

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 18, nr 14

22 december 1984

OTOTOXICITEIT VAN IN EN OM HET OOR GEBRUIKTE MIDDELEN*

— Wanneer kunnen welke middelen worden gebruikt? —

INLEIDING

Onder ototoxiciteit wordt verstaan de schadelijke werking van een geneesmiddel of een andere chemische stof op het binnenoor, zowel op de cochlea (cochleotoxisch) als op het evenwichtsorgaan (vestibulotoxisch). Deze stoffen kunnen het binnenoor langs verschillende wegen bereiken: na lokale toediening in het oor via het middenoor, na opname in het lichaam via de tractus digestivus, de tractus respiratorius of door wonden en na parenterale toediening.

In het merendeel der gevallen zijn ototoxische effecten pas achteraf ontdekt door de slachtoffers zelf. Dit geldt voor industriële stoffen zoals lood, kwik, benzeen, aniline en koolmonoxyde, maar ook voor geneesmiddelen zoals arseen (in salvarsan), kinine, salicylaten, diuretica, cytostatica en antibiotica, met name de aminoglycosiden.

Bovendien lijkt men in de praktijk ook niet erg bedacht te zijn geweest op de hier te bespreken

ototoxische bijwerking van lokaal in het oor toegediende preparaten, hoewel daarin vaak stoffen aanwezig zijn, die berucht zijn om hun ototoxiciteit.

In de literatuur van de laatste decennia zijn evenwel verscheidene waarnemingen te vinden die aansporen tot oplettendheid en voorzichtigheid bij het gebruik van geneesmiddelen in het oor. Dit vormt dan ook de reden in het Geneesmiddelenbulletin aandacht te besteden aan de ototoxiciteit van lokaal in en om het oor gebruikte middelen.

GEGEVENS UIT DE LITERATUUR

In 1957 heeft Schuknecht¹, na enkele oriënterende experimenten bij de kat, het vooral vestibulotoxische streptomycine ingebracht in het middenoor van patiënten met de ziekte van Ménière in een poging de duizeligheidsklachten te verminderen. Het gevolg was echter dat niet alleen het even-

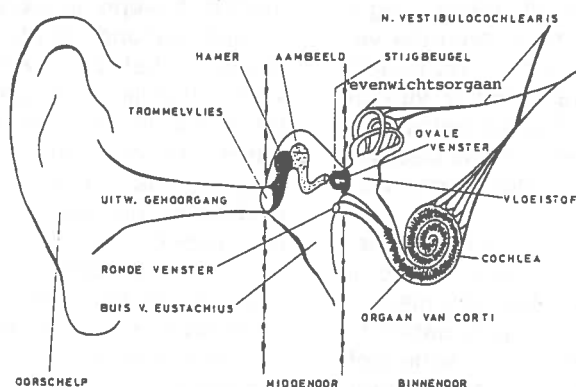


Fig. 1. Anatomie van het oor (Pharm Weekbl 1978; 113: 643)

wichtsorgaan maar ook het gehoor uitviel.

In de jaren daarna is veel experimenteel onderzoek naar de toxiciteit van lokaal in het oor geap-
pliceerde middelen verricht, waarbij meestal de
cavia als proefdier is gebruikt. Het moge moeilijk
zijn de bevindingen uit dit onderzoek te extrapole-
ren naar de mens, maar onder dit voorbehoud
lijken de volgende bevindingen het vermelden
waard:

- Van de stoffen, die gewoonlijk voorkomen in
de preparaten voor gebruik in het oor, blijken de
meeste ototoxisch bij lokale toediening in het
middenoor (tabel I). Naast de bekende antibiotica
vallen hierbij op de desinfectantia (chloorhexidine
en jodium) en de vehicula (alcohol, propyleengly-
col en polyethyleenglycol). Slechts enkele stoffen
zouden niet-ototoxisch zijn (tabel II). Bacitracine
is in één onderzoek niet-ototoxisch gebleken, het-
geen ook geldt voor povidon-jood-oplossing*.²

- De diffusie naar het binnenoor respectievelijk
de ototoxiciteit blijken toe te nemen naarmate de
concentratie van de onderzochte stof in het mid-
denoor hoger is of de stof daar langduriger aanwe-
zig is, de pH van de oplossing lager is dan de
fysiologische pH of de oplossing minder isotoon
is. In tabel II valt op dat het sterk-hypotone water
niet-ototoxisch is. Voorts blijken niet-waterige op-
losmiddelen, zoals propyleenglycol en polyethyleen-
glycol, soms tot een duidelijk synergistisch effect
te leiden: mogelijk vergemakkelijken deze hulpstof-
fen de diffusie van de zogenoemde werkzame
bestanddelen naar het binnenoor.

- De diffusie vanuit het middenoor vindt plaats
via het ronde venster en misschien ook via het
ligamentum annulare rondom de stapesvoetplaat
in het ovale venster.

- De toxische werking lijkt voor een deel samen
te hangen met de relatief langdurig hoge concen-
tratie in de perilymfe door stapeling en een tra-
ge uitscheiding dan in de overige extra-celulaire
ruimten. Van de aminoglycosiden geldt dit vooral
voor neomycine.

- Het primaire aangrijpingspunt van ototoxische
stoffen is niet bekend. Na applicatie in het midden-
oor worden al na enkele minuten grote intra-
cochleaire potentiaalveranderingen gemeten. Moge-
lijk wordt dit veroorzaakt door een directe invloed
van de in deze experimenten vaak toegepaste
sterk basische stoffen en van de detergentia op
de elektrische spanningen in de cochlea.

Bij histologisch onderzoek wordt enkele dagen
tot weken na de applicatie een degeneratie van
de haarcellen en de zenuwen gezien. De buiten-
ste haarcellen van de basale winding van de
cochlea worden meestal als eerste aangetast. Van
het vestibulairapparaat blijkt het centrale deel van
de cristae het gevoeligst voor de ototoxische wer-
king.

Op biochemisch niveau wordt gedacht aan een
gestoorde eiwitsynthese of een verandering in
de secretie en/of resorptie van de endolymfe.

- Tenslotte mag niet onvermeld blijven dat onder
invloed van lokaal aangebrachte, ototoxische stof-
fen bij de cavia grove afwijkingen in het midden-

oor optreden. Enkele weken tot maanden na de
applicatie worden uitgebreide fibrosering en nieuw-
vorming van bot gezien, hetgeen overigens niet
gerelateerd zou zijn aan de afwijkingen in het
binnenoor.

Bij de mens is het aantal meldingen van ototoxi-
sche bijwerkingen van in het oor gebruikte prepa-
raten gering, zeker indien men rekening houdt
met de frequente toepassing. In de Noordameri-
kaanse literatuur gaat de aandacht echter bijna
uitsluitend uit naar de allergische bijwerkingen
van otologica.

In 1971 werden in Engeland 14 gevallen gemeld
van een ernstig perceptief gehoorverlies na een
eenvoudige trommelvliessluiting. De preoperatieve
desinfectie van het oor met 0,5% chloorhexidine
in 70% alcohol wordt als meest waarschijnlijke
oorzaak aangemerkt.³ In een Zwitserse enquête⁴
onder KNO-artsen in 1978 komen 15 gevallen
van ernstig perceptief gehoorverlies naar voren,
ontstaan in aansluiting aan het gebruik van oordrup-
pels. Meestal bevatten de preparaten framycetine
(= neomycine-B). Dit is ook het geval bij de 25
patiënten die omstreeks 1980 in de Franstalige
literatuur⁵⁻⁸ worden beschreven. Ook neomycine
lijkt de oorzaak van ototoxiciteit te zijn geweest.
Een ototoxische werking is nooit beschreven bij
intacte trommelvliezen of bij een oor dat door
een cholesteatoom is aangetast. In Nederland is
ototoxiciteit van in het oor geapliceerde midde-
len nooit gemeld.

WAAROM KOMT OTOTOXICITEIT MINDER VAAK VOOR, EN/OF WORDT HET MINDER GEMELD DAN MEN ZOU VERWACHTEN?

- Een eerste oorzaak zou een gebrek aan aan-
dacht voor deze bijwerking kunnen zijn. Zo is bij
klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van
oordruppels zelden of nooit voldoende gelet op
het optreden van ototoxiciteit.

- Het is zeer wel mogelijk dat het bij een chroni-
sche otitis media verdikte middenoorslijmvlies de
diffusie van de ototoxische stoffen door het ronde
venstermembraan naar de perilymfe bemoeilijkt.
In experimenteel onderzoek bij dieren zijn de
stoffen (bovendien vaak in hogere concentraties)
in een gezond middenoor ingebracht. In deze
situatie is het ronde venstermembraan dunner en
waarschijnlijk meer permeabel. Voorts verschilt
de anatomie van de ronde vensternis van de
mens van die van het proefdier in grootte en
ligging. Daarom kunnen de resultaten van het
onderzoek niet zonder meer naar de mens wor-
den geëxtrapoleerd.

- Een vermindering van de perceptie van geluid
is soms niet eenvoudig aan te tonen. Omdat eerst
de haarcellen van de basale winding dicht bij de
vensters worden aangetast, moet de drempel van
het gehoor ook boven 8000 Hz worden gemeten
om een eerste verschijnsel van ototoxiciteit te
kunnen opsporen. Bij een chronische otitis media

*Betadine®

is de luchtgeleiding gestoord en vooral in deze situatie is het zeer de vraag in hoeverre de bepaling van de drempel van de beengeleiding iets zegt over de perceptie op het niveau van de cochlea, zeker indien de geleidingsstoornis tegelijkertijd verandert door de behandeling van de middenooraandoening.

- Tenslotte zou een chronische otitis media op zich zelf ototoxisch zijn en daarmee leiden tot een vermindering van de perceptie. Volgens recente publikaties⁹ wordt deze degeneratie van het orgaan van Corti histologisch slechts zelden gevonden, terwijl een verhoging van de drempel voor de beengeleiding bij een chronische otitis media toch frequent voorkomt.¹⁰ Door bovengenoemde factoren is het begrijpelijk dat de uitspraak over de mogelijke ototoxiciteit van oordruppels vaak moet luiden: 'niet bewezen, c.q. niet te bewijzen' in plaats van 'niet schuldig'.

WELKE MIDDELEN WORDEN IN HET OOR GEBRUIKT?

Het aantal preparaten, dat in of rondom het oor wordt gebruikt, is groot. Bovendien is de samenstelling meestal complex. Naast antibiotica kunnen de volgende stoffen erin vóórkomen: antiseptica, anaesthetica, antiflogistica, dehydrerende stoffen, detergentia, vehicula en conserveringsmiddelen in vaak verschillende concentraties. In geval van een ototoxische bijwerking is het moeilijk de hoofdschuldige aan te wijzen (vergelijk tabel I).

WAARTOE WORDEN DEZE MIDDELEN GEBRUIKT?

De belangrijkste indicaties voor het gebruik van oordruppels zijn de behandeling en de preventie van oorontstekingen. Bij deze ontstekingen dient onderscheid te worden gemaakt tussen aandoeningen van de uitwendige gehoorgang en het trommelvlies, en die van het middenoor. Het middenoor kan geïnfecteerd raken vanuit de rhinopharynx door *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* of vanuit de gehoorgang door *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*.

UITWENDIGE GEHOORGANG EN TROMMELVLIES

Een droge ontsteking van de huid van de uitwendige gehoorgang en het intacte trommelvlies wordt eerst en vooral behandeld met niet-waterige oordruppels of zalven. Daarin kunnen aanwezig zijn: een aminoglycoside, tetracycline of chlooramfenicol tegen *Staphylococcus aureus* en de *Enterobac-*

teriaceae (zoals *Escherichia coli*, *Proteus* en *Klebsiella*), een polymyxine tegen *Pseudomonas aeruginosa* en voorts vaak een corticosteroïd tegen de zwelling en de jeuk. Ook een desinfectans zoals clioquinol, met of zonder triamcinolon, kan worden gebruikt. Een cerumenprop wordt met oledruppels geweekt.

Het vehiculum van de oordruppels is meestal propyleenglycol, polyethyleenglycol of alcohol. Zoals vermeld werken deze hulpstoffen waarschijnlijk synergistisch met ototoxische geneesmiddelen, mogelijk doordat zij de diffusie van deze laatste door het ronde venster bevorderen. Ook om deze reden worden deze oordruppels niet meer gebruikt bij de behandeling van een droge otitis externa met een trommelvliesperforatie. In dit geval gaat de voorkeur uit naar een crème of zalf.

Een vochtige otitis externa wordt behandeld met een waterige oordrop, zoals een oplossing van aluminiumacetotartraat (*Otoguttæ aluminii acetotartrici FNA*). Het hierop gelijkende Burowwater bevat loodionen en is obsoleet. Ook de waterige preparaten zoals *Otosporin*[®] en *Baciline*[®], bedoeld voor de behandeling van een otitis media, zijn hier geschikt, evenals *Neopoldex FNA* (= *Otoguttæ dexamethasoni et neomycini et polymyxini FNA*) en *Chlorampoldex FNA* (= *Otoguttæ dexamethasoni et chloramphenicoli et polymyxini FNA*). De 'zure oordruppels' (*Otoguttæ acidæ FNA* = 0,7% sterk azijnzuur) bevatten propyleenglycol en zijn dus gecontraïndiceerd, met name bij (het vermoeden op) een trommelvliesperforatie.

MIDDENOORONTSTEKING

Een acute otitis media, met of zonder perforatie, en ook de chronische middenooraandoening geïnfecteerd vanuit de rhinopharynx, worden behandeld met neusdruppels en eventueel met oraal of parenteraal toegediende antibiotica tegen de pathogene bacteriën van de bovenste luchtwegen. De lokale pijnbestrijding bij een gesloten geïrriteerd of bomberend trommelvlies geschiedt door middel van het druppelen van olie of een paracentese. Het wateronttrekkende glycerol en lidocaïne hebben geen van beide een beter effect.

Niet-waterige oogdruppels zijn niet geschikt voor de behandeling van aandoeningen van het middenoorslijmvlies.

De chronische middenoorontsteking, die via de gehoorgang is geïnfecteerd met *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* of andere *Enterobacteriaceae*, kan beter met waterige oordruppels worden behandeld.

Als antibiotica komen in aanmerking polymyxine B of E (=colistine), tegen *Pseudomonas aeruginosa*, in combinatie met neomycine of chlooramfenicol. De toevoeging van een corticosteroïd (bv. hydrocortison) lijkt de genezing gunstig te beïnvloeden: door de afname van de zwelling komt de drainage van het middenoor via de buis van

Eustachius mogelijk eerder op gang. De preparaten, die aan vermelde voorwaarden voldoen, zijn - naast Neopoldex FNA en Chlorampoldex FNA - onder andere Otosporin (=neomycine + polymyxine B + hydrocortison) en Bacicoline (=colistine (E) + chlooramfenicol + hydrocortison). Van het neomycine-bevattende Otosporin zijn in de literatuur enkele gevallen van ototoxiciteit vermeld. Bij lokaal gebruik van chlooramfenicol-bevattende preparaten moet men bedacht zijn op de mogelijkheid van ernstige beenmergbeschadiging. Ook de allergische reacties op oordruppels zijn welbekend. Men zal daarom het te verwachten therapeutisch nut steeds tegen de risico's moeten afwegen. De waterige FNA-oplossingen van eenvoudiger samenstelling komen in aanmerking zodra het resultaat van de kweek bekend is. In deze oogdruppels komen voor: neomycine, polymyxine B of chlooramfenicol, al dan niet in combinatie met een corticosteroid.

In het algemeen wordt geadviseerd de preparaten niet langer dan tien dagen in het middenoor in te druppelen, omdat van vrijwel alle hierboven genoemde antibiotica incidenteel ototoxiciteit is vermeld.

Voor een beknopt overzicht van de bij middenoorontstekingen gebruikte antibiotica wordt verwezen naar tabel III.

PERI-OPERATIEF GEBRUIK

Zoals eerder is aangegeven bestaan er aanwijzingen dat de kans op ototoxiciteit het grootst is bij gebruik van middelen in gezonde middenoren. Bij de desinfectie van oren met een droge perforatie moeten daarom geen chloorhexidine in water of alcohol, of 70% alcohol met of zonder jodium worden gebruikt. Indien in deze situatie desinfectie van de uitwendige gehoorgang en zijn omgeving is gewenst, verdient een 0,3% povidon-joodoplossing de voorkeur. Desalniettemin zal men trachten te voorkomen dat het desinfectans in het middenoor terechtkomt.

Het durante operationem achterlaten van ototoxische geneesmiddelen in het middenoor ter preventie van een postoperatieve infectie lijkt eveneens uit den boze.

TRAUMATISCHE TROMMELVLIESPERFORATIE, MIDDENORBELUCHTINGSBUIJSJES

Bij een traumatische trommelvliesperforatie is het middenoor gezond en dient het gebruik van oordruppels sterk te worden afgeraden. Ook het preven-

tief gebruik van oordruppels, bijvoorbeeld na het zwemmen of douchen, ter voorkoming van een loopoor in het geval van een trommelvliesperforatie of van middenoorbeluchtingsbuisjes, is zeker onjuist en gevaarlijk. Beter kan men tevoren de gehoorgang afsluiten met oordoppen of - met vaseline - vetgemaakte watten (is niet hetzelfde als vette watten!). Indien in deze situatie een loopoor optreedt, moet, zoals bij de chronische otitis media, onderscheid worden gemaakt tussen een oorzaak van buitenaf (via de gehoorgang) en die van binnenuit (rhinopharynx).

De anti-Politzer-manoeuvre, waarbij oordruppels via het middenoor door de buis van Eustachius worden geblazen, kan het ronde venster beschadigen.

RADICALE HOLTE

Indien deze holte geheel met huid is bekleed, geldt (ongeveer) de situatie zoals die is beschreven bij de uitwendige gehoorgang. Vaak echter is de bekleding ter hoogte van het middenoor onvolledig en dan zijn de vensters niet beschermd tegen de inwerking van ototoxische stoffen.

CONCLUSIE

- Men dient op ototoxiciteit bedacht te zijn indien geneesmiddelen, in het oor ingebracht, in contact kunnen komen met het ronde of ovale venster.
- In vrijwel elk preparaat dat in het oor wordt toegepast, komen stoffen voor die bij onderzoek bij dieren lokaal ototoxisch zijn gebleken.
- De aanwezigheid van niet-waterige vehicula in een preparaat zou de diffusie door het ronde venstermembraan zeer wel kunnen verhogen.
- Men gebruike nooit oordruppels in gezonde middenoren, bijvoorbeeld in het geval van een traumatische trommelvliesperforatie of van een middenoorbeluchtingsbuisje dat een middenoorontsteking heeft doen verdwijnen.
- In het ontstoken middenoor gebruike men bij voorkeur een waterige oordruppel. Aangezien oordruppels vaak potentieel ototoxische stoffen bevatten, wordt geadviseerd de toepassing tot maximaal tien dagen te beperken. De anti-Politzer-manoeuvre kan het ronde venster beschadigen.
- Het verdient aanbeveling de ervaring met oordruppels in het middenoor tot één of twee preparaten te beperken om de opsporing van ototoxische bijwerkingen te vergemakkelijken. Melding van ototoxische bijwerkingen is dringend gewenst.

Tabel I		STOFFEN DIE BIJ ONDERZOEK BIJ DIEREN LOKAAL OTOTOXISCH ZIJN GEBLEKEN	
ANTIBIOTICA aminoglycosiden		(dihydro-)streptomycine neomycine gentamicine kanamycine framycetine	
polypeptiden		polymyxine B polymyxine E (colistine) gramicidine (bacitracine)	
chlooramfenicol, erytromycine, (oxy-)tetracycline			
DESINFECTANTIA		clioquinol chloorhexidine jodium (povidon-jood)	
LOKAALANAESTHETICA		lidocaïne benzocaïne procaïne cocaïne	
VEHICULA DETERGENTIA STABILISATOREN		benzalkoniumchloride benzethoniumchloride alcohol 70% v/v formaldehyde dimethylformamide propyleenglycol polyethyleenglycol glycerol fenolen	

Gebu® 10'84

Tabel II		STOFFEN DIE BIJ ONDERZOEK BIJ DIEREN (NOG) NIET LOKAAL OTOTOXISCH ZIJN GEBLEKEN	
ANTIBIOTICA		penicilline carbenicilline (bacitracine) nystatine amfotericine B chlooramfenicol (in lage concentratie)	
DESINFECTANTIA		(povidon-jood)	
CORTICOSTEROÏDEN			
VEHICULA		Ringer-oplossing fysiologische zoutoplossing fysiologische zoutoplossing pH 2,7 aqua destillata isopropylmyrastaat	

Gebu® 11'84

Tabel III BEHANDELING VAN MIDDENOORONTSTEKINGEN MET ANTIBIOTICA	
<p>A. Geïnficeerd vanuit de rhinopharynx</p> <p><i>Micro-organismen</i></p> <p>Diplococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes Haemophilus influenzae</p>	<p><i>antibiotica</i> (ORAAL)</p> <p>penicilline amoxicilline erythromycine co-trimoxazol</p>
<p>B. Geïnficeerd vanuit de gehoorgang</p> <p><i>Micro-organisme</i></p> <p>Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus</p> <p>Proteus mirabilis/vulgaris Overige Enterobacteriaceae</p>	<p><i>antibiotica</i> (LOKAAL)</p> <p>polymyxine B/E bacitracine, neomycine (chlooramfenicol, tetracycline) neomycine (chlooramfenicol) neomycine, polymyxine (chlooramfenicol, tetracycline)</p>

Gebu® 12'84

Literatuur

- Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Ménière's disease. Acta Otolaryngol 1957; 132 (Suppl): 1-42.
- Anniko M in: II World Congress/antiseptis. Animal studies suggest lack of ototoxicity of betadine solution, 171-172. HP Publishing Company, New York 1980.
- Bicknell PG. Sensorineural deafness following myringoplasty operations. J Laryngol Otol 1971; 85: 957-961.
- Kellerhals B. Hoerschaeden durch ototoxische Ohrtropfen. HNO 1978; 26: 49-52.
- Dumas G et al. Risque de surdité par instillations de gouttes auriculaires contenant des aminosides. Thérapie 1980; 35: 357-363.
- Goffinet M. A propos de la toxicité cliniquement présumable de certaines gouttes otiques. Acta Otorhinolaryngol Belg 1977; 31: 585-590.
- Martin H, Martin Ch. Ototoxicit  des gouttes auriculaires. J Fr Otorhinolaryngol 1980; 29: 19-37.
- Renou G et al. Surdité bilatérale due   la Framyc tine utilisée par voie locale. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1978; 95: 691-964.
- Walby AP et al. Cochlear pathology in chronic suppurative otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983; 92 (Suppl): 3-19.
- Paparella MM. Quiet labyrinthine complications from otitis media. J Laryngol Otol 1983; 97 (Suppl): 53-58.

Volledige literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does
(voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam

S. Filkweert, Nijkerk
H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Mierl, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Voorschoten
R.W. Zaandnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur