

Legemidler i praksis

Medikamentell behandling av tinnitus

Positive effekter av farmakoterapi ved tinnitus er i dominerende grad knyttet til demping av sekundære fenomener som depresjon og søvnvansker. Den varige nytteverdien av farmakoterapi kan være dårligere enn det kliniske forsøk synes å vise, fordi de fleste kliniske forsøk har benyttet relativt kort observasjonstid.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

> Se også side 3246

Hans H. Elverland

helverla@online.no
Øre-nese-halsavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Tinnitus kan defineres som sansing av lyd uten at det forligger en ytre lydstimulus. Det forekommer fra tid til annen hos alle mennesker. Tinnitus kan beskrives som en følelse av en susende, summende, ringende, pulserende eller klikkende lyd som lokaliseres til ett eller begge ører eller som oppfattes å være i hele hodet. Med subjektiv tinnitus forstår man en lydopplevelse som bare oppfattes av personen det gjelder. Objektiv tinnitus kan også høres av andre. Lyden dannes da i øret eller tilgrensende strukturer. Tinnitus er et normalt fenomen når det varer mindre enn fem minutter og sjeldnere enn én gang i uken. Tinnitus anses som mulig patologisk når lydinntrykket varer mer enn fem minutter, oftere enn én gang i uken og som regel når det foreligger samtidig nedsatt hørsel. Ved tinnitusanalyse forsøker man å karakterisere lyden som pasienten opplever ved å sammenlikne frekvens og hørestyrke med eksterne lydkilder. Analysen omfatter også en undersøkelse av residual inhibisjon. Residual inhibisjon foreligger når tinnitus er fraværende eller endret i karakter etter at øret har vært utsatt for en maskerende lyd i ett minutt.

Patogenese

Årsaken til subjektiv tinnitus kan finnes i hele hørselssystemet, fra for eksempel voksepropp i ytre øregang, via mellomøre og cochlea til hørselsnerven, de sentrale hørselsbaner og auditiv hjernebark. Patologisk øresus må gjøres til gjenstand for nødvendig undersøkelse hos øre-nese-hals-lege. Øresus hos tunghørte pasienter blir ofte lindret ved bruk av høreapparat, ved at forsterkning av lyd fra omgivelsene maskerer susen.

To teoretiske modeller har vært fremtredende for forståelsen av tinnitus oppstått i cochlea og sentrale hørselsbaner.

Den psykoakustiske modellen tar utgangspunkt i at det finnes en «tinnitusgenerator» i hørselssystemet, f.eks. i cochlea eller i de sentrale hørselsbaner (1). Signalene fra generatoren ledes videre i de sentrale hørselsbaner til auditiv hjernebark. I en slik forståelse har karakteristika som tinnitus' tonehøyde, hørestyrke og mulighet for maskering ved tilføring av lyd utenfra stått sentralt.

Den nevrofysiologiske modellen bygger på at lyd påvirker de ytre og indre hårceller i cochlea og deres nervefibrer på en ubalansert måte. Hørselsinntrykk bearbejdes deretter på en abnorm måte på veien fra hjerne-stammen til hjernebarken (1–3). Hørselssystemet har en høy grad av nevronal plastisitet som kan føre til forsterkning av akustiske signaler som deretter erkjennes som tinnitus. Studier av tinnituspasienter ved hjelp av positronemisjonstomografi har vist hvordan øresus fører til endret blodgjennomstrømning i deler av tinninglappen (4). Denne endringen i stoffskiftet er forskjellig fra det som skjer ved lydstimulering. Oppfatningen er at ikke-auditive deler av sentralnervesystemet deltar i persepsjonen av det sensoriske inntrykk av tinnitus. Emosjonelle fortolkninger av tinnitus i det limbiske system og reaksjoner i det autonome nervesystem er ansett å være viktig for den belastning som tinnitus fører til (1–3). Klinisk erfaring har vist hvordan et cerebrovaskulært insult utenfor de sentrale hørselsbaner kan få langvarig øresus til å opphøre (5). Det har vært postulert at den individuelle sjenanse av tinnitus oppstår ved at auditive signaler utløser en ond sirkel av nye impulser som oppleveres som en «auditiv smerte». Denne anses å være analog til nevrologiske smertetilstander hvor smerten oppstår i selve sentralnervesystemet (6).

Det er i liten grad samsvar mellom tinnitus' psykoakustiske kjennetegn, spesielt

hørestyrke, og pasientens opplevde forringelse av livskvalitet som går ut over daglige aktiviteter som arbeidsevne, konsentrasjon, sosiale aktiviteter og normal søvn. Uspesifikke reaksjoner som frykt, sinne, engstelse og frustrasjon kan bli dominerende. Hos deprimerte kan øresus som det ellers ikke ville blitt lagt vekt på, gis påtrengende oppmerksomhet ved at depresjon og tinnitus påvirker hverandre gjensidig (7).

Metodiske vansker ved farmakoterapi

Forståelsen av de komplekse mekanismer i sentralnervesystemet som ligger til grunn for patogenesen av tinnitus, indikerer at det vil være vanskelig å finne frem til farmaka som virker selektivt på øresus. Videre er vurdering av effekten av behandling av tinnitus vanskelig, fordi det er dårlig sammenheng mellom de psykoakustiske resultatene ved tinnitusanalyse og de endringer i livskvalitet som en pasient opplever. Den subjektive sjenansen som knytter seg til øresus og mulige effekter av behandling, må synliggjøres ved valide metoder som måler virkningen av øresus på den daglige funksjonsevne og endring i pasientens ubehag som følge av behandling (8). Lindring av øresus må være varig eller kunne vedlikeholdes på en enkel måte for at behandlingen skal kunne anses nyttig. Farmakoterapeutiske studier av øresus faller ofte utenom kravene til kontrollerte klinisk forsøk.

Placeboeffekten er betydelig ved behandling av tinnitus. I en gruppe med 92 pasienter med alvorlig tinnitus og en betydelig grad av depresjon hos mange av disse, med nortriptylin i behandlingsgruppen, fant man at 40 % hadde nytte av placebo (7). Tilsvarende høy andel som hadde effekt av placebo, ble funnet der lidokain var aktiv substans (9). Homøopatiske preparater og placebo har vist seg å være like effektive ved behandling av tinnitus (10).

! Hovedbudskap

- Tinnitus er oftest normalt og må ikke sykkeliggjøres i unødige grad
- Behandling må bygge på forståelse, forklaring og mestring
- Medisiner og placebo er ofte like effektive

Tabell 1 Eksempler på medikamenter som har vært benyttet til behandling av tinnitus

Medikamentgruppe	Virkestoff	Effekt på tinnitus	Kommentar
Anestetika	Lidokain	Signifikant bedring for hørestyrke og subjektivt ubehag	Gitt intrakutant. Placebokontrollert studie. Behandling ikke praktisk mulig pga. injeksjon og kort virkning (11)
Antidepressiver	Nortriptylin Selektive serotoninreopptakshemmere	Virkning på angst og depresjon Virkning på angst og depresjon	Placebokontrollert dobbeltblind studie (7) Retrospektiv studie (12)
Antiepileptika	Clonazepam Gabapentin	Bedret hos 32 % God	Retrospektiv studie (13) Kasuistikk (14)
Antikoagulantia	Enoksaparin	God	Åpen studie (15)
Anxiolytika	Alprazolam	God hos noen pasienter	Placebokontrollert dobbeltblind studie (16)
Kalsiumantagonister	Nimodipin	God	Åpen studie (17)
Muskelrelaxerende midler	Botulinumtoksin	På objektiv tinnitus, ved myoklonus	Injiseres i m. tensor veli palatini. To pasienter (18)
Prostaglandinanalogue	Misoprostol	Signifikant bedring for hørestyrke, men ikke for subjektivt ubehag	Placebokontrollert dobbeltblind studie. Best effekt hos pasienter med plutselig innsettende tinnitus (19)
Spasmolytika	Baklofen	Ikke forskjellig fra placebo	Placebokontrollert dobbeltblind studie. Beslektet med γ -aminosmørsyre som er en viktig transmitter i det auditive system (20)

Behandlingsresultater

Tabell 1 gir en oversikt over en del medikamenter som har vært benyttet til behandling av tinnitus (7, 11–20). Studiene som refereres, er av variabel kvalitet. Ingen av disse medikamentene har tinnitus som godkjent indikasjon. Deponering av kortikosteroider, lokalanestetika, gentamicin og antioksidanter gjennom trommehinnen til mellomøret har vært forsøkt i behandling av tinnitus (21). Slik behandling bygger på en antakelse om at tinnitus genereres i cochlea og at stoffer som deponeres i mellomøret, diffunderer via det runde og ovale vindu til det indre øre. Selv om det er publisert høye tall for effekt av behandlingen, ofte i små serier, har denne form for behandling ikke vunnet anerkjennelse. Hyperbar oksygenbehandling har i noen utstrekning vært benyttet ved øresus, spesielt når det forekommer sammen med plutselig hørselstap (22).

En rekke andre medikamenter, vitaminer, mineraler, naturmedisiner og sporstoffer har vært forsøkt (22). Studiene som ligger til grunn for effekten på tinnitus for denne type stoffer, er ofte mangelfulle og anekdotiske. Placeboeffekt er ofte ikke vurdert.

Ginkgo biloba er et godkjent naturlegemiddel som har vært brukt til behandling av øresus i en slik utstrekning at effekten ble utredet i en Cochrane-oversikt uten at noen effekt ble dokumentert.

Avslutning

Vellykket behandling av tinnitus er vanskelig å definere. Pasientene må omfattes med interesse og omsorg. Man må forsøke å forklare plagene på en avklarende måte. Symptomene må tas på alvor samtidig som man unngår å bidra til en negativ fremstilling og følelse av håpløshet. Depresjon, angst og mangel på søvn er hyppig knyttet til tinnitus

og kan behandles medikamentelt. Distraksjon, oppøving av mestringsteknikker og bruk av lydskilder med lav intensitet som ikke forstyrrer hørselen, kan lindre tinnitus. Gjenopptrening av hørselssystemet til å akseptere tinnitus som noe som opptrer naturlig, bygger på avbetinging av betingede reflekser knyttet til det limbiske autonome nervesystem, og kan ha god effekt (2). Målet er at tinnitus skal miste sin dominerende stilling i pasientens bevissthet. God farmakoterapi for tinnitus i seg selv synes ikke å være dokumentert ved denne litteraturgjennomgang, noe som er i samsvar med tidligere oversiktsartikler (23, 24). Medikamentell behandling kan forsøkes på individuell basis. Det er ingen grunn til å forsøke stadig nye og alternative behandlingsmåter dersom veloverveid og gjennomført behandling ikke har ført frem.

Manuskriptet ble godkjent 24.8. 2005.

Litteratur

- Jastreboff PJ, Hazell JWP, Graham RL. Neurophysiological model of tinnitus: Dependence of the minimal masking level on treatment outcome. *Hear Res* 1994; 80: 216–32.
- Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus retraining therapy for patients with tinnitus and decreased sound tolerance. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 321–36.
- Møller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 249–66.
- Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF et al. Neuroanatomy of tinnitus. *Scand Audiol* 1999; 28 (suppl 51): 47–52.
- Lowry LD, Eisenman LM, Saunders JC. An absence of tinnitus. *Otol Neurotol* 2004; 25: 474–8.
- Tonndorf J. The analogy between tinnitus and pain: A suggestion for a physiological basis of chronic tinnitus. *Hear Res* 1987; 28: 271–5.
- Dobie RA. Depression and tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 383–8.
- Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 143–8.

- Duckert LG, Rees TS. Placebo effect in tinnitus management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 92: 697–9.
- Simpson JJ, Donaldson I, Davies WE. Use of homeopathy in the treatment of tinnitus. *Br J Audiol* 1998; 32: 227–33.
- Savastano M. Lidocaine intradermal injection – a new approach in tinnitus therapy. *Adv Ther* 2004; 21: 13–20.
- Folmer RL, Shi Y-B. SSRI use by tinnitus patients: interactions between depression and tinnitus severity. *Ear Nose Throat J* 2004; 83: 107–17.
- Ganancia MM, Caovilla HH, Ganancia FF et al. Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. *Int Tinnitus J* 2002; 8: 50–3.
- Zapp JJ. Gabapentin for the treatment of tinnitus: a case report. *Ear Nose Throat J* 2001; 80: 114–6.
- Mora R, Salami A, Barbieri M et al. The use of sodium enoxaparin in the treatment of tinnitus. *Int Tinnitus J* 2003; 9: 109–11.
- Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 842–5.
- Davies E, Knox E, Donaldson I. The usefulness of nimodipine, an L-calcium channel antagonist, in the treatment of tinnitus. *Br J Audiol* 1994; 28: 125–9.
- Bryce GE, Morrison MD. Botulinum toxin treatment of essential palatal myoclonus tinnitus. *J Otolaryngol* 1998; 27: 213–6.
- Yilmaz I, Akkuzu B, Cakmak O et al. Misoprostol in the treatment of tinnitus: a double blind study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 604–10.
- Westerberg BD, Roberson JB jr, Stach BA. A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1996; 17: 896–903.
- Hoffer ME, Wester D, Kopke RD et al. Transtympanic management of tinnitus. *Otolaryngol Clin N Am* 2003; 36: 353–8.
- Seidman MD, Babu S. Alternative medications and other treatments for tinnitus: facts from fiction. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 359–81.
- Murai K, Tyler RS, Harker LA et al. Review of pharmacologic treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1992; 13: 454–64.
- Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 1999; 109: 1202–11.