

Bisfosfonater påverkar inte hörseln vid osteogenesis imperfecta

Retrospektiv studie av 42 journaler

IDA BRODD, med kand, Karolinska institutet
ida.brodd@gmail.com

CHRISTINA HEDERSTIERNA, med dr, överläkare, hörsel- och balanskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

MARIA SÄÄF, med dr, överläkare, endokrinkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

MALOU HULTCRANTZ, professor, överläkare, öron-, näs- och halskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Osteogenesis imperfecta är en genetisk sjukdom som drabbar bindväven. Orsaken är en mutation lokaliserad till genen COL1A1 på kromosom 17 eller COL1A2 på kromosom 7. Hundratala mutationer i dessa gener är hittills kända och innebär defekt eller minskad mängd prokollagen [1]. Prokollagen bildar fibrillerna och fibrerna i kollagen, som ger det strukturella stödet i bla ben, ligament och senor. Mutationen kan antingen uppstå spontant eller nedärvas autosomt dominant eller recessivt [2]. Prevalensen i de nordiska länderna varierar mellan 3,3 och 5/100 000 invånare [1].

Klassad som »ovanlig diagnos«

Den vanligaste manifestationen av sjukdomen är frakturbenägenhet, men även kontrakturer, kortvuxenhet och i svårare fall kyfoskopios förekommer. Sjukdomen klassas av Socialstyrelsen som tillhörande »ovanliga diagnoser« [3]. Symtomen varierar från lindriga, med blå sclerae och lättare frakturbenägenhet, till mycket svåra, med letala intrauterina frakturer. Inlagringen av dentin i tändernas matrix kan vid vissa typer av sjukdomen fallera och ge sköra, genomskinliga tänder. Detta fenomen är känt som dentinogenesis imperfecta. Hörselproblem är vanliga. Diagnosen osteogenesis imperfecta ställs kliniskt och radiologiskt samt utifrån familjehistoria och frakturanamnes [2]. Ibland är diagnosen uppenbar redan vid födseln, men hos småbarn är inte alltför sällan sjukdomen en differentialdiagnos till barnmisshandel. I lindrigare fall ställs diagnosen först i vuxen ålder. Genetisk testning är i dag tillgänglig för osteogenesis imperfecta men används oftast inte för att ställa diagnosen.

Subtyper

Det finns sju kliniska subtyper av osteogenesis imperfecta [4].

- Typ IA/B: blå sclerae, lindrig benskörhet och dentinogenesis imperfecta
- Typ II: letal

- Typ III: allvarlig benskörhet (framför allt i de långa rörbenen), blå sclerae, dentinogenesis imperfecta
- Typ IVA/B: benskörhet med lindrig till måttlig deformitet, dentinogenesis imperfecta
- Typ V: hyperplastisk kallusformation, vita sclerae
- Typ VI: vertebrala frakturer, måttlig till svår benskörhet, vita/ljusblå sclerae
- Typ VII: kortvuxenhet, korta rörben, vita sclerae.

Hörselnedsättning vanlig del av symtombilden

Hörselnedsättning, en vanlig del av symtombilden vid osteogenesis imperfecta, debuterar oftast i 20–30-årsåldern och uppträder då som ett ledningshinder med påverkan på hörselbenen [1]. Senare i livet påverkas också hörselnäcken, vilket medför även en sensorineural nedsättning. Vissa patienter har en blandad hörselnedsättning, sk mixed hearing loss. Hörselförlusten är alltid progressiv, starkt korrelerad med ålder och innebär en årlig försämring av hörtröskeln (HL) med 1–1,7 dB. Prevalensen av hörselnedsättning i någon form vid osteogenesis imperfecta har i tidigare populationsstudier visats vara ca 50 procent [1].

Ett mindre antal patienter har hittills opererats med mellanörekirurgi i form av stapedotomi. Ingreppet har visat goda resultat vid ledningshinder [1], om än inte lika positiva som vid otoskleros, som uppvisar en liknande sjukdomsbild i mellanörat och som behandlas likadant kirurgiskt. Mindre studier antyder att kokleaimplantat förefaller kunna förbättra hörseln hos de patienter med osteogenesis imperfecta som drabbats av sensorineural hörselnedsättning [5]. En annan möjlighet kan vara en benförankrad hörapparat.

Bisfosfonatbehandling

Osteogenesis imperfecta är i dag inte botbar, och behandlingen har flera grundpelare: medikamentell behandling (bla bisfosfonater), sjukgymnastik, ortopediska hjälpmedel och frakturforebyggande åtgärder. Ortopedisk kirurgi blir ofta nödvändig i svårare fall [6]. Många patienter med osteogenesis imperfecta behandlas i dag med perorala eller intravenösa bisfosfonater. Den huvudsakliga verkningsmekanismen för dessa preparat är att minska bennedbrytningen genom att hämma osteoklasterna för att på så vis öka benmassan [7]. Bisfosfonatbehandling har visats öka bentätheten och minska frakturforekomsten hos såväl barn [8] som vuxna [9].

Endast en studie [10] har hittills utvärderat bisfosfonatbehandling vid hörselnedsättning hos patienter med osteogenesis imperfecta. Denna studie kunde inte finna någon effekt på

SAMMANFATTAT

Osteogenesis imperfecta är en genetisk sjukdom som orsakar medfödd osteoporos och hörselnedsättning.

Hörseln försämras tidigare och snabbare hos patienter med osteogenesis imperfecta än hos normalbefolkningen.

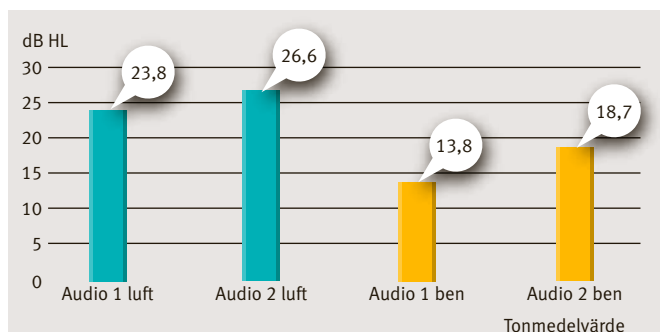
Bisfosfonatbehandling är i dag vanlig vid benskörhet hos vuxna och osteogenesis imperfecta hos barn och har bevisat goda effekter på skelettet.

Bisfosfonaternas effekter på

hörseln vid långtidsbehandling av patienter med osteogenesis imperfecta är hittills bristfälligt dokumenterade.

Bisfosfonater tycks inte, med reservation för behandlings- och observationstidens längd, påverka hörseln signifikant vid osteogenesis imperfecta.

Således kan patienter med sjukdomen fortsätta att dra nytta av medicinens positiva effekter på benstommen utan att riskera accelererad hörselförsämring.



Figur 1. Tonmedelvärden vid 0,5, 1 och 2 kHz för bästa öra, luft- och benledning, vid tidpunkten för audiogram 1 och 2 (N=36).

hörseln av behandlingen. Å andra sidan testades hörseln endast med Rinnes prov, dvs endast med stämgaffel.

Syftet med studien var att göra en retrospektiv journalgenomgång, studera hörseln över tid hos patienter med diagnosen osteogenesis imperfecta och se om bisfosfonatbehandling kan ha effekt på sjukdomen.

METOD

I studien har 42 patienter ingått. Urvalskriterier har varit alla patienter med osteogenesis imperfecta som följts vid öron-, näs- och Halskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, och är eller har varit boende i Stockholms län samt som under 2010 fyllde minst 18 år. En patient exkluderades på grund av för låg ålder. En patient avböjde att delta, och fyra hade inte möjlighet att genomgå ett nytt audiogram under testperioden. Totalt exkluderades således sex patienter. Av de kvarvarande 36 var 23 kvinnor och 13 män. Ådern varierade från 18 år till 76, med ett medelvärde på 44,8.

26 patienter i det totala materialet hade någon gång fått behandling med bisfosfonater. 11 av dem stod på bisfosfonatbehandling redan vid studiens början, medan en hade fått det tidigare men avslutat behandlingen. 15 påbörjade sin behandling under studiens gång, dvs efter tidpunkten för det första audiogrammet. För att undvika störfaktorer (confounding) jämfördes de 17 patienter som fått bisfosfonater i minst tre års tid mellan det första och det andra audiogrammet med de 19 som inte fått sådan behandling. Alla patienter hade genomgått tonaudiometri åren 2002–2008. De kallades till förnyad audiometri under hösten 2009 och våren 2010. Tiden mellan de två undersökningarna varierade mellan 1,5 och 7,5 år; medelvärde 5,2 år.

Projektet innehöll dels ovan beskrivna audiometriska undersökningar, dels en retrospektiv journalgenomgång, där uppgifter inhämtats om hörapparat användning, kirurgi, klassifikation av subtyp i de fall den var undersökt samt bisfosfonatbehandling och i dessa fall totalt antal behandlingsår. De patienter som behandlats sedan barndomen har ofta fått intravenös behandling med pamidronat. De som påbörjat behandlingen i vuxen ålder tar i allmänhet en veckotablett alendronat. Samtliga patienter har dessutom fått tillskott av kalcium och D-vitamin. Hörtrösklar för luft- och benledning har registrerats, och årskillnaden i dB HL för diskreta frekvenser har räknats ut. För att undvika inverkan av störfaktorer användes mätresultaten från varje patients bästa öra. I de fall tveksamhet fanns kring vilket som var det bästa örat jämfördes tonmedelvärden. Inget av de bästa öronen hade opererats under studietiden. Även det sämsta örats hörtrösklar och årskillnaden registrerades för fullständighetens skull men har inte använts för att dra slutsatser. Tre av de sämre öronen hade opererats under studietiden, och dessa mätresultat exkluderades därför.

För att kontrollera signifikansen i resultaten användes Mann-Whitneys U-test i dataprogrammet Statistica (Statsoft Scandinavia AB).

Audiometri

Hörselmätningarna har utförts på hörsel- och balanskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, av legitimerade audionomer med tonaudiometri för rena toner via hörtelefon vid frekvenserna 0,125, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 och 8 kHz (luftledning) samt 0,5, 1, 1,5, 2, 3 och 4 kHz (benledning). Vanliga tonmedelvärden räknades ut för frekvenserna 0,5, 1, 2, 3 och 4 kHz [11]. Hörapparat användning registrerades.

Av resultaten från dessa undersökningar utlästes hur patienternas hörsel förändrats generellt över tid i luft- och benledning, totalt och per år, respektive om hörselförändring eller ej skett i relation till bisfosfonatbehandling.

Därutöver registrerades patienternas typ av hörselnedsättning enligt gängse rekommendationer.

- Normal hörsel definierades som hörtrösklar ≤ 20 dB för luft- och benledning vid 0,5, 1 och 2 kHz.
- Ledningshinder definierades som hörtrösklar >20 dB för luftledning och ≤ 20 dB för benledning vid 0,5, 1 och 2 kHz.
- Sensorineural hörselnedsättning definierades som hörtrösklar >20 dB luft- och benledning samt ett luft-bengap <15 dB vid 0,5, 1 och 2 kHz.
- Blandad hörselnedsättning definierades som hörtrösklar >20 dB luft- och benledning samt ett luft-bengap >15 dB vid 0,5, 1 och 2 kHz.

RESULTAT

Hörselförsämring

21 (58 procent) patienter hade hörselnedsättning på något öra vid tiden för det första audiogrammet. 17 (81 procent) av dem hade bilateral hörselnedsättning. 7 hade ledningshinder, 8 sensorineural hörselnedsättning och 7 blandad hörselnedsättning. Att summan av dessa siffror blir större än 21 beror på att några av patienterna hade en typ av hörselnedsättning på vänster sida och en annan på höger. 20 procent av patienterna bar hörapparat.

Vid tiden för det andra audiogrammet hade en patient med tidigare ensidig hörselnedsättning fått bilaterala besvär. En annan patient med tidigare normal hörsel hade nu fått sensorineural hörselnedsättning, och för en tredje hade den blandade hörselnedsättningen övergått i renodlad sensorineural.

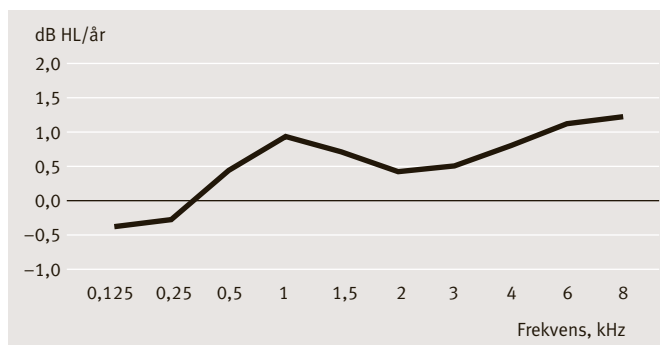
Vid en första översyn av materialet, utan hänsyn tagen till subtyp, antal år som förflutit mellan det första och det andra audiogrammet eller eventuell bisfosfonatbehandling, sågs en tydlig försämring av hörseln vid tonmedelvärdena 0,5, 1 och 2 kHz (medelvärden för alla patienter) (Figur 1).

Försämring per år för varje frekvens beräknades för dels luftledning, dels benledning (Figur 2 och 3). Figurerna visar att årsförsämringen, beräknad för tonmedelvärden, är 0,55 dB HL/år (luftledning) respektive 0,96 dB HL/år (benledning).

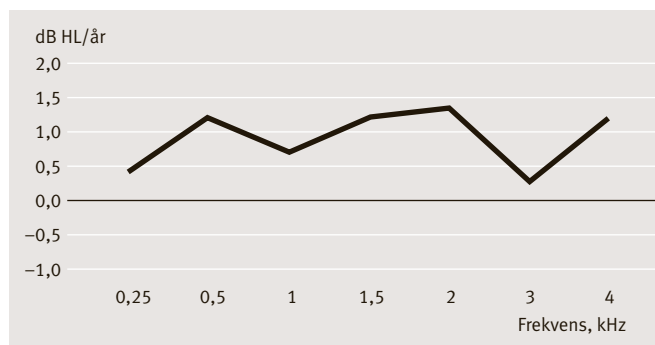
Medelåldern för studiedeltagarna var 36,5 år vid det första audiogrammet. Hörseln försämras normalt i denna åldersgrupp med 0,1 (kvinnor) respektive 0,25 dB HL/år (män) [12]. Hörseln har alltså försämrats snabbare i gruppen som helhet än vad som är normalt i samma åldersgrupp, samtidigt som många av dem hade nedsatt hörsel redan då studien startade.

Subtypning

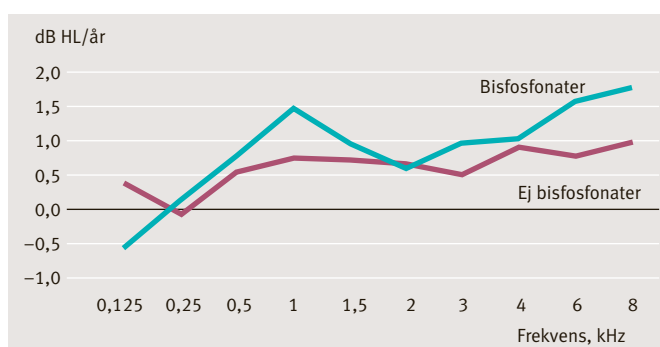
Journalstudierna visar att många patienter hade oklar subtyp eller aldrig hade blivit klassificerade enligt ovan eller med mutationsanalys, varför korrelation med hörsel inte kunde



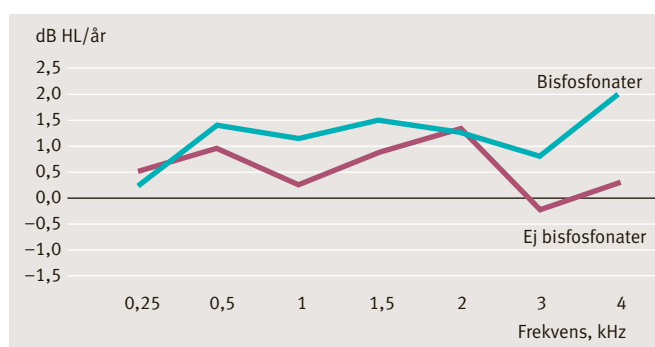
Figur 2. Årsdifferens för luftledning, bästa örat (N = 36).



Figur 3. Årsdifferens för benledning, bästa örat (N = 36).



Figur 4. Årsdifferens för luftledning med och utan bisfosfonatbehandling, bästa örat (N = 19 + 17).



Figur 5. Årsdifferens för benledning med och utan bisfosfonatbehandling, bästa örat (N = 19 + 17).

undersökas för hela materialet. De flesta patienter tillhörde typ I eller IV. Mutationsanalys kan enbart göras vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Bisfosfonatbehandling

Medelåldern för hela materialet vid tidpunkten för det första audiogrammet var 36,5 år. I gruppen som fått bisfosfonater i minst tre år (17) under studietiden var medelåldern 43,3 år. I gruppen som inte fått bisfosfonater (19) var medelåldern 30,4 år.

Totalt 26 patienter hade någon gång fått behandling med bisfosfonater. För att undvika inverkan av störfaktorer jämfördes de 17 som fått bisfosfonater i minst tre års tid mellan det första och det andra audiogrammet med de 19 som inte fått det. Hörseln försämrades i ungefär lika stor utsträckning hos de patienter som fått respektive inte fått bisfosfonater. Detta gällde både luft- och benledning. Årsförsämringen i de högre frekvenserna i benledningen var dock något större hos de patienter som fått bisfosfonater (Figur 4 och 5).

Små skillnader kunde visserligen ses mellan behandlade och icke-behandlade patienter, men ingen av dessa skillnader var statistiskt signifikanta enligt Mann-Whitneys U-test (signifikans $P < 0,05$) – undantaget benledningen vid frekvensen 4 kHz. Eftersom det rör sig om en enskilda frekvens och benledningens högre frekvenser generellt är mer osäkra bortses från detta i slutresultatet.

DISKUSSION

Hörseln försämrades med stigande ålder i normalbefolkningen, och ju högre ålder, desto snabbare. Hörseln i detta patientmaterial försämrades med 0,63 dB HL/år (luftledning) (normalt 0,1 dB HL/år för kvinnor och 0,25 dB HL/år för män) respektive 0,96 dB HL/år (benledning) (normalmaterial saknas). Resultaten visar att hörseln hos patienter med osteogenesis im-

perfecta försämrades i snabbare takt än hos normalbefolkningen. Dessutom börjar hörsel-försämringen tidigare i livet. 58 procent av patienterna i denna studie har någon form av hörselnedsättning och 28 procent bär hörapparat, vilket vida överstiger förhållandena i normalpopulationen. Dessa resultat överensstämmer väl med en stor finsk populationsstudie som omfattade alla finska patienter med osteogenesis imperfecta [1].

Tillfredsställande patienturval

Urvalet omfattade samtliga patienter boende i Stockholms län med diagnosen osteogenesis imperfecta och som fyllt 18 år. Prevalensen av sjukdomen är ungefär densamma världen över, ca 6–20/100 000 invånare, vilket överensstämmer med antalet patienter i vår studie. Sammantaget tyder materialets sammansättning på att de flesta patienter med känd osteogenesis imperfecta i Stockholm sannolikt ingått i studien.

Otillfredsställande subtypning

Initialt var avsikten att klassificera patienterna efter subtyp och jämföra hörseln. Alltför många av patienterna visade sig dock ha oklar subtyp eller hade aldrig blivit klassificerade enligt ovan eller med mutationsanalys. Inför framtida studier finns det anledning att klassificera materialet bättre med mutationsanalys (tillgängligt endast vid Akademiska sjukhuset i Uppsala) för att kunna se om grav osteogenesis imperfecta även ger större hörselnedsättning.

Bisfosfonaters fördelar eller nackdelar

Som medikamentell behandling rekommenderas i dag för barn vitamin D och kalcium (ofta i kosten) men även bisfosfonater har accepterats som standard, speciellt i medelsvåra/svåra fall och ges som det intravenösa bisfosfonatpreparatet pamidronat. De som påbörjat behandling i vuxen ålder tar i allmänhet tabletten alendronat en gång i veckan. Behandling

med bisfosfonater har visats påverka skelettet på ett positivt sätt och förefaller ha god effekt på morbiditeten, men många frågor är fortfarande obesvarade.

Ingen större skillnad behandlade/ej behandlade

Ett av studiens delmål var att undersöka om även hörseln kunde påverkas av bisfosfonatbehandling. Då en stor del av patienterna har ledningshinder, dvs påverkan på mellanörats mekaniska egenskaper, skulle det teoretiskt sett finnas möjlighet till en positiv effekt på hörseln på grund av bisfosfonaternas skelettstärkande effekter. Eftersom vissa patienter fått bisfosfonater före det första audiogrammet och vissa påbörjade behandlingen under studietiden indelades materialet i två grupper för att bäst kunna mäta behandlingens effekt: en grupp som fått bisfosfonater i tre års tid med hörselprov före och efter och en som inte fått det.

Resultaten visade ingen större skillnad mellan de patienter som fått respektive inte fått bisfosfonatbehandling. En tendens till snabbare försämring i benledningens högre frekvenser sågs dock hos de patienter som fått bisfosfonater. Detta kan dock bero på att medelåldern hos dessa patienter var högre och att de alltså redan från början hade sämre hörsel. Det är väl känt att hörselförsämringen accelererar med ökande ålder även i normalbefolkningen. Den enda studie som hittills undersökt bisfosfonaters effekt på hörseln vid osteogenesis imperfecta kunde inte heller finna några skillnader mellan behandlade och icke-behandlade [10] även om denna studie testade hörseln med enbart Rinnes prov.

KONKLUSION

Slutsatsen är att bisfosfonater inte tycktes påverka hörseln hos patienterna med osteogenesis imperfecta under observationstiden. Ytterligare studier behövs med uppföljning av hörseln hos vuxna och äldre patienter som långtidsbehandlas med bisfosfonater för att patienterna ska kunna dra nytta av de positiva effekterna på benstommen utan att riskera negativa effekter på hörseln.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Kuurila K. Hearing loss, balance problems and molecular defects in osteogenesis imperfecta: a nationwide study in Finland [dissertation]. *Annales Universitatis Turkuensis*; 2003.
2. Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis imperfecta. *GeneReviews* 28 jan 2005 [citerat 17 maj 2010]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=oi>
3. Osteogenesis imperfecta. Stockholm: Socialstyrelsen; 26 augusti 2010 [citerat 20 mars 2011]. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/osteogenesisimperfecta>
4. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418):1377-85.
5. Streubel SO, Lustig LR. Cochlear implantation in patients with osteogenesis imperfecta. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(5):735-40.
6. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):153-60.
7. Drake MT, Clarke BL, Khosla T. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proc*. 2008;83(9):1032-45.
8. Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPD systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(1):17-29.
9. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2003;18(1):126-30.
10. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lin-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(2):300-6.
11. Almqvist B. Handbok i hörselmätning. Solna: LIC; 1990.
12. Pearson JD, Morrell CH, Gordon-Salant S, Brant LJ, Metter EJ, Klein LL, et al. Gender differences in a longitudinal study of age-associated hearing loss. *J Acoust Soc Am*. 1995;97(2):1196-205.