

**HYPERBAR OXYGEN
I DEN AKUTTE BEHANDLING AF
PLUDSELIGT OPSTÅET IDIOPATISK SENSORINEURALT
HØRETAB**

**ET RANDOMISERET, PROSPEKTIVT STUDIE
AF HYPERBAR OXYGENBEHANDLING
EFTER MANGLENDE EFFEKT AF FORUDGÅENDE
MEDICINSK BEHANDLING**

EN FORSØGS PROTOKOL UDARBEJDET AF
ARBEJDSGRUPPE 1

I

EU'S COST B14 PROGRAMMET
”HYPERBAR OXYGEN BEHANDLING



1. Baggrund
2. Mål
3. Forsøgspersoner
4. Indtag af patienter
5. Randomisering
6. Intervention
7. Blinding
8. Vurdering
9. Data analyse
10. Overvågning og sikkerhed
11. Etik
12. Undersøgelsesperiode
13. Referencer

1. Baggrund

Pludseligt sensorineuralt høretab (pludselig døvhed) har en incidens på 5 til 20 pr. 100.000 personer pr. år. Tilstanden kan forekomme i enhver alder, men synes at ramme flest midaldrende^{1 2 3}. Tinnitus og en fornemmelse af øget tryk i øret forekommer ofte. Svimmelhed er et mindre hyppigt fænomen⁴.

Kun i ca. 20% af tilfældene kan der findes en udløsende faktor. Denne kan være en virus infektion, f.eks. fåresyge, traume, mb.Meniere, akustikusneurinom, ototoksiske medikamina eller dissemineret sklerose. I de øvrige 80% af tilfældene findes ingen klar årsag. Man kan opregne 4 teoretiske ætiologier til tilstanden:

- Vaskulær: eftersom arteria labyrinthi en terminal arterie. Enhver trombose eller embolus i denne arterie vil føre til svær døvhed med en dårlig prognose. I tilfælde af en hovedsagelig reologisk forandring kan ophobning af røde blodlegemer og en nedsat blodgennemstrømning medføre reduktion af oxygenpartialtrykket i det indre øre (Corti's organ)⁵. Denne reduktion vil medføre at de sensoriske celler ophører med at fungere. Celledød vil ikke forekomme med mindre oxygentrykket når under en kritisk grænse^{6 7 8}.
- Viral: mange virale infektioner kan føre til sensorineuralt høretab. Serologiske studier er vanskelige at opnå på et systematisk grundlag, de er dyre og der er ringe chance for positive fund. Hertil kommer, at visse virale infektioner, f.eks. fåresyge, kan føre til en altid irreversibel høreskade. Nogle tilfælde af pludselig døvhed er ledsaget af tegn på viral infektion, men en klar viral årsag kan kun sjældent bevises^{9 10 11}.
- Ruptur af foramen rotundum: i nogle tilfælde kan det kliniske forløb og sygehistorie give argumenter for, at der er ruptur af foramen rotundum (traume mod det indre øre, vægtløftning, forøgelse af det intrakranielle tryk)^{12 13}.
- Autoimmun sygdom: nogle forfattere foreslår at autoimmun sygdom er en årsag til pludselig døvhed. De fleste kendte autoimmune sygdomme, som fører til hørenedsættelse har et langsomt progressivt forløb⁴.

I litteraturen er det vel dokumenteret, at uanset årsagen til skaden reagerer stria vascularis og cellerne i det Corti'ske organ på ens måde¹⁴.

I cochlea er de histologiske forandringer ødem og strukturel skade på dendritterne¹⁵, forandringer af mitochondrierne og af cellestrukturen, adskillelse af hårcellerne fra membrana tectoria¹⁶, ødem af endoteliet, samt ødematøs tillukning af de funktionelle endearterier med følgende aflukning af mikrocirkulationen. Herved opstår en funktionsnedsættelse som følge af strukturel skade eller vaskulære reaktioner. Dette er årsagen til, at det er foreslået, at et forøget oxygentilbud – hyperbar oxygenbehandling (HBO-behandling) og en derved understøttet helingsproces kan være løsningen for dysfunktioner af det indre øre.^{13 14 17 18}

Spontan og fuldstændig helbredelse (dvs. tilbagekomst af hørelse indenfor 20dB af tidligere status på det pågældende øre forekommer i ca. 50% af alle patienter^{12 19 20 21 22}. De fleste helbredelser forekommer inden for de første 4 uger. Der er ikke fundet pålidelige tidlige prædiktorer for senresultatet. Derfor er det væsentligt, at der iværksættes en maksimal behandling for alle patienter.

Følgende faktorer har været nævnt som indikatorer for et dårligt udkomme¹:

- Vertigo
- Profund døvhed (for alle frekvenser)
- Behandlingsstart senere end 10-14 dage

- Forøget blod-viskositet²³
- Hypertension

Der synes at være generel enighed blandt klinikere om, at jo før der iværksættes en behandling jo bedre bliver prognosen. Dette kan skyldes den større forekomst af spontan helbredelse i det tidlige stadie, hvor der eventuelt også kan være bedre resultat af behandlingen. Disse spørgsmål er endnu ikke besvarede. Det synes muligt at forudsige resultatet 7 dage efter påbegyndelsen af en behandling²⁴.

Der er formentlig kun få tilstande, hvor så mange forskellige behandlinger er blevet foreslået. Der er i dag mange forskellige behandlinger, nogle mere invasive end andre^{25 26 27 28}. Disse behandlings effekt er meget vanskelige at vurdere. Imidlertid ser det ud til, at adskillige af de forskellige medicinske behandlinger har samme sandsynlighed for at virke som det ses ved det spontane forløb. Dette understøttes af forskellige dobbeltblindede prospektive undersøgelser, hvor NaCl-infusion har haft samme effekt som den givne medikation^{19 29}.

En signifikant fordel over for placebo-behandling er fundet i et studie, hvor der er givet højdosis corticosteroid²¹. Tilsvarende er der fundet effekt med en hæmodilutionsbehandling af patienter med en forhøjet hæmatokritværdi (mere end 44%)³⁰. Andre forfattere har ikke kunnet genfinde tilsvarende resultater og disse terapier er ikke blevet accepteret som gældende standardbehandling. Samlet viser litteraturen, at der ikke findes nogen generelt accepteret farmakologisk behandling.



Effekten af HBO-behandling for pludseligt opstået døvhed er ikke endeligt fastlagt.

Eksperimentelle data har vist, at en forøgelse af oxygen partialtrykket i det indre øre forøger funktionen af et øre med nedsat funktion³¹.

Retrospektivt har Lamm et al. (1998)²⁵ i en stor meta-analyse fundet en positiv effekt af HBO i ca. 50% af tilfældene, efter at der uden held er forsøgt en farmakologisk behandling. Det fremgår af studiet, at der var store variationer i art og varighed af de forskellige farmakologiske behandlinger, som var givet før HBO-behandling. Dette er selvkært en betydende svaghed ved studiet. Et fransk studie³² sammenlignede HBO+vasodilatation+corticosteroid med vasodilatator+corticosteroid og hæmodilution. Skønt HBO-gruppen opnåede de bedste resultater, var resultaterne ikke signifikante. Et studie fra 2003 af Racic³⁵ et al. sammenligner 51 patienter, som får HBO ved 2,8 bar med 64 patienter, som behandles med pentoxifyllin. Man fandt en forbedring på 46dB efter trykkammerbehandling i 1½ uge 2 gange daglig. I pentoxifyllin var høreforbedringen 21 dB efter 1½ uges intravenøse behandling. I HBO-gruppen blev høretabet begænset til 0 – 26dB i 47%, medens dette kun var tilfældet hos 13% i pentoxifyllin-gruppen.

Der har været nogle få **prospektive studier**. De fleste af disse studier har indeholdt en behandling, som startede meget tidligt i forløbet af indtræden af døvheden. Derved er naturligvis inkluderet et stort antal patienter, som under alle omstændigheder må formodes at blive bedret spontant uanset terapi. Pilgramm et al.³³ sammenlignede 37 patienter, som blev behandlet med hæmodilution +/-

HBO. De fandt et bedre resultat i HBO-gruppen, men heller ikke her var resultatet signifikant. Flunkert et al.(2000)³⁴ sammenlignede hæmodilution og HBO som første behandling i tidlige stadier af tilstanden i et kontrolleret studie. Deres resultat var helt svarende til de tidligere studier. Mange andre prospektive studier er kun præsenteret som meddelelser ved HBO-møder, men aldrig publiceret i peer-reviewede tidsskrifter.

Samlet synes der at være behov for et stort prospektivt studie for at fastlægge HBO's eventuelle rolle i den fremtidige behandling af pludselig døvhed.

2. Mål

Der ønskes konstateret om HBO har effekt i behandlingen af tilfælde af pludselig døvhed, hvor medicinsk behandling ikke har vist sig effektiv. Metoden er et prospektivt, randomiseret, enkelt-blindet kontrolleret studie. Studiet forløber som et EU-studie inden for COST programmet, multinationalt med ensartet forsøgsprotokol i alle deltagende lande tilsluttet programmet. D.v.s at 21 lande har mulighed for at deltage.

Primært endpoint

- ændringer i hørefunktionen, udtrykt ved tone- og tale-audiometri.

Sekundære endpoints:

- ændringer i eventuel tinnitus, tonehøjde og intensitet
- ændringer i fornemmelse af pressen i øreregionen
- fastlæggelse af sikkerheden ved HBO-behandling, forekomst af bivirkninger og komplikationer.

3. Forsøgspersoner

Inklusionskriterier:

- Pludseligt indsættende (= overgang fra sædvanlig hørelse til høretab inden for højst 3 dage) unilateralt sensorineuralt høretab, med eller uden tinnitus
- Tab af mindst 30 dB i mindst 3 frekvenser sammenlignet med det kontralaterale øre
- Gennemsnitligt høretab på mindst 80 dB (udmålt ved summen af frekvenserne (250 + 500 + 1000 + 2000 + 4000 + 6000 + 8000 Hz divideret med 7)
- Intet signifikant høretab på det kontralaterale øre (dvs. tab af > 30 dB i mindst 3 frekvenser) uanset årsag.
- Manglende resultat (mindre end 10 dB middelforbedring i mindst 3 frekvenser, som ovenfor angivet) efter en standardbehandling bestående af mindst 7 dage med dosering af intravenøs eller oral højdosis corticosteroid, som angivet i interventionsafsnittet nedenfor.
- Iværksættelsen af HBO-behandling indenfor 4 uger fra symptomstart. Inklusion i studiet skal ske hurtigst muligt efter den medicinske behandling.
- Alder: > 18 år.
- Pt. Indvilger i deltagelse i undersøgelsen efter skriftlig og mundlig orientering.

Eksklusionskriterier:

- Klar etiologisk diagnose:
 - i. Viral infektion, fåresyge
 - ii. Traume, inklusive akut akustisk traume og barotraume
 - iii. Mb. Meniere
 - iv. Akustikus neurinom
 - v. Ototoksisk medikation
 - vi. Multipel sklerose
- Samtidig embolisk eller tromboserende arteriosklerotisk lidelse (f.eks. transitorisk cerebral iskæmi, cerebrovaskulær katastrofe, akut koronar infarkt, valvulær embolisk sygdom)
- Situationer, hvor HBO kan udgøre en forøget risiko: nylig (<2år) spontan pneumothorax, kirurgi på trommehinde eller hørekogler, infektion i øvre luftveje, ubehandlet eller utilstrækkelig behandlet epilepsi, samtidig radio- eller kemoterapi, congenit spherocytose, psykose.
- Graviditet
- Alder under 18 år
- Ukontrolleret hypertension
- Epilepsi uden tilfredsstillende anfaldsbehandling
- Vurderet til ikke at være i stand til at udligne tryk i mellemøre og pandehule, og der ikke kan anlægges dræn i ørene.
- Klaustrofobi, der ikke kan dulmes med let dosis trizolam, 0,125 mg eller 0,250 mg.
- Pt. som røntgenologisk, anamnestic eller klinisk anses for at have risiko for pneumothorax
- Opereret i thorax inden for den sidste måned.
- Alkohol- eller medicinmisbruger
- Pt. ønsker ikke deltagelse i undersøgelsen

4. Indtag af forsøgspersoner

4.a. Indledende undersøgelser

Nedenstående indledende undersøgelser er nødvendige, da de kan udsige tilstedevær af en grundlæggende sygdom, hvor pludselig døvhed blot udgør et symptom.

Nødvendige undersøgelser

Kliniske undersøgelser

- Detaljeret anamnese med henblik evt. kardiovaskulær lidelse og muligt indre øre barotraume
- Blodtryksmåling
- Klinisk øre- næse- halsundersøgelse

Laboratorieundersøgelser

- Blodbillede
- Hæmatokrit
- Sænkingsreaktionh
- Lues serologi (TPHA test)
- Parotitis antistof (IgM, IgG)

Parakliniske undersøgelser:

- Toneaudiometri (luft og ben) med passende maskering
- Tympanometri med måling af stapedius refleks
- Udelukkelse af retrocochleær patologi ved anvendelse af hjernestamme evoked potentials, såfremt det gennemførligt.

Andre undersøgelser kan være markører for andre sygdomsenheder, men dette ændrer ikke ved den terapeutiske strategi. Det anbefales at samle disse data på standardiseret måde.

Valgfri undersøgelser

Laboratorieundersøgelser

- Auto-antistoffer: anti-nukleære antistoffer (ANF), anti-endotel celle antistoffer (AECA), cardiolipid antistoffer (ACA), anti-fosfolipid, anti-serotonin og anti-gangliosid antistoffer
- Andre viral antistoffer: cytomegalovirus IgM, parainfluenza IgM, adenovirus IgM
- Erythrocyt filtrabilitet
- Plasma viskositet

Parakliniske undersøgelser

- Tale audiometri (foreslået standard: DIN/ISO norm)
- Tinnitus matching (tonekvalitet, loudness, maskering med hvid støj)
- Spontan otoakustisk emission
- Kontrast-forstærket MRI (gadolinium contrast, T1 og T2 vægtede billeder)
- Øje funduskopi
- Elektronystagmografi (ved samtidig svimmelhed)
- MRscan med henblik på retrocochleær patologi

4.b. Indledende data indsamling

Følgende information skal indhentes når patienterne tages ind i studiet. Dette for at kunne redegøre for patientpopulationen og eventuelt underinddele patientgruppen i grupper med særlige karakteristika.

- Alder og køn
- Erhvervsbaggrund
- Tidligere eksposition for støj
- Anamnese vedr. vaskulær sygdom (f.eks. angina pectoris, perifer arterie sygdom, tromboser etc.)
- Medikation i ugen før indtræden af pludselig døvhed
- Mekaniske halsproblemer i perioden umiddelbar før indsætten af pludselig døvhed, dysfunktion af kæbeledet
- Rygevaner (antal pakker pr dag x år)
- Tidligere tilfælde af pludselig døvhed
- Tidligere toneaudiometri, hvis dette er udført
- Tilstedevær ja/nej af rotatorisk svimmelhed

- Tidsrum fra pludselig døvhed til første behandling
- Art af iværksat behandling (kategoriseret efter art og dosis, f.eks. corticosteroider, vasodilatorer, hæmodilution, antikoagulantia i lav, medium eller høj dosis)
- Subjektiv vurdering af symptomer
 - Tinnitus: vurdering på to visuel analog skala (ugraderet med en længde på 10 cm), den ene vurderer den subjektive opfattelse af tinnus kraft, den anden en vurdering af effekten af tinnitus på livskvaliteten).

a. ”Hvor høj er din tinnitus i dag?”
0----- 10

b. ”hvor meget generer tinnitus dig i dag?”
0----- 10

Fornemmelse af trykken i øret (VAS som ovenfor)

c. ”Hvor generende er din følelse af trykken i øret i dag på det døde øre ?”
0----- 10

5. Randomisering

Efter informeret samtykke vil patienterne blive randomiseret via en central telefonbesked. Randomisering foregår ved, at der ringes op til et centralt, døgnbetjent center, hvortil patientens navn, fødselsdata og behandlingscenter oplyses. Centeret udtrækker ved anvendelse af computergeneret tilfældigt nummer hvilken gruppe, hvortil patient allokere.

Overvejelser om det nødvendige antal patienter: Det nøjagtige omfang af helbredelse efter den foreslåede før-inklusion periode er ikke kendt. Da HBO-behandling først vil blive påbegyndt efter mere end 10 dage (før-behandling-udsættelse) er denne størrelse sandsynligvis betydelig lavere end de 50% spontan helbredelse set over den første måned. Da de fleste helbredelser sker inden for de første uger kan man antage at 10% får en ”god” helbredelse efter afslutningen af en klassisk/sædvanlig medicinsk behandling. Som ikke har haft effekt.

Succesraten for HBO-behandling som sekundær behandling, dvs. efter en forgæves medicinsk behandling, synes at ligge omkring 50% (hvis kriterier er en forbedring af hørelsen på 20dB i mindst 3 frekvensområder) i henhold til et nyere arbejde af Lamm, K et al. ²⁸. Da disse data kommer fra forskellige retrospektive studier er det en forsigtig vurdering at antage, at forvente en forbedring hos 30% af patienterne ved at indsætte HBO som den sekundære behandling.

Sættes disse tal ind i en 2 x 2 tabel kan kohorten af undersøgte kalkuleres til at 100 patienter i hver gruppe vil give en p-værdi på 0,0007

For at tage højde for de ovenstående usikkerheder er det besluttet at indtage det dobbelte antal patienter, dvs. 200 patienter i hver gruppe. En interim analyse vil blive foretaget (uden at åbne koden) når 200 patienter har gennemgået behandlingen i studiet.

6. Intervention

Alle inkluderede patienter vil få en medicinsk behandling bestående af corticosteroid i høje, men ikke ekstreme doser. Medikationen gives i.v. og peroralt efter flg. skema:

1. dag	metylprednisolon	125 mg i.v.
2. dag	metylprednisolon	125 mg i.v.
3. dag	metylprednisolon	80 mg i.v.
4. dag	metylprednisolon	40 mg i.v.
5. dag	metylprednisolon	40 mg i.v.
6. dag	metylprednisolon	32 mg per os
7. dag	metylprednisolon	16 mg per os
8. dag	metylprednisolon	16 mg per os
9. dag	metylprednisolon	8 mg per os
10. dag	intet	

Patienterne vil således have modtaget mindst 400 mg metylprednisolon i den første behandlingsuge. Efter ønske fra den henvisende otologiske afdeling eller speciallæge kan yderligere gives i overensstemmelse med lokale eller regionale strategier:

- Normo- eller hypervolæmisk hæmodilution med hydroxy-ætyl-stivelse (HAES-Steril), dvs. 6% 250 til 500 ml på 4 timer per dag.
- Rheologiske medikamina (f.eks. piracetam, nicergolin, pentoxifyllin)
- Vasoaktive medikamina
- Antikoagulerende behandling
- Carbogeninhalation (f.eks. 5% CO₂ i 8 perioder af 30 minutter i 5 dage)

Efter randomisering vil patienterne få en af to behandlingsmodaliteter:

- HBO-gruppen:
 - i. 10 HBO-behandlinger, en om dagen ved 2,5 ATA, 100% oxygen (10 – 15 minutter kompression på luft, 70 minutter oxygenånding og 10 minutter dekompresion på luft.. Behandlingerne vil blive givet i et flerpersoners trykkammer og patienterne vil indånde oxygen via en maske eller hætte.
- Ikke – HBO-gruppen
 - i. Ingen behandling i 10 dage.

Efter 10 dage kan hvert center frit bestemme om man herefter vil give HBO-behandling til ”ikke-HBO-gruppen. Og udføre en opfølgende behandlingskontrol efter 3 måneder og 1 år. Disse resultater vil ikke blive inddraget i nærværende multinationale studie.

7. Blinding

Ingen HBO-patienter vil modtage en placebo-trykkammer-behandling.

På grund af den meget forskellige behandling (-/+ HBO) anses det ikke for realistisk, at patienterne kan holde skjult for de undersøgende læger, om hvilken gruppe patienten tilhører.

Alle indhentede data behandles af en statistisk enhed og projektledelse, som er blindet i forhold til den givne behandling.

8. Datavurdering

Vurdering af data sker via kodede resultatskemaer, som alene indeholder de randomiserede kodenummer, men i øvrigt intet, som gør det muligt at identificere patienten.

Vurdering vil ske på dag 1 (før studiet start) og på dag 6 og 11 (dagen efter den 10-ende behandling)

Oplysninger om komplikationer og bivirkninger, vurdering af tinnitus, vurdering af subjektiv ”trykken i øret” vil blive vurderet ved anvendelse af patientens indikation på en VAS. Komplikationer og bivirkninger vil desuden blive indføjet i patientjournalen.

Hver vurdering omfatter:

- a. Udføres af otologisk speciallæge
 - i. Alle nødvendige og yderligere tagne prøver registreres vedrørende den enkelte patient.
- b. Selvvurdering af tilstanden. Patienten udfører:
 - i. 2 visuel analog skalaer om tinnitus. (Pt. Må ikke kunne se evt. tidligere VAS.)
 - ii. 1 visuel analog skala vedr. trykken i øret (Pt. Må ikke kunne se evt. tidligere VAS.)
- c. Vurderinger udført af HBO-lægen. Data indskrives i patientjournalen og i anonymiseret form på særskilt behandlingsskema.
 - i. Vurdering af komplikationer og bivirkninger i forbindelse med behandlingen: bivirkninger med vurdering af alvorlighedsgrad: ingen, moderat, alvorlig
 - ii. Bevis for oxygendosering, enten ved aflæsning af transkutan oxygen eller oxygenkoncentration i indåndingsluften i maske eller hætte.

Alle vurderingsskemaer fremsendes til det centrale datacenter.

9. Data analyse

For hver enkelt patient tjener det kontralaterale øre som kontrol (herved kompenseres for grundlinjeændringer pga. aldersrelateret presbycusis og mulig virkning af støjpåvirkning).

Såfremt der foreligger en audiometri af det døde øre inden for 2 år kan dette anvendes som en historisk kontrol, - såfremt der ikke foreligger informationer om mellemliggende høreforstyrrelse eller akustisk traume i perioden.

- Tone audiometri bestemmer hørelsen ved følgende frekvenser: 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz. Det gennemsnitlige høretab beregnes som gennemsnittet af forskellen mellem det døde øre og det kontralaterale øre i de 3 mest påvirkede frekvensbånd
- Vurdering af effekten af HBO-behandling og kontrolgruppen vil omfatte

- Den gennemsnitlige forbedring af høreevnen, defineret som den gennemsnitlige forbedring (i dB) i det tre frekvensbånd, som blev fundet som de dårligste før behandling. Det skal bemærkes, at det var en betingelse for inklusion i studiet, at der skal være 3 frekvensbånd der er -30 dB på det afficerede øre.
- Scoring af ”tilbagevenden til acceptabel hørelse”. Denne værdi defineres således:
 - ”excellent”, hvis høreevnen i de 3 mest afficerede frekvenser er inden for < -10 dB af det modsidige øre
 - ”god”, hvis høreevnen i de 3 mest afficerede frekvenser er inden for > -10 og < -20 dB af det modsidige øre
 - ”dårlig”, i alle andre tilfælde.

De to patientgrupper +/- HBO vil blive sammenholdt i henseende til behandlingsresultaterne ”excellent”, ”good” og ”poor”. Hertil kommer analyse af undergrupper af patienter vurderet i forhold til de nødvendige prøver og anamnese og eventuelle yderlige prøver og undersøgelser.

Ændringer i højde og intensitet af tinnitus vil blive vurderet som procentiske ændringer i VAS-score, hvor indgangsværdien er udgangspunktet.

Ændringer i subjektive fyldefornemmelse i det afficerede øre analyseres ligeledes ved ændringer af VAS-score.

Forekomsten af bivirkninger og komplikationer vil ligeledes blive sammenlignet.

10. Monitorering og sikkerhed.

Arbejdsgruppen ”Sudden Deafness”, WG 1 i EU’s rammeprojekt COST B14 vil fungere som den overvågende komite. Alle områder af studiet vil blive overvåget ved uvarslet gennemgang af projektets dokumenter og der vil blive søgt at holde opsigt med eventuelle brud på forsøgsprotokollen, ufuldstændige data og alvorlige bivirkninger.

Alle centre, som deltager i dette studie skal følge Helsinki II deklARATIONEN og følge kodeks for ”Good Clinical Practice”. Alle center skal efterleve lokale regler vedr. kliniske undersøgelser. De enkelt centre skal udføre protokollerne på deres nationale sprog og i overensstemmelse med nationale regler og sædvaner.

-

Ved tryksætning med luft eller ren ilt er der 2 væsentlige risikofaktorer:

- Øreskade (barotraume)
- Iltkramper

Øreskade (barotraumer): Trykpåvirkningen ved hyperbar oxygenbehandling kan medføre øreskader i form af barotraumer. Risikoen for barotraumer hos kulmonoxidforgiftede patienter, der behandles på 2,8 ATA er tidligere vist at være 2% (3). Ved nærværende undersøgelse har vi dog – i modsætning til den akutte behandlingssituation – mulighed for at stoppe tryksætningen ved det mindste ubehag hos patienten, og vi betragter derfor risikoen for barotraumer som værende væsentligt mindre end 2%.

Iltkramper: Ilt ved højt tryk kan initiere kramper.

Behandlingen gennemføres derfor på 2,4 ATA, hvor den formelle risiko for iltkramper

er lav (0,6%) (3). Erfaringerne med det udstyr, der vil blive anvendt i nærværende behandling, sammen med det faktum at patienterne er velinformerede og behandlingen er ambulant uden det stressmoment, der er i den akutte behandlingssituation, gør dog at den egentlige risiko vurderes at være væsentligt mindre (personlig meddelelse, overlæge, dr. med. Erik C. Jansen).

Under hele tryksætningen, hvor patienten opholder sig i kammeret vil der være en trykkammerleder (dykkerteknikker), en tender (trykkammer-uddannet hjælper) og en trykkammersygeplejerske og en trykkammeruddannet anæstesi-læge i rummet, hvor kammeret er placeret. Dette helt i overensstemmelse med daglig praksis. I kammeret findes genoplivningsudstyr, og i rummet, hvor kammeret er placeret, findes krampedæmpende medicin. Ved tilkald kan i løbet af få minutter fremkomme, utensilier, monitoreringsudstyr og ekstra personale til fuld intensiv terapi. Alt i overensstemmelse med daglig praksis.

Behandling af evt. iltkramper:

- Anæstesi-lægen eller tender tager hættten af patienten.
- Patienten lægges i aflåst sideleje.
- Ved vedvarende kramper gives diazepam af anæstesi-lægen.
- Tryksætningen afbrydes og trykket tages af trykkammeret, så snart patienten har stabil respiration.

Der er ikke andre kendte risikofaktorer ved HBO-behandling.

11. Etik

Den etiske problemstilling afviger ikke fra problemstillinger i allerede godkendte forsøgsprotokoller vedr. forskning i Rigshospitalets Trykkammer.

Gruppe A

Behandlingen vurderes ikke at indbefatte en øget risiko for patienten.

Den anvendte tryksætningsprofil foregår i henhold til internationalt gennemprøvet protokol.

Gruppe B

Denne gruppe modtager en placebo-behandling.

Det vurderes, at der på ingen måde er en sikkerhedsrisiko for patienten ved denne tryksætningsprofil.

Behandlingsresultaterne indgår i patientjournalen. Til brug for den videnskabelige bearbejdning uddrages data i anonymiseret form.

Helsinki II deklARATIONEN vurderes ubetinget overholdt.

Der vurderes ikke at være interessekonflikter af nogen art.

Undersøgelsens ansvarlige eller de inkluderede patienter modtager ikke intern eller ekstern økonomisk støtte til denne undersøgelse. Der vil blive søgt om fondsstøtte til aflønning af nødvendigt ikke-lægeligt personale, til f.eks. gennemførelse af seancer i trykkammeret, OCT og angiografi.

Godkendelse af etisk komite:

Undersøgelsen er godkendt i skrivelse af xx-xx-2004 af De Videnskabsetiske komitéer for Københavns og Frederiksbergs Kommuner. Studiet har journal nr. (KF)01-000/00.

12. Tidsramme:

Studiet iværksættes straks efter etisk komites endelige godkendelse. Foreløbig forventes studiet at slutte pr. 12-12-2004. Imidlertid er der tegn på, at EU ønsker studiet forlænget, hvilket i så fald vil resultere i en ansøgning til etisks komite om forlængelse af studieperioden.

13. Litteratur og referencer:

1. Byl, F.M. (1984): Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 94: 647-662
2. Klemm et al. 1989: Epidemiologische Erhebungen zu Hörsturz, Vestibularisstörungen und Morbus Ménière. *HNO-Prax.* 14, 295-9
3. Michel 1994: Der Hörsturz. Thieme Stuttgart New York
4. Lehnhardt 1991: Die akute Innenohrschwerhörigkeit. *HNO* 39, 378-85
5. Nagahara, K., K. Fisch, and M. Yagi (1983). Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 96: 57-69
6. Kellerhals 1972: Acoustic trauma and cochlear microcirculation. *Adv Oto Rhino Laryng* 18, 91-168
7. Hesch 1982: Therapeutische Überlegungen zu vaskulären Innenohrerkrankungen. *HNO* 30, 365
8. Boenninghaus 1988: Der idiopathische Hörsturz. *Dtsch.Ärztebl* 85, B2215-7
9. Jaffe 1978: Viral causes of sudden inner ear deafness. *Otolaryngol Clin N Amer* 11, 63-9
10. Saunders et al. 1959: Sudden deafness and Bell's palsy: a common cause. *Ann Otol* 68, 830-7
11. Schuknecht 1993: Pathology of the ear. Lea&Febiger, Philadelphia 524-9
12. Laird N, W R Wilson: Predicting Recovery from idiopathic sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol* 4 (1982)
13. Axelsson ET AL.: The effect of noise on histological measures of cochlear vasculature and red

cell: A

review. *Hear Res.* 31, (1987) 183-92

14. BECK C: Pathologie der Innenohrschwerhörigkeiten. *Arch Otorhinolaryngol Suppl I* (1984) 1-57

15. ROBERTSON: Functional significance of dendritic swelling after loud sounds in the guinea pig cochlea. *Hear Res.* 9 (1983) 263-78

16. TONNDORF: Acute cochlear disorder: The combination of hearing loss, recruitment, poor speech discrimination and tinnitus. *Ann Otol* 89 (1980) 353-8

17. YAMANE ET AL.: Strial circulation impairment due to acoustic trauma. *Acta Otolaryngol.* 111 (1991) 85-93

18. HAWKINS: Comparative otopathology: aging, noise and ototoxic drugs. *Adv.Oto-Rhino-Laryng* 20 (1973) 124-41

19. Weinaug, P. (1984). Die Spontanremission beim Hörsturz. *HNO* 32: 346-351

20. Mattox, D.E., and F.B. Simmons (1977): Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 86: 463-480

21. Wilson, W., Byl, F., & Laird, N. (1980). The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Archives of Otolaryngology*, 106, 772-776

22. Heiden,Ch, Biesinger E, Höing R: Die Spontanheilung des Hörsturzes. *HNO* 48 (2000,) 621 – 623

23. Desloovere, C., E. Meyer-Breiting, and C. Von Ilberg (1988). Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie: Erste Ergebnisse. *HNO* 36: 417-422

24. Yamamoto, M, Kanzaki, J, Ogawa, K, Ogawa, S, Tsuchihashi, N. Evaluation of hearing recovery in patients with sudden deafness. *Acta-Otolaryngol-Suppl-Stockh.* 1994; 514: 37-40

25. Murata, K., U. Fisch: Effect of CO₂ on the perilymphatic oxygen tension in cats (1977). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86: 164-171

26. Klemm et al. 1983: Rheologische Probleme der Mikrozirkulation und Konsequenzen medikamentöser Hörsturztherapie. *Laryngol Rhinol* 62, 62

27. Shikowitz MJ: Sudden sensorineural hearing loss. *Med-Clin-North-Am.* 1991 Nov; 75(6): 1239-50

28. Lamm, K., Lamm, H. and W. Arnold: Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy in Comparison to Conventional or Placebo Therapy or No Treatment in Idiopathic Sudden Hearing Loss, Acoustic Trauma, Noise-Induced Hearing Loss and Tinnitus. *Adv. Otorhinolaryngol.* 1998, 54: 86-9

29. Probst, R., K. Tschop, and E. Luden (1992). A randomised, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 112: 435
30. Desloovere, C. and E. Böhmer (1992). Hyperbare Sauerstofftherapie bei therapieresistenten Hörstürzen. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Suppl II*: 451
31. Lamm K. (1989): Simultane Sauerstoffpartialdruckbestimmung in der Skala Tympani, Elektrokoehleographie und Blutdruckmessungen nach Knalltraumata bei Meerschweinchen. *HNO* 37; 48-55
32. Dauman, R., A. Cros, and D. Poisot (1985). Traitement des surdités brusques: premiers résultats d'une étude comparative. *J. Otolaryngol.* 14: 49-56
33. Pilgramm, M., H. Lamm, and K. Schumann (1985). Zur hyperbaren Sauerstofftherapie beim Hörsturz. *Laryng. Rhinol. Otol.* 64: 351-354
34. Flunkert C., B. Schwab, R. Heermann, and Th. Lenartz (1999). Hyperbare Sauerstofftherapie als Primärtherapie Akuter Innerohrschädigungen – Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Therapiebeobachtung. *HNO* 47; 404.
35. Racic G, Maslovara S, Roje Z, Dogas Z, Tafra R. Hyperbaric oxygen in the treatment of sudden hearing loss. *ORL* 2003;65:317-320.

Hyperbar oxygen I den akutte behandling af pludseligt opstået idiopatisk sensorineuralt høretab. KF xx/yy-zz.



Lægemandsprotokol.

Pludseligt sensorineuralt høretab (pludselig døvhed) har en incidens på 5 til 20 pr. 100.000 personer pr. år. Tilstanden kan forekomme i enhver alder, men synes at ramme flest midaldrende^{1 2 3}. Tinnitus og en fornemmelse af øget tryk i øret forekommer ofte. Svimmelhed er et mindre hyppigt fænomen⁴.

Kun i ca. 20% af tilfældene kan der findes en udløsende faktor. Effekten af trykkammerbehandling (hyperbar oxygen (HBO)-behandling) for pludseligt opstået døvhed er ikke endeligt fastlagt.

Eksperimentelle data har vist, at en forøgelse af oxygen partialtrykket i det indre øre forøger funktionen af et øre med nedsat funktion³¹.

Retrospektivt har Lamm et al. (1998)²⁵ i en stor meta-analyse fundet en positiv effekt af HBO i ca. 50% af tilfældene, efter at der uden held er forsøgt en farmakologisk behandling. Det fremgår af studiet, at der var store variationer i art og varighed af de forskellige farmakologiske behandlinger, som var givet før HBO-behandling.

Mål. Der ønskes konstateret om HBO har effekt i behandlingen af tilfælde af pludselig døvhed, hvor medicinsk behandling ikke har vist sig effektiv. Metoden er et prospektivt, randomiseret, enkelt-blindet kontrolleret studie. Studiet forløber som et EU-studie inden for COST programmet, multinationalt med ensartet forsøgsprotokol i alle deltagende lande tilsluttet programmet. D.v.s at 21 lande har mulighed for at deltage.

Primært endpoint

- ændringer i hørefunktionen, udtrykt ved tone- og tale-audiometri.

Sekundære endpoints:

- ændringer i eventuel tinnitus, tonehøjde og intensitet
- ændringer i fornemmelse af pressen i øreregionen
- fastlæggelse af sikkerheden ved HBO-behandling, forekomst af bivirkninger og komplikationer.

Inklusionskriterier:

- Pludseligt indsættende (= overgang fra sædvanlig hørelse til høretab inden for højst 3 dage) unilateralt sensorineuralt høretab, med eller uden tinnitus
- Tab af mindst 30 dB i mindst 3 frekvenser sammenlignet med det kontralaterale øre
- Gennemsnitligt høretab på mindst 80 dB (udmålt ved summen af frekvenserne (250 + 500 + 1000 + 2000 + 4000 + 6000 + 8000 Hz divideret med 7)
- Intet signifikant høretab på det kontralaterale øre (dvs. tab af > 30 dB i mindst 3 frekvenser) uanset årsag.

Manglende resultat (mindre end 10 dB middelforbedring i mindst 3 frekvenser, som ovenfor angivet) efter en standardbehandling bestående af mindst 7 dage med dosering af intravenøs eller oral højdosis corticosteroid,

- Patienterne vil således have modtaget mindst 400 mg metylprednisolon i den første behandlingsuge.

Efter randomisering vil patienterne få en af to behandlingsmodaliteter:

- HBO-gruppen:
 - i. 10 HBO-behandlinger, en om dagen ved 2,5 ATA, 100% oxygen (10 – 15 minutter kompression på luft, 70 minutter oxygenånding og 10 minutter dekompresion på luft.. Behandlingerne vil blive givet i et flerpersoners trykkammer og patienterne vil indånde oxygen via en maske eller hætte.
- Ikke – HBO-gruppen
 - i. Ingen behandling i 10 dage.

Datavurdering vil ske på dag 1= ved studiets start, på dag 6 og dag 11 (dvs. efter den 10-ende behandling).

Hver vurdering indeholder:

- Ovenfor anførte høreprøver
- Visuel analog skala vedr. tinnitus
- Visuel analog skala vedr. trykken i øret
- Vurdering af komplikationer og bivirkninger ved HBO-behandling
- Udskrift af oxygeniveauet i indåndingsluft eller udskrift af transkutan oxygenisering under HBO-behandling.

Studiet søger at belyse hvorledes et betydende høretab eventuelt bedres under HBO-behandling. HBO-behandlingens bivirkninger er briste trommehinde hos < 2% og epileptiske kramper hos < 0,6%.

Patientinformation:

HYPERBAR OXYGEN I DEN AKUTTE BEHANDLING AF PLUDSELIGT OPSTÅET IDIOPATISK SENSORINEURALT HØRETAB

Vi vil hermed bede Dem medvirke i et videnskabeligt forsøg, som skal være med til at finde frem til den bedste behandling af pludseligt høretab. Alle patienter vil blive tilbudt en indledende prednison-behandling, - hvis hensigt er dæmpe en eventuel hævelse af det indre øre. Derefter vil der blive trukket lod. De vil da enten blive tilbudt observation og undersøgelser i de følgende 2 uger, - eller du vil blive tilbudt de samme undersøgelser sammen med en daglig trykkammerbehandling.

Ved starten af undersøgelsen vil der blive udført en høreprøve. Vi vil også bede dem beskrive hvormegen tinnitus/susen De har for øret, hvor meget tinnitus generer og hvormegen trykken de har for ørerne. Ved første undersøgelse vil der blive taget forskellige blodprøver, som evt. kan oplyse om årsagen til høretabet. Ved opfølgende kontroller den dag, hvor prednison ikke længere gives samt på dag 6 og 10 herefter vil de atter få en høreundersøgelse og spørgsmål om tinnitus og trykken for øret. Efter prednisonbehandlingen vil de enten blive tilbudt observation eller 10 trykkammerbehandlinger. Deres tilbud er afgjort ved lodtrækning.

Hvis De bliver tilbudt trykkammerbehandling, da vil dette være 10 behandlinger. 1 behandling om dagen. En behandling består i at De vil blive udsat for et tryk, der svarer til det en dykker oplever på 15 meter. Under hele behandlingen, der varer 90 minutter vil De indånde 100 % ilt i en hætte. Det er en metode vi anvender dagligt i klinikken.. Der er en teoretisk risiko for iltkramper på 0,6% hos patienter, der indånder ren O₂ på 2,5 ATA. Iltkramper er epilepsi-anfaldslignende krampetilfælde. Risikoen for sådanne iltkramper i nærværende forsøg vurderes dog at være væsentligt mindre end de 0,6%, da De ikke har svære behandlingskrævende lidelser. Iltkramper menes ikke at give vedvarende men.

Der er ligeledes en teoretisk risiko for øreskader ved tryksætning. Skaderne er oftest rødme og hævelse af trommehinden og mellemøret, men kan i yderste konsekvens medføre trommehinde-sprængning. Risikoen for øreskader i den akutte behandling, hvor fortsat tryksætning er påkrævet, er ca. 2%. I nærværende undersøgelse vil tryksætningen blive standset så snart De måtte føle nogen form for ubehag, og risikoen for øreskader menes hermed at være elimineret. Under hele forløbet vil der være en overvågning af dem, på lige fod med andre patienter i trykkammeret.

Undersøgelsen modtager ingen økonomisk støtte for de deltagende forskere har ingen økonomiske interesser, direkte eller indirekte, i undersøgelsen. De kan på ethvert tidspunkt trække Dem ud af undersøgelsen, uden at dette vil få nogen konsekvenser for Dem og Deres videre behandling.

Undersøgelsen er godkendt af Den etiske Komite for Københavns og Frederiksberg Kommune KF)01-000/00.

Med venlig hilsen

Erik C. Jansen, overlæge, dr. med.,

Lars Holme Nielsen, overlæge, dr. med.

Jeg har modtaget pjecen ”Før du beslutter dig”.

Jeg bekræfter herved at jeg, efter at have modtaget og forstået ovenstående information såvel mundtligt som skriftligt, indvilger i at deltage i den beskrevne undersøgelse.

Jeg er informeret om at det er frivilligt at deltage, og at jeg når som helst kan trække mit til-sagn tilbage, uden at dette vil få konsekvenser af nogen art.

.....
Dato

.....
Forsøgspersonens underskrift

.....
Lægens s underskrift

Forsøgsleders eksemplar

Patientinformation:

HYPERBAR OXYGEN I DEN AKUTTE BEHANDLING AF PLUDSELIGT OPSTÅET IDIOPATISK SENSORINEURALT HØRETAB

Vi vil hermed bede Dem medvirke i et videnskabeligt forsøg, som skal være med til at finde frem til den bedste behandling af pludseligt høretab. Alle patienten vil blive tilbudt en indledende prednison-behandling, - hvis hensigt er dæmpe en eventuel hævelse af det indre øre. Derefter vil der blive trukket lod. De vil da enten blive tilbudt observation og undersøgelser i de følgende 2 uger, - eller du vil blive tilbudt de samme undersøgelser sammen med en daglig trykkammerbehandling.

Ved starten af undersøgelsen vil der blive udført en høreprøve. Vi vil også bede dem beskrive hvormegen tinnitus/susen De har for øret, hvor meget tinnitus generer og hvormegen trykken de har for ørerne. Ved første undersøgelse vil der blive taget forskellige blodprøver, som evt. kan oplyse om årsagen til høretabet. Ved opfølgende kontroller den dag, hvor prednison ikke længere gives samt på dag 6 og 10 herefter vil de atter få en høreundersøgelse og spørgsmål om tinnitus og trykken for øret. Efter prednisonbehandlingen vil de enten blive tilbudt observation eller 10 trykkammerbehandlinger. Deres tilbud er afgjort ved lodtrækning.

Hvis De bliver tilbudt trykkammerbehandling, da vil dette være 10 behandlinger. 1 behandling om dagen. En behandling består i at De vil blive udsat for et tryk, der svarer til det en dykker oplever på 15 meter. Under hele behandlingen, der varer 90 minutter vil De indånde 100 % ilt i en hætte. Det er en metode vi anvender dagligt i klinikken.. Der er en teoretisk risiko for iltkramper på 0,6% hos patienter, der indånder ren O₂ på 2,5 ATA. Iltkramper er epilepsi-anfaldslignende krampetilfælde. Risikoen for sådanne iltkramper i nærværende forsøg vurderes dog at være væsentligt mindre end de 0,6%, da De ikke har svære behandlingskrævende lidelser. Iltkramper menes ikke at give vedvarende men.

Der er ligeledes en teoretisk risiko for øreskader ved tryksætning. Skaderne er oftest rødme og hævelse af trommehinden og mellemøret, men kan i yderste konsekvens medføre trommehinde-sprængning. Risikoen for øreskader i den akutte behandling, hvor fortsat tryksætning er påkrævet, er ca. 2%. I nærværende undersøgelse vil tryksætningen blive standset så snart De måtte føle nogen form for ubehag, og risikoen for øreskader menes hermed at være elimineret. Under hele forløbet vil der være en overvågning af dem, på lige fod med andre patienter i trykkammeret.

Undersøgelsen modtager ingen økonomisk støtte for de deltagende forskere har ingen økonomiske interesser, direkte eller indirekte, i undersøgelsen. De kan på ethvert tidspunkt trække Dem ud af undersøgelsen, uden at dette vil få nogen konsekvenser for Dem og Deres videre behandling.

Undersøgelsen er godkendt af Den etiske Komite for Københavns og Frederiksberg Kommune (KF)01-000/00.

Med venlig hilsen

Erik C. Jansen, overlæge, dr. med., Lars Holme Nielsen, overlæge, dr. med.

Jeg har modtaget pjecen ”Før du beslutter dig”.

Jeg bekræfter herved at jeg, efter at have modtaget og forstået ovenstående information såvel mundtligt som skriftligt, indvilger i at deltage i den beskrevne undersøgelse.

Jeg er informeret om at det er frivilligt at deltage, og at jeg når som helst kan trække mit til-sagn tilbage, uden at dette vil få konsekvenser af nogen art.

.....

Dato

Forsøgspersonens underskrift

Lægens s underskrift