

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

- in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-18.
7. Askling J, Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:334-9.
 8. Geborek P, Bladström A, Turesson C et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
 9. Askling J, Forel CM, Brandt L et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-1426.
 10. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME et al. Tumor necrosis factor α antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757-64.
 11. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
 12. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51.
 13. Askling J, Forel CM, Bäcklund E et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
 14. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2005;32:2130-5.
 15. DANBIO. www.danbio-online.dk
 16. Hetland ML, Lindegaard HM, Hansen A et al. Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy? Results from the nationwide Danish DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1023-6.
 17. Hetland ML, Unkerskov J, Ravn T et al. Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twenty-fold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO). *Scand J Rheumatol* 2005;34:40-4.
 18. Mellemkjær L, Linet MS, Gridley G et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *EUR J Cancer* 1996;32A:1753-7.
 19. Bäcklund E, Iliadou A, Askling J et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.

Resultater efter primær stapedotomi ved otosklerose

Læge Jens Højberg Wanscher, overlæge Aksel M. Grøntved & overlæge Christian E. Faber

Odense Universitetshospital, Øre-næse-halskirurgisk Afdeling F

Resume

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at opgøre resultaterne efter primær operation for otosklerose.

Materiale og metoder: I opgørelsen blev anvendt database- og journalmateriale. I perioden 1996-2005 blev 154 ører (138 patienter) primært opereret for otosklerose på Odense Universitetshospital. Operationsmetoden fulgte velkendte principper (*small-fenster-stapedotomi*). Fem erfarne ørekirurger udførte operationerne. Med hensyn til otosklerosekirurgi var alle ørekirurgerne dog under oplæring i perioden.

Resultater: Ved postoperativ audiometri blev der fundet signifikant forbedring af hørelsen ved såvel luftledning (*pure tone average* (PTA)) fra 52,8 dB til 31,4 dB, benledning (PTA) fra 25,2 dB til 23,1 dB, air-bone gap fra 27,6 dB til 8,3 dB og *speech reception threshold* fra 44,8 dB til 22,5 dB. En patient fik svært sensorineuralt høretab (0,6%), mens andre komplikationer forekom hos 7,2% af patienterne. Efter 13 operationer (8,4%) opstod der behov for reoperation.

Konklusion: Patienterne, som blev primært opereret for otosklerose med stapedotomi, fik signifikant forbedring af hørelsen. Resultaterne stemmer godt overens med såvel større udenlandske undersøgelser som med tidligere danske opgørelser. Erfarne ørekirurger kan udføre stapedotomi med godt resultat, selv om de i udgangspunktet har manglende rutine med indgrebet.

Otosklerose er en langsomt progredierende degenerativ spongøs knoglesygdom, som rammer temporalbenet og især den benede labyrinth og dermed cochlea [1]. Den har prædilektionssted i det ovale vindues niche, hvor de degenerative knogleforandringer kan komme frem til overfladen og vise sig som nydannet knogle. Dette kan forårsage nedsat bevægelighed af stapes og dermed nedsat konduktiv hørelse (luftledning). Efterhånden som sygdommen progredierer, ses i en del tilfælde påvirkning af det indre øre i større eller mindre grad med tab af sensorineural hørelse til følge. Ud over nedsat hørelse kan der ses vekslende grader af tinnitus og svimmelhed. Den typiske debutalder er 15-30 år, men der går ofte 10-15 år, før patienten føler behov for behandling af hørenedsættelsen [2]. Sygdommen ses hyppigst hos kvinder (1:1,4) [2] med tendens til forværring under graviditet. Incidensen af otosklerose med klinisk manifestation er omkring 0,5%. Histologisk otosklerose forekommer (klinisk eller subklinisk) hos 2,5% [3] af etniske kaukasider. Såvel arvelige som miljømæssige faktorer regnes for at spille en rolle for sygdommens udbrud. Der er indtil nu påvist syv loci på det humane genom, der menes at have betydning for udviklingen af sygdommen. Det angives, at op mod 50% af patienterne har en familær disposition. Arvegangen er formentligt autosomal dominant med vekslende penetrans [4]. Mange kofaktorer har været foreslået, såsom ændret østrogenfølsomhed [5], autoimmun sygdom [6], kronisk mæslingevirusinfektion lokalt i øret [7] og manglende kontrol af knogleomsætningen i det indre øre [8]. Baggrunden for sygdommens opståen synes således at være multifaktoriel;

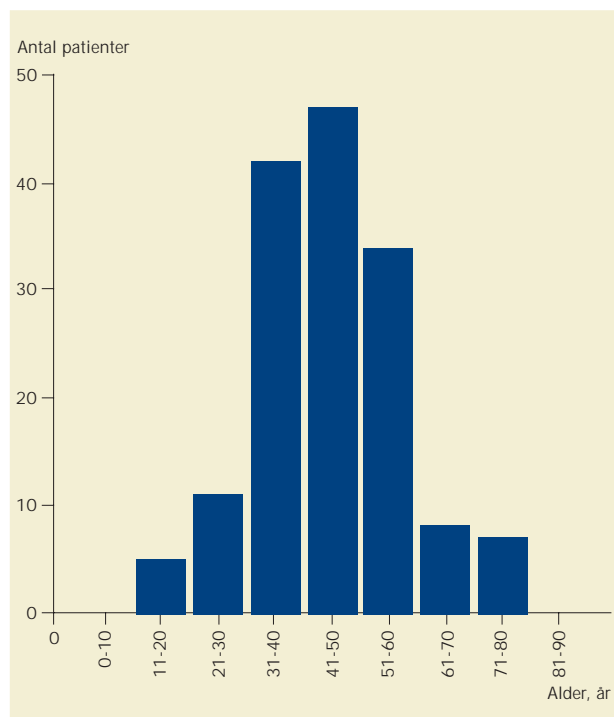
VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

ætiologien er fortsat uafklaret. Kirurgisk behandling af hørenedsættelse ved otosklerose blev udført i Østrig allerede i slutningen af 1800-tallet. I Danmark blev de første otoskleroseoperationer rapporteret i midten af 1940'erne, men først i de seneste 30 år har kirurgi med *small-fenster*-teknik været anvendt som standardmetode af den otoskleroseforårsagede konduktive hørenedsættelse [9]. Tone- og taleaudiometri foretages altid før og efter operationen, idet disse standardhøreprøver er velegnede til evaluering af resultatet af denne type mellemørekirurgi. Formålet med denne opgørelse er at beskrive resultaterne efter primær operation for otosklerose.

Materiale og metoder

I perioden 1996-2005 udførtes 154 konsekutive primære operationer for otosklerose på 138 patienter, hvoraf 61% var kvinder og 39% mænd. Gennemsnitsalderen på operationstidspunktet var 45 år (11-77 år, se **Figur 1**). Tre patienter var under 18 år på operationstidspunktet, hvoraf to blev bilateralt opereret. Således repræsenterede børn fem af opgørelsens øreoperationer. Patienterne blev som regel opereret ambulant. I alt 119 operationer var i lokal anæstesi og 35 i generel anæstesi, idet generel anæstesi især blev foretrukket i kirurgerens oplæringsfase, eller hvis patienten ønskede det. Det audiometriske krav til opfyldt operationsindikation var et *air bone gap* på mindst 20 decibel.

Operationerne blev foretaget af fem i øvrigt erfarne ørekirurger (ørekirurgerne var alle vant til selvstændigt at udføre andre specialiserede øreoperationer, såsom kolesteatomki-



Figur 1. Alder på tidspunktet for operationen.

rurgi), som alle var under oplæring med henblik på at udføre stapedotomi og derfor initialt var uden erfaring med indgrebet. En ørekirurg udførte 76% af operationerne. Data fra operationerne blev løbende registreret i en database, der sammen med journaldata danner basis for denne opgørelse.

Undersøgelsen inkluderede alle konsekutive patienter, der blev primært opereret for otosklerose. Operationsmetoden fulgte velkendte principper (*small-fenster*-stapedotomi) med adgang via ydre øregang og åbning til mellemøret, hvor det ovale vindue blev eksponeret. For bekræftelse af diagnosen blev bevægeligheden af stapes ved operationens indledning testet. Når diagnosen var sikret ved en fikseret stapes, blev der dannet et hul i fodpladen (stapedotomi). Der anvendtes elbor i første del af perioden (63 operationer) og CO₂-laser i sidste del af perioden (91 operationer). Leddet mellem incus og stapes blev separeret og stapes' suprastruktur fjernet. En passende platin-teflon-protese (som regel piston 0,4 mm diameter) blev herefter indsat i hullet i stapes fodpladen og platinbøjlen krympet omkring *crus longum incudis* (se **Figur 2**). Patienterne fik tilbudt kliniske kontroller med høreprøver efter seks måneder samt efter individuel vurdering i henhold til afdelingens instruks.

Analyse

De høremæssige resultater beskrives med udgangspunkt i standardiserede regler foreslået af *American Academy of Otolaryngology* [10]. Dog erstattede vi 3 kHz med 4 kHz, fordi vi i overensstemmelse med dansk tradition ikke målte 3 kHz i perioden. Vi beregnede toneaudiometrisk gennemsnit og standardafvigelse for henholdsvis *pure tone average* (PTA) for benledning i frekvenserne 0,5, 1, 2 og 4 kHz præ- og postoperativt samt *air bone gap* både præ- og postoperativt. *Air bone gap* er forskellen mellem PTA for henholdsvis ben- og luftledning og er den del af høretabet, som er tilgængelig for kirurgisk behandling (mellemørekirurgi).

Derudover blev *speech reception threshold* (SRT) og PTA for luftledning både præ- og postoperativt opgjort. SRT er den laveste høretærskel, hvorved patienten kan forstå halvdelen af en række velkendte talord.

Til brug for statistisk analyse af de høremæssige resultater blev der benyttet den for hver patient senest gennemførte høreprøve. Til statistisk beregning blev programmet SPSS (version 11.5) benyttet. Materialet (alder, tid fra operation til seneste høreprøve, ben- og luftledning, SRT og *air bone gap*) blev ved hjælp af Q-Q-plot vurderet som normalfordelt. Der blev benyttet parret T-test til sammenligning af gennemsnitlige præ- og postoperative audiogramværdier. $p < 0,05$ blev anvendt som niveau for afvisning af nullhypotesen (at stapedotomi ingen effekt havde på otosklerosepatienters hørelse).

Resultater

PTA for luftledning var gennemsnitligt præoperativt 52,8 dB og postoperativt 31,4 dB. Der observeredes således en stati-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

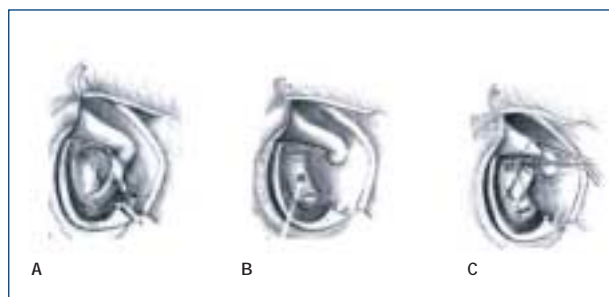
stisk signifikant forbedring af tonehørelsen på 21,4 dB. PTA for benledningen var præoperativt 25,2 dB og postoperativt 23,1 dB, hvilket udgør en statistisk signifikant forbedring på 2,1 dB. *Air bone gap* blev reduceret statistisk signifikant fra 27,6 dB til 8,3 dB, hvilket er en forbedring på 19,3 dB. Talehørelsen udtrykt ved SRT blev ligeledes forbedret statistisk signifikant med 22,3 dB (fra 44,8 dB præoperativt til 22,5 dB postoperativt) (se **Tabel 1**).

Air bone gap var postoperativt mindre end eller lig med 10 dB for 68% af patienterne, mellem 10 og 20 dB for 20% og større end 20 dB for 12%. Der blev registreret tolv (7,8%) tilfælde af komplikationer til operationerne, herunder en patient der fik et svært sensorineuralt høretab grænsende til døvhed på det opererede øre (0,6%). Fem fik vedvarende forværring af tidligere kendt tinnitus (3,3%), og seks fik vedvarende forværring af tidligere kendt svimmelhed (3,9%). I 13 tilfælde (8,4%) opstod der senere behov for reoperation på øret. I de fleste tilfælde på grund af tidlig dislokation af den indopererede platin-teflon-protese trods primært godt høremæssigt resultat. Den seneste høreprøve fandt sted gennemsnitligt ni måneder postoperativt (spændvidde 0,4-35,1 måneder, standardafvigelse (SA) 5,6 måneder). Ved 17% af operationerne var den seneste høreprøve foretaget under seks måneder postoperativt, ved 62% 6-12 måneder postoperativt og ved de resterende 21% over 12 måneder postoperativt. Den postoperative observationstid varierede, bl.a. fordi nogle patienter ikke mødte op til aftalt kontrol, var indstillet til reoperation eller var bortrejst m.m.

Diskussion

Vincent et al [11] fremlagde et stort materiale med 2.527 patienter, der var opereret for otosklerose i perioden 1991-2004 af den samme ørekirurg. Operationsmetoden svarede til vores, dog brugte *Vincent* argonlaser, mens vi anvendte CO₂-laser eller bor. *Vincent et al* fandt en signifikant forbedring af det gennemsnitlige PTA for luftledning på 24,2 dB, mens vores forbedring var på 21,4 dB. I modsætning til vores materiale fandt *Vincent et al* ingen signifikant bedring af PTA for benledningen efter operationen.

I *Vincent et als* studie forekom postoperativ døvhed hos 0,5% af patienterne, hvilket er sammenligneligt med vore resultater (0,6%). Patienter, der havde et *air bone gap* > 10 dB



Figur 2. Stapedotomi ved otosklerose. Stigbøjles suprastruktur fjernes ved hjælp af laser (A). Med laser skydes et 0,5-mm-hul i fodpladen (B). Der isættes en platin-teflon-protese til erstatning af stigbøjlen (C). Tegningerne er venligst lånt fra Tos M. Surgical solutions for conductive hearing loss. New York: Thieme, 2000:142-4. Tegningerne er benyttet med tilladelse.

postoperativt, svært sensorineuralt høretab, dislokation af protesen eller perilymfatisk fistel (hvilket ikke er observeret i dette studie) blev i det franske studie karakteriseret som *failures*. I denne gruppe var der 166 patienter (6,6%), hvoraf 56 blev reopereret (2,2%). I vores studie blev 8,4% reopereret. *Aarnisalo et al* [12] fra Finland offentliggjorde i 2003 resultaterne af 64 stapedotomier udført med bor. Seks måneder postoperativt fandt de en signifikant reduktion i PTA for luftledning fra 52,5 dB til 28,7 dB (i vort studie fra 52,8 dB til 31,4 dB) og en ikkesignifikant ($p = 0,06$) ændring i PTA for benledning fra 24,3 dB til 21,2 dB (i vort studie fra 25,2 dB til 23,1 dB). Patienternes *air bone gap* blev reduceret signifikant fra 28,1 dB til 7,6 dB (i vores studie fra 27,6 dB til 8,3 dB). Disse høremæssige resultater svarer til vores. I det finske studie behøvede 10% af patienterne reoperation.

I 2000 offentliggjorde *Christensen et al* [13] et dansk studie med 85 patienter, der var opereret primært for otosklerose med stapedotomi udelukkende med brug af argonlaser. To ørekirurger udførte operationerne, hvoraf den ene udførte 88% af operationerne. De høremæssige resultater tenderede til at være bedre end vores. Kun en patient (1%) i deres materiale måtte reopereres. I et andet dansk studie fra 1989 præsenterede *Bonding* [14] resultaterne af 75 primære otoskleroseoperationer (stapedektomier), der var udført af den samme erfarne ørekirurg. Der fandtes reduktion af *air bone gap* til under 10 dB hos 87% og under 20 dB hos 96% af patienterne. SRT blev reduceret med gennemsnitligt 29 dB. Seks patienter (8%)

Tabel 1. Høremæssige resultater efter stapedotomi.

	Præoperativt (n = 154)		Postoperativt (n = 154)	
	Gennemsnit	SA	Gennemsnit	SA
PTA, luftledning (dB)	52,8	16,1	31,4*	16,5
PTA, benledning (dB)	25,2	12,2	23,1*	13,5
<i>Air bone gap</i> (dB)	27,6	9,1	8,3*	8,7
SRT (dB)	44,8	14,8	22,5*	13,2

*) Signifikant forbedring: $p < 0,05$, parret t-test.

SA = standardafvigelse; PTA = *pure tone average*, gennemsnit af toneaudiometri i frekvenserne 0,5, 1,2, og 4 kHz; *air bone gap* = differencen mellem luft- og benledning; SRT = *speech reception threshold*, den laveste høretærskel, hvorved patienten kan høre halvdelen af en række velkendte talord.

fik foretaget reoperation. Også her synes de høremæssige resultater at være bedre.

Køns- og aldersfordelingen ligger i samme niveau som tilsvarende danske og internationale opgørelser [11, 13-15].

I de standarder, der er beskrevet af *American Academy of Otolaryngology*, anbefales, at man gennemfører den seneste høreprøve tidligst et år efter operationen, idet høreforbedringen først på dette tidspunkt kan regnes for rimelig stabil.

Antonelli et al [16] kunne hos patienter, der var opereret med stapedotomi, påvise, at hørelsen for både ben- og luftledning de første uger til måneder postoperativt var dårligere end hørelsen målt ved audiometri mere end et år postoperativt. *Brabe Pedersen et al* [15] konkluderede, at de audiometriske resultater hos 100 patienter var bedre to år postoperativt end tre måneder postoperativt. I det formentlige studie af *Vincent et al* [11] blev der heller ikke fundet signifikant progression af høretabet over tid hverken ved ben- eller luftledning (med undtagelse af 4 kHz).

I vores studie ses en ganske stor spændvidde (0,4-36 måneder) i den postoperative observationstid med et gennemsnit på ni måneder, hvilket gør sammenligning af resultaterne lidt vanskelig. Hos en del patienter var der kun 3-4 måneders observationstid, hvilket påvirkede resultaterne i negativ retning. Vores materiale var opgjort retrospektivt, og sammenholdt med den korte observationstid er materialet derfor ikke egnet til beskrivelse af langtidsresultater.

Set i lyset af at ørekirurgerne som udgangspunkt ikke havde stor rutine med at udføre stapedotomi, finder vi komplikationsraten acceptabel (7,8%). Specielt at den alvorligste komplikation, nemlig et praktisk taget døvt øre, kun indtraf i et enkelt tilfælde. Der beskrives i forskellige studier en indlæringskurve for otosklerosekirurgi, der først aflades efter 70-80 operationer [17]. Det relativt høje antal reoperationer (8,4%) kan meget vel tænkes at have sin baggrund i, at alle kirurger var under oplæring i observationsperioden. I tidligere danske opgørelser [13-15] af resultater efter otosklerosekirurgi har der været tradition for at beregne den vigtige resultatparameter – *air bone gap* – på baggrund af den præoperative benledning, mens vi – i overensstemmelse med amerikansk standard – har anvendt den postoperative benledning.

Da den præoperative benledning næsten altid er dårligere end den postoperative, vil man alt andet lige få »bedre« resultater ved anvendelse af den præoperative benledning. Synspunktet deles af *Berliner et al* [18], der i et studie med 240 patienter viste, at bruger man præoperativ benledning til beregning af *air bone gap*, resulterer det i 5 dB mindre *air bone gap*. De fandt, at den største forskel i succesrate var baseret på definition af succeskriterier. Den tilsyneladende forbedring af den sensorineurale hørelse skyldes det velkendte Carhartfænomen, som tilskrives forbedrede hydrodynamiske forhold i cochlea pga. stapedotomien [19]. Den præoperative benledning udtrykker således ikke patientens høre(forbedrings)mæssige potentiale og bør derfor ikke anvendes ved resultatopgørelser.

Vores resultater kan således ikke direkte sammenlignes med de tidligere danske.

Det konkluderes, at patienter der blev primært opereret for otosklerose med stapedotomi opnåede en statistisk signifikant forbedring af hørelsen. De høremæssige resultater i dette studie var sammenlignelige med resultater fra andre tilsvarende undersøgelser. Erfarne ørekirurger kan udføre stapedotomi med godt resultat på trods af manglende rutine med indgrebet i udgangspunktet. Ved høremæssig resultatopgørelse efter stapedotomi bør man anvende postoperativ benledning ved beregning af den vigtige resultatparameter *air bone gap*. Denne opgørelse kunne ikke efterleve anbefalingerne fra *American Academy of Otolaryngology* om, at de seneste audiometrier alle bør være foretaget mindst 12 måneder postoperativt. Hvis anbefalingerne kunne have været fulgt, ville de høremæssige resultater formentligt have været bedre i vores opgørelse.

Korrespondance: *Jens Højberg Wanscher*, Øre-næse-halskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: jens.wanscher@ouh.regionsyddanmark.dk

Antaget: 31. august 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Frisch T, Sorensen MS, Overgaard S et al. Predilection of otosclerotic foci related to the bone turnover in the otic capsule. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:111-3.
2. Niedermeyer HP, Hausler R, Schwub D et al. Evidence of increased average age of patients with otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol* 2007;65:17-24.
3. Declau F, Van SM, Timmermans JP et al. Prevalence of otosclerosis in an unselected series of temporal bones. *Otol Neurotol* 2001;22:596-602.
4. Thys M, Van Den BK, Iliadou V et al. A seventh locus for otosclerosis. OTSC7, maps to chromosome 6q13-16.1. *Eur J Hum Genet* 2007;15:362-8.
5. Arnold W, Niedermeyer HP, Altermatt HJ et al. Pathogenesis of otosclerosis. »State of the art«. *HNO* 1996;44:121-9.
6. Niedermeyer HP, Becker ET, Arnold W. Expression of collagens in the otosclerotic bone. *Adv Otorhinolaryngol* 2007;65:45-9.
7. Niedermeyer HP, Gantumur T, Neubert WJ et al. Measles virus and otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol* 2007;65:86-92.
8. Sorensen MS, Frisch T, Bretlau P. Dynamic bone studies of the labyrinthine capsule in relation to otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol* 2007;65:53-8.
9. Pedersen CB. Øreoperationer, før og nu. Udvalgte emner fra otologiens historie m.m. 1. Viborg: Special-Trykkeriet Viborg, 2007;145-81.
10. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of results of treatment of conductive hearing loss. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:186-7.
11. Vincent R, Sperling NM, Oates J et al. Surgical findings and long-term hearing results in 3,050 stapedotomies for primary otosclerosis: A prospective study with the otology-neurotology database. *Otol Neurotol* 2006;27:S25-S47.
12. Aarnisalo AA, Vasama JP, Hopsu E et al. Long-term hearing results after stapes surgery: a 20-year followup. *Otol Neurotol* 2003;24:567-71.
13. Christensen CS, Nielsen HU, Bretlau P. Kirurgisk behandling af otosklerose med argonlaser. *Ugeskr Læger* 2000;162:5342-6.
14. Bonding P. Kirurgisk behandling af otosklerose: effekt og risici. *Ugeskr Læger* 1989;1516:381-4.
15. Pedersen CB. Kirurgisk behandling af otosklerose. Behandlingsresultater ved anvendelse af Fisch-protese hos 100 konsekutive patienter med otosklerose. *Ugeskr Læger* 1985;147:4100-3.
16. Antonelli PJ, Gianoli GJ, Lundy LB et al. Early post-laser stapedotomy hearing thresholds. *Am J Otol* 1998;19:443-6.
17. Yung MW, Oates J. The learning curve in stapes surgery and its implication for training. *Adv Otorhinolaryngol* 2007;65:361-9.
18. Berliner KI, Doyle KJ, Goldenberg RA. Reporting operative hearing results in stapes surgery: does choice of outcome measure make a difference? *Am J Otol* 1996;17:521-8.
19. Loppinen H, Laitakari K. Carhart notch effect in otosclerotic ears measured by electric bone-conduction audiometry. *Scand Audiol Suppl* 2001;52:160-2.