordrempel iets boven de 40 dB ligt bij frequenties tussen de 250 en 8000 Hz. De vrouw vermoedt zelf dat de klachten van de hydrokinine komen.*

*Na het staken van de hydrokinine verdwijnt zowel het gehoorverlies als het oorsuizen. Bij een tweede audiogram blijkt de gehoordrempel bij dezelfde frequenties bij 20 dB te liggen.*

Kinine en hydrokinine worden met succes gebruikt bij de behandeling van nachtelijke beenkrampen.<sup>1,2</sup> Dat geldt echter alleen wanneer onderhoudsmedicatie wordt gegeven; toepassing bij het optreden van klachten is niet zinvol. Men moet daarbij alert zijn op bijwerkingen. Om deze reden wordt geadviseerd patiënten een proefbehandeling van vier weken te geven; in die periode kunnen effectiviteit en bijwerkingen worden geëvalueerd.

Tot de bijwerkingen van kininederivaten behoren gehoorverlies en oorsuizen. Bij tinnitus wordt geluid waargenomen zonder dat daar een gehoorprikkel aan ten grondslag ligt. Ook is het mogelijk dat men geluid in het eigen lichaam waarneemt, zoals bloedgeruis en spiercontracties. Oorsuizen heeft meestal een geringe intensiteit en wordt daardoor met name 's nachts waargenomen, wanneer het maskerende omgevingsgeluid afwezig is. Het normale gehoor wordt meestal niet beïnvloed door tinnitus.<sup>3</sup>

## Epidemiologie en oorzaken

De meeste mensen zullen weleens oorsuizen ervaren, en in een geluidsarme ruimte doet het fenomeen zich bij iedereen voor. Uit verschillende internationale onderzoeken blijkt dat 10-15 procent van de bevolking regelmatig last heeft van oorsuizen. Bij 0,5-2,5 procent van de bevolking zou de tinnitus zo ernstig zijn, dat men er de gehele dag hinder van heeft en een aanzienlijke vermindering van de kwaliteit van leven ervaart.<sup>3,4</sup>

Meestal is tinnitus een begeleidend verschijnsel van gehoorverlies en afwijkingen aan het oor. Otosclerose is de belangrijkste oorzaak, maar ook virale infecties, het syndroom van Ménière, vaatgeruis bij atherosclerose en kaakgewrichtsafwijkingen kunnen tot de klachten leiden. Mogelijk bestaat er een relatie tussen het optreden van tinnitus en schommelingen in de bloeddruk. Ook kunnen er psychische oorzaken zijn, maar men moet ervoor waken de klachten te snel af te doen als psychisch.<sup>3-6</sup>

In een klein deel van de gevallen – geschat wordt 3 procent – is geneesmiddelgebruik de oorzaak van oorsuizen.<sup>6</sup> De in de literatuur genoemd frequenties lopen uiteen, doordat de klachten sterk dosisafhankelijk zijn. Van sommige middelen – zoals de aminoglycosiden, cytostatica en de lisdiuretica (met name furosemide en in mindere mate bumetanide) – wordt algemeen aangenomen dat zij frequent aanleiding geven tot tinnitus. Behalve bij aminoglycosiden zijn gehoorstoornissen ook beschreven na het gebruik van macrolide antibiotica (erytromycine), tetracyclinen en kininederivaten. Incidenteel zijn ook andere antibiotica in verband gebracht met gehoorstoornissen. Tinnitus kan ook voorkomen als verschijnsel van salicylisme – een intoxicatie met salicylzuurverbindingen. Bij therapeutische doseringen treedt tinnitus op bij ongeveer 1 procent van de gebruikers van salicylaten en NSAID's. Bij hoge doseringen van salicylaten neemt de kans op oorsuizen sterk toe.

Daarnaast is er een grote groep geneesmiddelen die ooit in verband zijn gebracht

met gehoorstoornissen, zonder dat zo'n verband helemaal vaststaat.<sup>3,6-8</sup>

## Diagnostiek

De anamnese kan aanwijzingen geven over de oorzaak van de klachten en richting geven aan nader onderzoek. Is er sprake van enkel of dubbelzijdig oorsuizen? Is het suizen pulserend of suizend? Is er tevens sprake van aanvallen van draaiduizeligheid? Kan er sprake zijn van een laawaibeschatiging? Komen presbycusis of otosclerose in de familie voor?

Vervolgens is in eerste instantie KNO-onderzoek aangewezen. Met otoscopie kunnen afwijkingen in de gehoorgang en het middenoor worden opgespoord. Met behulp van stemvorkproef en audiometrie kunnen de aard – perceptie- of geleidingsdoofheid – en de ernst van een eventueel gehoorverlies worden vastgesteld. Soms zijn vaatgeruis en/of spiercontracties ook waarneembaar voor de onderzoeker. Hoewel geneesmiddelen slechts zelden de oorzaak van de klachten zijn, moet het gebruik van geneesmiddelen altijd worden geëvalueerd.<sup>5,6</sup>

Indien het onderzoek geen diagnose oplevert, kan neurologisch, intern, oogheelkundig en tandheelkundig onderzoek worden overwogen.

## Oorsuizen als onderdeel van cinchonisme

Cinchonisme is een symptomencomplex met als verschijnselen onder andere hoofdpijn, duizeligheid, visusstoornissen, oorsuizen en vermindering van het gehoor. Niet altijd treden alle verschijnselen gelijktijdig op. Cinchonisme is een weinig voorkomende bijwerking bij gebruik van kininepreparaten, zoals kinine, kinabast, chloroquine, mefloquine en hydrokinine. Deze bijwerking treedt vooral op bij hoge doseringen of bij langdurig gebruik van deze middelen. Mogelijk zijn mensen met bestaande aandoeningen van het gehoor gevoeliger voor het optreden van cinchonisme. De verschijnselen van cinchonisme zijn doorgaans reversibel. Alleen wanneer de medicatie langdurig wordt gecon-

tinueerd, zou irreversibel gehoorverlies kunnen optreden.<sup>7,9</sup>

Cinchonisme trad regelmatig op bij het chronisch gebruik van kinabastpreparaten ter behandeling en preventie van malaria. Tegenwoordig wordt deze bijwerking wel beschreven na gebruik van hoge doseringen van kininepreparaten zoals mefloquine en chloroquine.<sup>10</sup>

In een onderzoek bij tien patiënten die kinine kregen voor een behandeling van malaria, bleek reversibel verlies van het gehoor in het hoge frequentiegebied op te treden. De plasmaspiegels bij deze patiënten waren normaal. De patiënten merkten zelf het gehoorverlies niet op, hoewel zeven patiënten wel last hadden van oorsuizen. Bij alle patiënten verdwenen de klachten na het staken van de kinine.<sup>11</sup>

## Pathofysiologie

Kinineachtige stoffen zouden net als salicylaten en NSAID's de doorbloeding van de cochlea verminderen ten gevolge van lokale vasoconstrictie. Daarnaast zouden zowel de salicylaten als kinine reversibele veranderingen van de buitenste haarcellen veroorzaken.<sup>7,11</sup>

## Meldingen bij Lareb

Hoewel een vrijwillig meldingssysteem weinig informatie kan geven over de frequentie van het optreden van oorsuizen bij de verschillende middelen, is ter illustratie een tabel met Lareb-gegevens opgenomen.

Oorsuizen bij hydrokinine (Inhibin) is

**Tabel** Geneesmiddelgroepen waarbij minimaal tweemaal oorsuizen is gemeld bij Lareb en waarbij ook in de literatuur oorsuizen is beschreven

Geneesmiddel	Aantal meldingen van oorsuizen	Totaal aantal meldingen bij deze middelen	Percentage oorsuizen
Acetylsalicylzuur	11	166	6,6
<i>Antibiotica</i>			
Neomycine oordruppels	1	1	100
Doxycycline/minocycline	5	532	0,94
Antidepressiva	11	1739	0,6
<i>Antihypertensiva</i>			
Bètablokkers	4	880	0,5
ACE-remmers	2	1005	0,2
ACE-remmer+diureticum	1	126	0,8
Ca-antagonisten	10	786	1,3
Diuretica	7	476	1,5
Antilipaemica	3	911	0,3
Postmenopauzale hormonale substitutie	3	886	0,3
<i>Kininederivaten</i>			
Hydrokinine	5	51	9,8
Kinine	2	8	25
Mefloquine	10	1085	0,9
NSAID's	15	2349	0,6
Alle geneesmiddelen	120	24491	0,5

vijf maal eerder gemeld. Dit is vaak, vergeleken met het totaal aantal meldingen met betrekking tot hydrokinine (slechts 30) en vergeleken met andere geneesmiddelen. Ook na gebruik van een ander kininederivaat, mefloquine (Lariam), is oorsuizen meermalen gemeld.

Hetzelfde geldt ten aanzien van acetylsalicylzuur en NSAID's. Veel meldingen hebben betrekking op de relatief lage doseringen van acetylsalicylzuur, zoals die gebruikt worden voor de preventie van hart-en vaatziekten. Mogelijk houdt dit verband met het feit dat veel van deze patiënten cardiovasculaire problemen hadden en daardoor gepredisponeerd waren voor het optreden van tinnitus.

Dit speelt mogelijk ook een rol bij het relatief grote aantal meldingen op antihypertensiva en antilipaemica. Antihypertensiva worden in de literatuur slechts incidenteel in verband gebracht met het optreden van tinnitus.<sup>8,12</sup>

Bij de antibiotica valt op dat niet de aminoglycosiden of de macroliden, maar juist de tetracyclinen meermalen in verband zijn gebracht met oorsuizen. Met name minocycline kan vestibulaire stoornissen geven. Hoewel tinnitus door geneesmiddelen in de meeste gevallen waarschijnlijk het gevolg is van een toxisch effect op de cochlea, zouden ook vestibulaire stoornissen en aandoeningen van de nervus acousticus mogelijk aanleiding kunnen geven tot oorsuizen.<sup>8,13</sup>

Ook bij gebruik van tricyclische antidepressiva is incidenteel tinnitus beschreven. Bij Lareb is tinnitus ook gemeld na het gebruik van serotonineheropnameremmers en andere nieuwere antidepressiva. Omdat deze middelen vaak worden toegepast bij tinnituspatiënten, is alertheid geboden.<sup>8,13</sup>

Tenslotte is bij Lareb drie maal oorsuizen gemeld na gebruik van postmenopau-

zale hormonale substitutie. Deze verschijnselen zouden een secundair gevolg kunnen zijn van een trombotisch proces of van een verergering van otosclerose door blootstelling aan oestrogenen.<sup>8</sup>

## Conclusie

Oorsuizen en gehoorverlies kunnen optreden bij therapeutische doseringen van verschillende geneesmiddelen, waaronder hydrokinine. In de meeste gevallen zijn de klachten volledig reversibel. Het verdient aanbeveling bij het optreden van gehoorstoornissen ook te denken aan bijwerkingen van geneesmiddelen. In dat geval kan een verlaging van de dosis of het staken van de medicatie de klachten doen verminderen.

Het wordt op prijs gesteld wanneer huisartsen het optreden van gehoorstoornissen die vermoedelijk worden veroorzaakt door een geneesmiddel, melden bij de stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB).

## Literatuur

- Jansen PHP, Veenhuizen KC, Wesseling AI, et al. Randomised controlled trial of hydroquinine in muscle cramps. *Lancet* 1997;349:528-32.
- Man-Son-Hing M, Wells G. Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal leg cramps in elderly people. *BMJ* 1995;310:13-7.
- Feenstra L. Tinnitus: suizen, ruisen, fluiten, gillen of brullen in het oor. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:317-9.
- Vesterager V. Fortnightly review: tinnitus-investigation and management. *BMJ* 1997;314:728-31.
- Hulshof JH. Klinische bevindingen bij patiënten met oorsuizen [Dissertatie]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1985.
- Jansman FGA, Tromp ThFJ. Tinnitus. Medicamenteuze oorzaak en behandeling. *Pharm Selecta* 1993;9:110-3.
- Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and quinine. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:791-810.
- Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J, et al. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf* 1996;14:198-212.
- Wolf LR, Otten EJ, Spadafora MP. Cinchonism: two case reports and review of acute quinine toxicity and treatment. *J Emerg Med* 1992;10:295-301.
- Phillips-Howard PA, Ter Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. Fact or fiction? *Drug Saf* 1995;12:370-83.
- Roche RJ, Silamut K, Pukrittayakamee S, et al. Quinine induces reversible high-tone hearing loss. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:780-2.
- Narvaez M, Figueras A, Capella D, Laporte JR. Tinnitus with calcium-channel blockers. *Lancet* 1994;343:1229-30.
- Diamond C. Ear, nose and throat disorders. In: Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1991: 577-600. ■

## Abstract

**Bouvy ML, Brinkmann JJFM, Jansman FGA. Tinnitus with hydroquinine and other drugs. *Huisarts Wet* 1999;42(7):318-20.**

**Aim** This article demonstrates the possibility of a iatrogenic cause of ear ringing and other hearing disturbances.

**Methods** A case of a patient who developed ear ringing and impaired auditory function after use of hydroquinine is presented. This case is a starting point for a mini review on drug induced tinnitus and hearing disorders.

**Results** Major classes of potential ototoxic drugs are some antibiotics and antineoplastic drugs, quinine derivatives, loopdiuretics, salicylates and NSAIDs. Other drugs with a less clear relation include antihypertensives, antidepressants and hormonal preparations.

**Conclusion** A general practitioner should think of a iatrogenic course when confronted with a patient who developed hearing abnormalities.

**Correspondence** M. Bouvy, Stichting Lareb, Regio Noordwest Nederland, Theda Mansholtstraat 3, 2331 JE Leiden, Netherlands.