

# **Tubadysfunktion**

Et litteraturstudie i diagnostiske metoder

Erik Bergholdt og Kasper Linde

*Vejleder: Professor Emeritus Jørgen Lous*

# Indholdsfortegnelse

Introduktion.....	3
Metode.....	4
Resultater.....	6
Diskussion.....	12
Konklusion.....	14
Referenceliste.....	17
Bilag 1.....	18
Bilag 2.....	19
Bilag 3.....	20
Sonotubometri.....	20
Tubomanometri.....	21
Bilag 4.....	22
9-step tympanometry.....	22
TTAG.....	23
Kontinuerlig impedans måling.....	24
Patient reported Valsalva.....	24
Observeret Valsalva.....	24
Bilag 5.....	25

## **Projekttitel:** Metoder til diagnostik af tuba dysfunktion - et litteraturstudie

### Introduktion

Det eustatiske rør (ET) er en lille anatomisk struktur der fungerer som en kompliceret ventil og forbinder mellemøret med nasopharynx. Røret er ca 30 - 40 mm. langt og omgivet i den yderste  $\frac{1}{3}$  del mod nasopharynx af primært m. levator palatini samt m. veli palatini, i den midterste  $\frac{1}{3}$  del af brusk og den inderste  $\frac{1}{3}$  del ind mod mellemøret indlejret i knogle. Røret er dimensioneret som to keglestubbe sat sammen apex mod apex, der udgør det snævre punkt i røret, også kaldet isthmus<sup>1</sup>. ET er overvejende lukket ud mod omverdenen men åbner ifbm. muskulær aktivitet af de omkringliggende muskler - f.eks. ved synk og gab. Det eustatiske rør tjener primært tre formål<sup>1-3</sup>.

1. Udgangsport for debris, væske og døde celler fra mellemøret
2. En barriere for vira, bakterier og snavs fra omverdenen så det ikke når ind i mellemøret
3. En ventil der ifbm. åbninger tillader overførsel af en luftbolus fra omgivelserne ind i mellemøret for at sikre stabile trykforhold.

Tubadysfunktion (*ETD = Eustachian Tube Dysfunction*) henfører til en manglende evne til at udføre ventil funktionen. Denne er særlig vigtig for at vedligeholde et raskt mellemøre og bevare en normal hørelse livet igennem<sup>2,3</sup>. Dette skyldes at mellemøre rummet er at betragte som en gaslomme hvor der, ved manglende tilførsel af luft fra omverdenen, over 1-2 timer vil opbygge sig et betydeligt undertryk. Årsagen er absorption af særligt NO<sub>2</sub>, over slimhinden og ind i blodet grundet et meget lavere partialtryk af NO<sub>2</sub> i blod sammenlignet med luft<sup>4,5</sup>. Såfremt man ikke har et stabilt mellemøretryk (+/- 50 daPa), men i stedet har perioder med betydeligt undertryk i mellemøret, er dette en væsentlig risiko for udvikling af kroniske mellemøresygdomme såsom retraktionslommer, kronisk mellemørebetændelse, slap trommehinde, kolesteatom og huller i trommehinden. Den patofysiologiske mekanisme menes at være en kombination af dannelsen af et transudat over slimhinden der driver en inflammatorisk proces samt træk på trommehindens elastiske væv<sup>3,6-8</sup>. I en dansk opgørelse henføres 80% af alle operationer på mellemøret som et resultat af ikke adresseret ETD<sup>8</sup>.

ETD er i epidemiologiske studier estimeret til at have en prævalens på ca. 5% og medfører > 2 mio. konsultationer/år i USA<sup>9</sup>. Det er klart at så udbredt en sygdom er væsentlig at erkende tidligt for at undgå patienter udvikler kroniske senfølger af hensyn til både den enkelte patient men også samfundet som helhed.

Udfordringen med ETD er at det er en sygdom, der er vanskelig at diagnosticere entydigt, idet der ikke eksisterer nogen guldstandard for definitionen. Udredningen afhænger i høj grad af de rapporterede symptomer og klinikerens ekspertvurdering<sup>1,2,10</sup>. Formålet med det aktuelle forskningsprojekt er at belyse, i hvilken grad der findes objektive metoder til diagnostik af ETD, som er anvendelige i en almen medicinsk klinisk praksis.

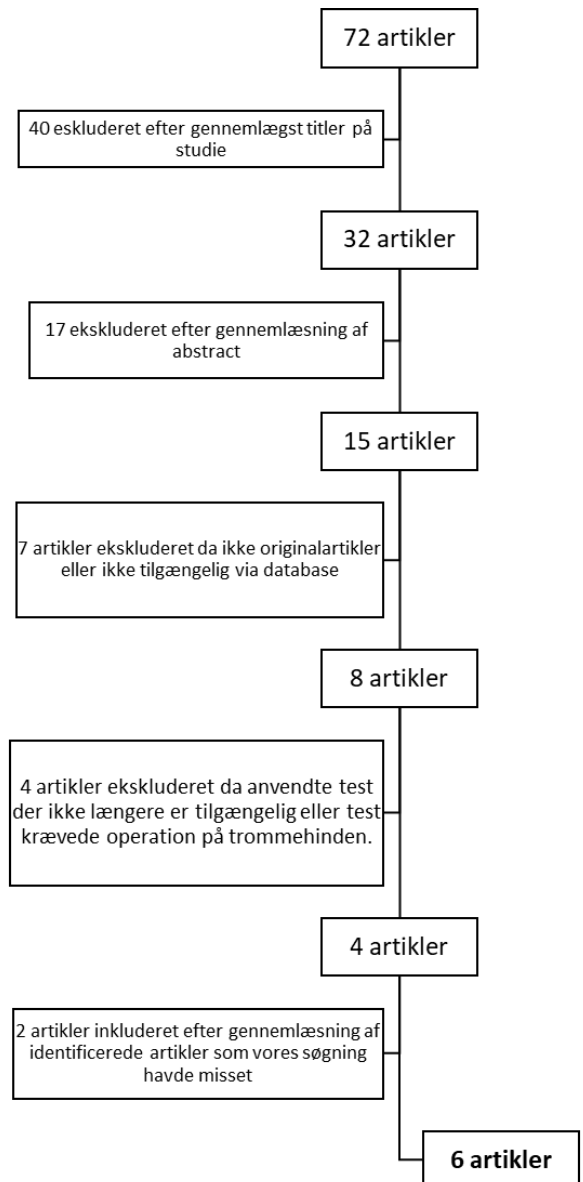
## Metode

Vi gennemførte d. 24.01.2024 en litteratursøgning i Pubmed for at identificere relevante artikler til at inkludere i litteraturstudiet. Søgning blev udført og løbende indskrænket som skitseret nedenfor.

Search #	Query	Filters	Results
11	"Eustachian Tube"[Mesh]AND"dysfunction"AND"diagnosis[tiab]"	Danish, English, from 1990/1/1 - 2024/1/24	72
10	"Eustachian Tube"[Mesh]AND"diagnosis[tiab]"	Danish, English, from 1990/1/1 - 2024/1/24	145
9	"Eustachian Tube"[Mesh]AND"diagnosis"	Danish, English, from 1990/1/1 - 2024/1/24	420
8	"Eustachian Tube"[Mesh]AND"diagnosis"	Danish, English	544
7	"Eustachian Tube"[Mesh]AND"diagnosis"	Danish	2
5	"Eustachian Tube"[Mesh]AND"diagnosis"		712
6	<u>lous. jørgen</u>		56
4	"Eustachian Tube"[Mesh]AND"diagnosis"	Clinical Trial	18
3	"Eustachian Tube"[Mesh]AND"dysfunction"	Clinical Trial	43
2	"Eustachian Tube"[Mesh]AND"dysfunction"		788
1	<u>eustachian tube dysfunction</u>		2,323

72 artikler blev inkluderet til gennemsyn af overskrifter. Efter gennemlæsning af titlerne på studiet blev 40 artikler ekskluderet. Gennemlæsning af abstract medførte at yderligere 17 artikler ekskluderet, da der enten var tale om interventionsstudier, undersøgte udstyr der ikke er tilgængelig i almen praksis, eller subgruppe studier på specifikke sygdomme som f.eks. patienter med læbe- ganespalte eller Downs syndrom. Efter yderligere gennemlæsning blev yderligere 7 ekskluderet, da der ikke var tale om originalartikler (5) eller vi ikke havde adgang til artiklerne gennem de tilgængelige databaser (2). 4 artikler blev herefter ekskluderet, da den undersøgte diagnostiske metode (Tubomanometri) ikke længere er tilgængelig på markedet (3) og (1) blev fjernet pga. brug af kirurgisk intervention. Slutteligt blev 2 artikler inkluderet i litteraturstudiet som vores søgning havde misset da der i de resterende artikler var referencer til den pågældende artikel og den af begge forfattere blev vurderet relevant til at belyse litteraturstudiets forskningsspørgsmål.

Vi har altså jf. ovenstående fremgangsmåde identificeret seks artikler, som vi mener er egnede til at belyse forskningsspørgsmålet.



## Kvalitetsvurdering

Da det er et selvstændigt formål med forskningstræningsopgaven for forfatterne at træne deres evne til at læse og forstå videnskabelig litteratur, har vi valgt at medtage en kvalitetsvurdering af de inkluderede artikler.

Da der er tale om artikler der undersøger diagnostiske procedurer, har vi valgt at vurdere artiklernes kvalitet ud fra STARD-2015<sup>11</sup> kriterierne og tildelt hver enkelt artikel en "STARD score" ud fra hvor mange af de enkelte vurderingskriterier artiklen opfylder.

Artiklernes kvalitet vurderes dog ikke alene ud fra STARD-2015 kriterierne, men også ud fra almindelig kritisk litteraturlæsning.

## Resultater

ETDQ-7 (Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire 7 item - se *Bilag 1*) anvender patientrapporteret data i form af et spørgeskema. Patienter besvarer 7 spørgsmål med en score fra 1-7 (Likert skala) og angiver hvor stort et problem de adspurgte symptomer har været for dem den seneste måned. Antagelsen er, at des højere score, des større sandsynlighed for tilstedeværelsen af ETD.

Studie	Design	Land	Population	Resultater ETDQ-7 score, avg	AUC (CI)	Sens/spec
Value and Discriminative Power of the Seven-Item Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire <i>Laryngoscope, 2015 Van Royen et al<sup>12</sup></i>	Diagnostisk test studie	Holland	oETD, n=39 pETD, n=8 kontrol, n=22	oETD = 25,77 pETD = 27 raske = 9,91	oETD vs kontrol 95% (0,874-1,00)  pETD vs kontrol 96% (0,883-1,00)  oETD vs pETD 41,8% (0,227-0,610)	Ikke rapporteret
Diagnostiske kriterier	<b>oETD:</b> Symptomer, Type-C tympanogram eller Nine-step tympanometri, tubomanometri <b>pETD:</b> Autofoni der forsvinder i liggende stilling. vejtrækningssynkron bevægelser af TH (CT-scannes for at udelukke anden sygdom) <b>kontrol:</b> ingen ETD symptomer					STARD-2015 score 17/34
Styrker	Hollandske befolkning sammenlignelig med danske ROC-kurve og AUC tyder på høj diskriminationsevne overfor raske.					
Svagheder	Patienter inkluderet fra tertiært behandlingssted, må antages at være de sygeste. Køn samt alder varierer betydeligt imellem de tre undersøgte populationer. Kan ikke diskriminere patienter med oETD fra patienter med pETD.					
Delkonklusion	ETDQ-7 kan anvendes til at sandsynliggøre at patienter uden gener fra ørerne ikke lider af ETD eller at bekræfte at patienter med symptomer fra ørerne har symptomer fra ørerne. Det er ikke muligt at adskille patienter med oETD fra patienter med pETD baseret på deres besvarelse af ETDQ-7. Det er muligt ETDQ-7 vil kunne anvendes som follow-up instrument hos den enkelte patient over tid.					

oETD: Obstrucitive ETD

pETD: Patulous ETD

Forfatterne ønskede i denne artikel at se på ETDQ-7 spørgeskemaets evne til at skelne mellem reel ETD og en gruppe uden ETD men med andre ørelidelser. Derudover ville man se på om diskriminationsevnen kunne øges ved at tilføje yderligere spørgsmål til screeningsværktøjet.

Studie	Design	Land	Population	Resultater ETDQ-7 score (Q1-Q3)	Diskriminationsevne ETDQ-7 (AUC)	Diskriminationsevne 15-item (AUC)
Screening for Eustachian Tube Dysfunction in Clinical Practice Using the Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire-7 <i>Laryngoscope, 2022 Comesso et al.</i> <sup>13</sup>	Cohort study.	USA	ETD n=74  non-ETD EF n=16  kontrol n=18	ETD: 3,0 (1,7-4,1)  non-ETD EF: 3,2 (2,0-4,9)  kontrol: 1,5 (1,0-3,4)	ETD vs kontrol 0,712  ETD vs non-ETD EF 0,569	ETD vs kontrol 0,814  ETD vs non-ETD EF 0,801
Diagnostiske Kriterier	ETD: Diagnose registreret i journal non-ETD-EF: Angivet øregener v. seneste kontrol men ikke registreret m. ETD diagnose Kontrol: Ingen ETD diagnose og ingen øreklager ud fra journal.					STARD-2015 score 24/34
Styrker	Godt med en sammenligningsgruppe der har lignende symptomer men ikke lider af ETD.					
Svagheder	Få subjekter i kontrol og non-ETD EF grupper sammenlignet med ETD-gruppe. Ulig lønsfordeling. Vage inklusionskriterier som referencestandard.					
Delkonklusion	Eneste spørgsmål hvor der er statistisk signifikant forskel grupperne imellem på det udviklede 15-item spørgeskema er svimmelhed. Mean ETDQ-7 score samt IQR overlapper i vid udstrækning hinanden. EDTQ-7 score kan ikke bruges til at skelne mellem reel ETD og non-ETD Ear-fullnes.  Tilføjelse af yderligere symptomspørgsmål med dikotom svarmulighed (ja/nej) øger diskriminationsevnen af testen fra hhv. 0,712 -> 0,814 og fra 0,569 -> 0,801. Hvorvidt den opnåede diskriminationsevne er tilstrækkelig til klinisk anvendelse beror på en subjektiv vurdering.					

ETD: Eustachian Tube Dysfunction

Non-ETD EF: Non Eustachian Tube Dysfunction Ear Fullness

Tympanometri blev undersøgt som diagnostisk redskab. I analysen er kun anvendt tolkning af Tympanometric Peak Pressure (TPP). Forsøgsdeltager inddeles i to grupper, symptomatisk eller asymptomatisk baseret på deres besvarelse af ETDQ-7 spørgeskemaet.

Studie	Design	Land	Population	Resultater	Tympanometri kurve type	Tilstedeværelse af andre sygdomme
Interpretation of Normal and Abnormal Tympanogram Findings in Eustachian Tube Dysfunction <i>Otol &amp; Neurotol 2020 Parsel et al.<sup>14</sup></i>	Cross-sectional study with prospective data collection.	USA	Ingen symptomer n=101  Symptomer n=149	Ingen symptomer -10 [20]  Symptomer -25 [100]	Ingen symptomer A: 99% B: 0 C: 1%  Symptomer A: 61,1% B: 16,1% C: 22,8%	Ingen symptomer Rhinitis: 25,7% CRS: 2% GERD: 27,7% Høretab: 74,3%  Symptomer Rhinitis: 54,4% CRS: 15,4% GERD: 37,6% Høretab: 67,1%
Diagnostiske kriterier	ETD: En ETDQ-7 score på mere end 2,1 Positive index test TPP < -100 daPa					STARD-2015 score 27/34
Styrker	Forholdsvis stor population Grupper rimeligt sammenlignelige ud fra demografi. ETDQ-7 udfyldes før audiometrisk undersøgelse					
Svagheder	Kun det øre med den laveste TPP inkluderes i analysen, da det antages at det er dette øre, der er årsagen til patientens symptomer. Det fremgår ikke hvorfor de ikke vælger at stole på patientens angivelse af hvilket øre de oplever symptomer fra, som ellers angives i besvarelsen af ETDQ-7. Tilstedeværelse af andre symptomer er ud fra diagnosekoder hvilket indebærer risiko for reporterbia					
Delkonklusion	Normal tympanometri med A-kurve udelukker ikke underliggende ETD. Generelt er tympanometri et dårligt værktøj til at finde patienter med ETD. Patienter med Rhinitis er i øget risiko for at have underliggende ETD.					

CRS: Chronic Rhinosinuitis

GERD: Gastro Esophageal Reflux Disease



Forfatterne forsøger at udvikle et nyt PROM (*Patient Reported Outcome Measure*) instrument de kalder CETDA (Cambridge ETD Assessment - 10 item) og efterfølgende, sammenlignet med ETDQ-7, teste dets evne til korrekt at identificere og diskriminere patienter med ETD i fire forskellige grupper af subjekter. Efterfølgende testes om resultat af PROM korrelerer med objektive tests for ET-funktion ved anvendelse af Sonotubometri samt Tubomanometri.

Studie	Design	Land	Population	Resultater CETDA	ETDQ-7
The Performance of Patient-reported Outcome Measures as Diagnostic Tools for Eustachian Tube Dysfunction <i>Otol &amp; Neurotol, 2018</i> Smith et al. <sup>15</sup>	Case-control diagnostic accuracy study.	UK	oETD: 60 pETD: 7 Syg-nonETD: 24 Rask: 33	CETDA kan statistisk signifikant skille de raske fra de tre andre grupper (p<0,001).  De andre grupper kan ikke adskilles statistisk signifikant.	ETDQ-7 kan statistisk signifikant adskille de raske fra de andre grupper (p<0,001)  De andre grupper kan ikke adskilles statistisk signifikant.
Diagnostiske kriterier	Table 1				STARD-2015 score: 33/34
Styrker	Godt med inklusion af en gruppe der har øresymptomer men ikke ETD da det repræsenterer den kliniske virkelighed. Interessant med inklusion af funktionstest som alternativt standard for tilstedeværelse af ETD modsat "expert opinion". Gode diagnostiske og inklusionskriterier.				
Svagheder	Ingen tabel der beskriver demografi for populationerne, er gemt i teksten.				
Delkonklusion	Hverken CETDA eller ETDQ-7 har en klinisk meningsfuld anvendelse da deres effekt til at identificere patienter med ETD forsvinder når testen anvendes i det kliniske setting den skal fungere i. De kan kun anvendes til at afgøre om patienter er raske eller ej. Sonotubometri og Tubomanometri identificerer lige mange som hhv. syge og raske, men det er ikke de samme patienter.				

Forfatterne inkluderer 116 patienter der henvender sig med symptomer der kunne være forenelige med ETD jvf. nedenstående kriterier. Disse gennemgår alle en "standard-of-care" assessment der indeholder anamnese, otoskopi, høretest samt tympanometri. Resultater af denne gennemgang samt sygdomshistorik, inkl. effekt af forsøgte interventioner, præsenteres for en international ekspertgruppe på seks personer der, ud fra case diskussion, vurderer, hvorvidt en patient har ETD eller ej. Dette er standarden for ETD diagnosen. som de 14 objektive tests (9 for oETD og 5 for pETD) holdes op i mod.

Studie	Design	Land	Population	Resultater		
<i>Eustachian tube dysfunction: A diagnostic accuracy study and proposed diagnostic pathway PLOS One, 2018 Smith et al.<sup>16</sup></i>	Diagnostic accuracy study	UK (Cambridge) 2016-2017	n=114 Efter expert panel n oETD = 57 n pETD = 12 n anden diagn = 45	Internationalt ekspertpanel er kun enige om ETD diagnose i 75% af tilfældene.	PROMs kan ikke anvendes til at diagnosticere ETD.  Youdens Index 0,05-0,16.	Mindst dårlige tests er:  Tympanometri (daPa < -50 daPa) Sonotubometri Tubomanometri (ikke længere tilgængelig)
Kriterier	ETD: >18 år, 1 af følgende: 2 subjektive symptomer på ETD AND/OR retraktionslomme AND/OR C-kurve (<-100daPa) = nuværende klinisk praksis					STARD-2015 score 33/34
Styrker	Undersøger flere diagnostiske test modaliteter på samme kohorte.					
Svagheder	Den standard som alle de diagnostiske tests holdes op imod (ekspertvurdering) er ikke særlig nøjagtig.					
Delkonklusion	Hverken en international ekspertgruppe eller nogle af de 14 objektive tests har i sig selv en tilstrækkelig høj sensitivitet eller specificitet til at kunne anvendes som guldstandard for at diagnosticere ETD.					

PROM: Patient Reported Outcome Measure (Spørgeskema)

Youdens index: Udtryk for AUC i ROC analyse - jo tættere på 1 des bedre diskriminativ evne af test.



12 af de førende internationale eksperter indenfor ETD, både klinisk og forskningsmæssigt, mødtes i Amsterdam for at opnå en konsensus omkring bla. definition af- og diagnostik af ETD.

Studie	Design	Land	Population	Resultater	Klinisk vurdering bør indeholde:	
Eustachian tube dysfunction: consensus statement on definition, types, clinical presentation and diagnosis Schilder et al. <sup>2</sup>	Statusartikel, workshop	England	N/A	<p><b>Symptomer der skyldes mangelfuld trykregulering af mellemøret.</b></p> <p>Akut ETD &lt;3 mdr Kronisk ETD &gt;3 mdr</p> <p><b>Subtyper:</b> Dilatorisk ETD → Funktionel → Dynamisk → Anatomisk Baro-ETD Patuløs ETD</p>	<p>→ Otoskopi/-mikroskopi → Tympanometri → Rinne og Webers eller høreprøve. → Naso Pharyngo Skopi</p> <p>Symptomer + klinik der taler for negativt MØ-tryk</p> <p>Ved patuløs ETD skal ses bevægelse af TH synkront med vejtrækning.</p>	<p>PROM scores kan ikke bruges</p> <p>Behov for forskning indenfor → Bedre PROM → Objektive tests → Epidemiologi → RCT af interventioner der.</p>
STARD-2015 score	N/A					
Kriterier	N/A					
Styrker	Førende eksperter på området.					
Svagheder	Workshop betalt af Acclarent Inc der også har inviteret eksperterne, deltaget i mødet og medvirket til at skrive artiklen. Lavt evidensniveau i form af "expert opinion".					
Delkonklusion	Behov for yderligere forskning (gerne RCT) der inkluderer ovenstående kliniske værktøjer som en del af undersøgelserne. Mere skarpe inklusionskriterier. Behov for en "guldstandard" som reference i fremtidige studier.					

MØ-tryk: Mellemøretryk

## Diskussion

Et gennemgående problem ved diagnosticering af ETD er, at der endnu ikke findes en guldstandard, der med sikkerhed kan fastslå diagnosen. Et af problemerne ligger formentlig også i at forskerne fortsat ikke er enige om hvilke kriterier der skal opnås for at man har ETD. Indtil videre er det fortsat laveste evidensniveau med konsensus der har forsøgt at opsætte en række diagnostiske kriterier<sup>2</sup>.

Ved vores litteraturgennemgang er det et tilbagevendende problem at ingen af studierne bruger den samme referencemetode for at definere ETD. Det er således meget svært at sammenligne de forskellige studier pga manglende konsensus om guldstandard for diagnosticering af ETD.

Vi ønskede at finde en måde at diagnosticere ETD i almen praksis. På baggrund heraf var det også en nødvendighed at de diagnostiske redskaber til udredningen var en del af det der findes i almen praksis. Bl.a. spørgeskemaer og tympanometer.

### **PROM (Patient Reported Outcome Measures)**

ETDQ-7 undersøgelsen<sup>12</sup> rapporterer en gennemsnitlig ETDQ-7 score for de raske på 9,91, oETD på 25,77 og pETD på 27 hvilket er statistisk signifikant forskel imellem den raske kohorte og den oETD+pETD gruppen. ( $p < 0,001$ ). Det var dog ikke muligt at skelne obstruktiv oETD fra pETD. Det viste sig at specificiteten øgedes en smule ved at tilføje yderligere spørgsmål til det validerede ETDQ-7, men fortsat kun til at finde patienter med ørelidelser og ikke subklassificere ETD<sup>12</sup>.

Det overvejes om kontrolgruppen er relevant som sammenligningsgrundlag da det interessante ved den diagnostiske test er dens evne til at adskille patienter der lider af forskellige sygdomme men med sammenlignelige symptomer. Det ville have været mere interessant hvis man havde undersøgt den diskriminative evne af ETDQ-7 hos patienter med ETD overfor patienter uden ETD men med symptomer fra ørerne.

Dette spørgsmål forsøges afdækket i en anden af de inkluderede artikler<sup>13</sup> der dog anvender en udvidet version af ETDQ-7 spørgeskemaet.

Her afdækkes det at ved det udvidede spørgeskema er der ikke-signifikant forskel i besvarelserne mellem grupperne med ETD og non-ETD Ear Fullness ( $p = 0,389$ ).

Ift. brug af spørgeskemaer ser det ud til at det både det oprindelige ETDQ-7 skema og det modificerede er godt til at skelne syge fra raske, men ikke til at fortælle om årsagen til øregenerne er ETD, hvilken type af ETD eller om der er tale om en anden ørelidelse<sup>12,13</sup>.

Et tredje af de inkluderede studier<sup>16</sup> afsøger et tredje spørgeskema de kalder *CETDA* og tester det op imod ET ETDQ-7. Ydermere testes de to PROMs op i mod to forskellige objektive tests for funktionen af ET; Tubomanometri og Sonotubometri (se *Bilag 3*). PROMs samt Sonotubometri og Tubomanometri testes mod index test (expert opinion clinical diagnosis).

Sensitivitet (63%) og specificitet (79%) var identisk for de to objektive tests, men de patienter, de identificerede, korrelerede kun i 59/93 tilfælde.

For PROMs var der god diskriminationsevne over for raske med en høj sensitivitet (87%-91%) og specificitet (91-94%). Når der sammenlignes med andre patienter med øreklager falder specificiteten imidlertid til 33%.

Det tyder altså på at PROMs anvendelighed falder betydeligt når det bruges i en klinisk setting hvor patienterne ikke er screenede på forhånd, som det vil være tilfældet ved brug i almen praksis<sup>15</sup>. Som præsenteret ovenfor er der statistisk signifikant forskel i hvordan patienter besvarer et PROM hvis de har øregener vs. ingen øregener, men det kan diskuteres hvorvidt dette er klinisk relevant da patienter uden øregener formentlig ikke vil gå til læge med øregener.

### **Tympanometri**

Tympanometri er et flittigt brugt og tilgængeligt redskab i almen praksis.

En af de inkluderede artikler<sup>14</sup> undersøger hvorvidt man ud fra Tympanometric Peak Pressure, og dermed typen af tympanometri kurve, kan identificere patienter med ETD. En væsentlig svaghed ved dette studie er dog deres definition af ETD-gruppen da det udelukkende beror på en ETDQ-7 score  $>2,1$ . Der anvendes altså et instrument vi netop har vist er upålideligt til at skelne ETD fra andre øreklager og der er dermed risiko for at inkludere patienter i ETD gruppen som ikke lider af ETD, men en anden ørelidelse. Subgruppeanalyse (fig 2<sup>14</sup>) baseret på ETDQ-7 score samt type a tympanometrikurve giver en samlet sensitivitet på 98,4% en specificitet på 53,2% en PPV på 99,0% og en NPV på 40,9%. Med anvendelsen af tympanometri som diagnostisk redskab er der altså en betydelig risiko for at overse patienter der ud fra forfatterens definition har ETD.

I værste fald vil man kunne tolke dem som raske. Et af studierne viste dog at tympanometri sammenlignet med mange af de andre diagnostisk tilgængelige tests var det mindst dårlige til brug i almen praksis<sup>16</sup>

### **Funktionstests**

En af de inkluderede artikler undersøger den diagnostiske præcision af en række forskellige funktionstest for ETD<sup>16</sup>. Som Index test har forfatterne gjort et betydeligt stykke arbejde ved at indsamle anamnese, objektiv undersøgelse, tympanometri samt audiometri, og præsenteret dette for en international ekspertgruppe. Deres vurdering af hvorvidt patienten lider af ETD tjener som index testen de undersøgte funktionstest holdes op imod.

Det er vores vurdering at denne artikel har den bedste index test (og dermed sande ETD-patienter) af de inkluderede i dette litteraturstudie. Det er dog nævneværdigt at selv et internationalt ekspertpanel er uenige om, hvorvidt en patient har ETD eller ej i 25% af tilfældene.

De undersøgte funktionstests er beskrevet i bilag 3+4.

Ingen af de anvendte funktionstests kunne præstere en sensitivitet over specificitet  $>65\%$  holdt op mod index-testen.

Generelt er der en dårlig sammenhæng mellem patientens symptomer (målt ved PROM) og de undersøgte funktionstests. Der er i det undersøgte studie, ikke overraskende, sammenhæng mellem de af patienten rapporterede symptomer og eksperternes vurdering af tilstedevær af ETD.

## Konklusion

Vi ønskede at belyse i hvilken grad der findes objektive metoder til diagnostik af ETD, som er anvendelige i en almen medicinsk klinisk praksis. Vi fandt hurtigt ud af at det var svært at sammenligne de forskellige studier, da der fortsat ikke er konsensus om diagnosen ETD samt at der gennemgående manglede en guldstandard for bedst muligt at kunne sammenligne de forskellige resultater.

Der er talrige funktionstests beskrevet i litteraturen som vi dog ikke mener er anvendelige i en klinisk setting af flere årsager, 1) resultater korrelerer dårligt med den nuværende "best clinical practise" - en ekspertvurdering og 2) kræver specialiseret udstyr der er svært og tidskrævende at betjene.

Således synes vi at kunne konkludere følgende:

1. Der er behov for en bedre diagnostisk definition på ETD diagnosen.
2. Behov for yderligere studier der bruger samme reference standard og ETD diagnosekriterier.
3. Behov for studier der ser på mere uselekteret patientgrupper som det er tilfældet i almen praksis
4. Behov for yderligere studier der baserer sig på tilgængelige diagnostiske værktøjer brugt i almen praksis herunder PROMS og/eller tympanometri

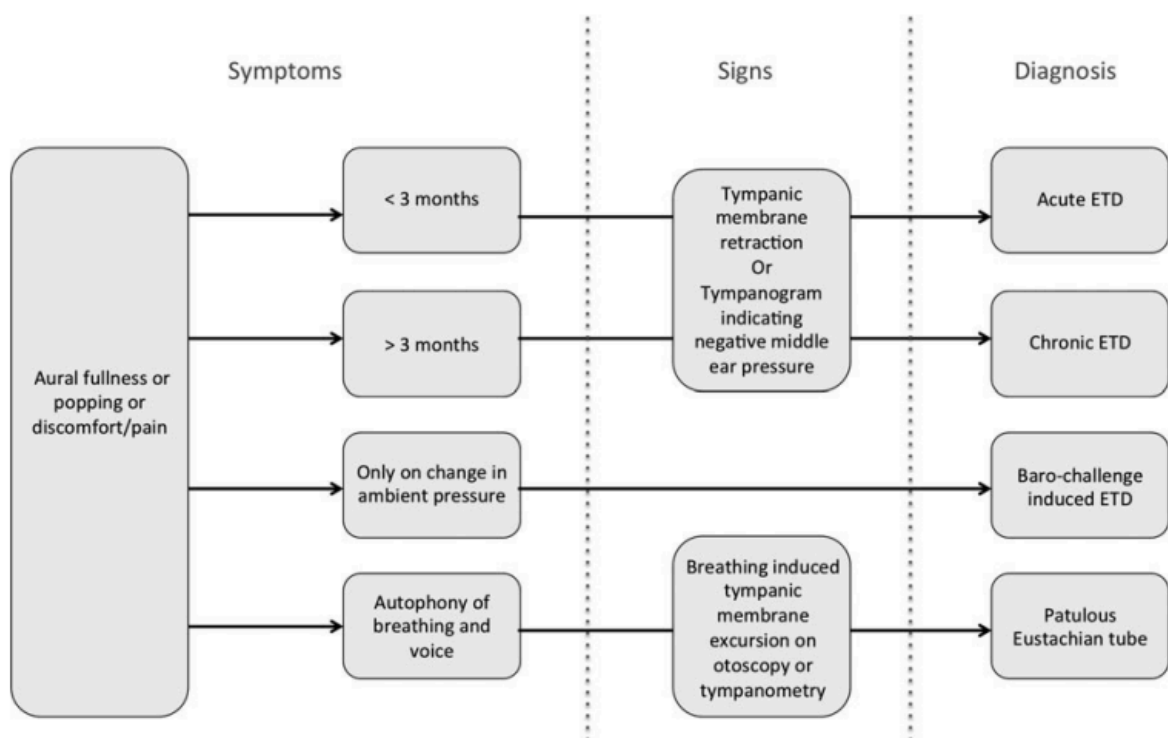
Dette er i tråd med de anbefalinger der er præsenteret i sidste inkluderede artikel<sup>2</sup> i litteraturstudiet der blev inkluderet gr. talrige referencer hertil.

## Perspektivering

En klinisk anbefaling til håndtering af mulig ETD i en almen medicinsk praksis vurderes ud fra vores litteraturstudie at kunne indskrænkes til følgende:

- Grundig anamneseoptag med fokus på trykrelaterede øregener - specifikke spørgsmål kan evt. formuleres med inspiration fra ETDQ-7 spørgeskemaet
- Otoskopi med vurdering af strukturelle ændringer på trommehinden (f.eks. retraktionslommer eller atelektase)
- Tympanometri med kriteriet -50daPA (C-kurve)

Denne tilgang er også i overensstemmelse med anbefalingerne præsenteret i artiklen af *Schilder et al*<sup>2</sup>. Vi mener at nedenstående flowchart er intuitivt og ved at følge dette vil vi i almen praksis kunne håndtere udredning af ETD på tilfredsstillende vis med de nuværende tilgængelige diagnostiske værktøjer.



Ref: Schilder et al<sup>2</sup>

Samlet mener vi at vi i Almen praksis har en opgave i at mistænke ETD, men at egentlig diagnostik hører til hos speciallæger i Øre- Næse- og Halskirurgi. I et af studierne, af nyere dato end Schilder et al<sup>2</sup> har man forsøgt at lave et andet flowchart til diagnosticering af ETD.. Se bilag 5.

Her præsenteres en mere dybdegående diagnostik, som dog kræver anvendelse af specialudstyr og særlig interesse, hvorfor vi vurderer at denne diagnostiske algoritme mere henvender sig til forskere indenfor feltet eller ørelæger med ekspertviden indenfor ETD.



## Referenceliste

Ref:

1. Brown S. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery Vol. 1, 2 and 3*. Vol 8th edition.
2. Schilder A, Bhutta M, Butler C, et al. Eustachian tube dysfunction: consensus statement on definition, types, clinical presentation and diagnosis. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(5):407-411. doi:10.1111/coa.12475
3. Tysome JR, Sudhoff H. The Role of the Eustachian Tube in Middle Ear Disease. *Adv Hear Rehabil*. 2018;81:146-152. doi:10.1159/000485581
4. Pau HW, Sievert U, Just T, Sadé J. Pressure changes in the human middle ear without opening the eustachian tube. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2009;129(11):1182-1186. doi:10.3109/00016480802570537
5. Padurariu S. middle ear pressure regulation.
6. Kempainen HO, Puhakka HJ, Laippala PJ, Sipilä MM, Manninen MP, Karma PH. Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1999;119(5):568-572. doi:10.1080/00016489950180801
7. Christov F, Gluth MB. Histopathology of the Mucosa of Eustachian Tube Orifice at the Middle Ear in Chronic Otitis Media With Effusion: Possible Insight Into Tuboplasty Failure. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018;127(11):817-822. doi:10.1177/0003489418796648
8. Rasmussen, Louise Skau, Søvsø M, Söderberg O, Tveterås K, Gaihede M. Frequency of otosurgical procedures and its results related to middle ear pressure regulation. Poster presentation presented at: Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Aalborg Hospital, Aarhus University Hospital.
9. Vila PM, Thomas T, Liu C, Poe D, Shin JJ. The Burden and Epidemiology of Eustachian Tube Dysfunction in Adults. *Otolaryngol Neck Surg*. 2017;156(2):278-284. doi:10.1177/0194599816683342
10. Liu S, Ni X, Zhang J. Assessment of the Eustachian tube: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(9):3915-3920. doi:10.1007/s00405-023-08026-5
11. STARD-2015-checklist.pdf. Accessed March 13, 2024. <https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/03/STARD-2015-checklist.pdf>
12. Van Roeyen S, Van de Heyning P, Van Rompaey V. Value and discriminative power of the seven-item eustachian tube dysfunction questionnaire. *The Laryngoscope*. 2015;125(11):2553-2556. doi:10.1002/lary.25316
13. Comness EA, Kaylie D, Risoli Jr T, Peskoe SB, Witsell D, Coles T. Screening for Eustachian Tube Dysfunction in Clinical Practice Using the Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire-7. *The Laryngoscope*. 2022;132(11):2217-2223. doi:10.1002/lary.29995
14. Interpretation of Normal and Abnormal Tympanogram Findings in Eustachian Tube Dysfunction. doi:10.1177/0194599820965236
15. Smith ME, Cochrane IL, Donnelly N, Axon PR, Tysome JR. The Performance of Patient-reported Outcome Measures as Diagnostic Tools for Eustachian Tube Dysfunction. *Otol Neurotol*. 2018;39(9):1129-1138. doi:10.1097/MAO.0000000000001931
16. Smith ME, Takwoingi Y, Deeks J, et al. Eustachian tube dysfunction: A diagnostic accuracy study and proposed diagnostic pathway. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0206946. doi:10.1371/journal.pone.0206946

# Bilag 1

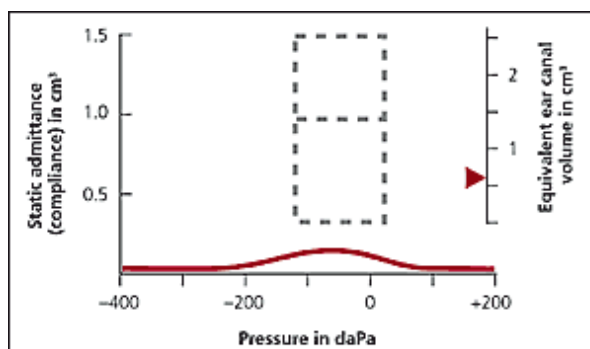
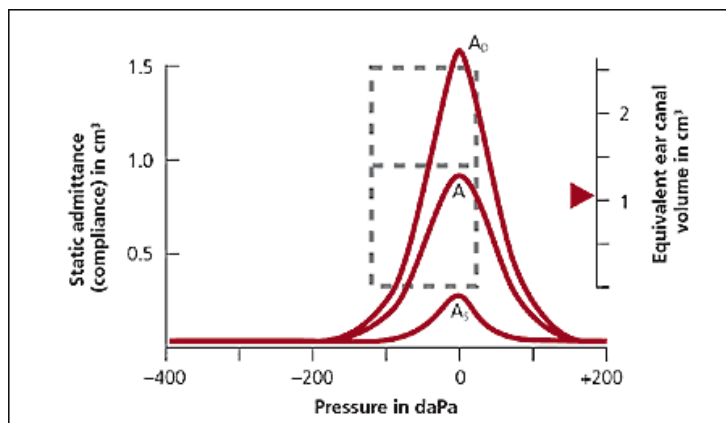
Eksempel på ETDQ-7 spørgeskema

During the past 1 month, how much of a problem was each of the following?	No problem		Moderate Problem			Severe Problem	
	1	2	3	4	5	6	7
1. Pressure in the ears?	1	2	3	4	5	6	7
2. Pain in the ears?	1	2	3	4	5	6	7
3. A feeling that your ears are clogged or "under water"?	1	2	3	4	5	6	7
4. Ear problems when you have a cold or sinusitis?	1	2	3	4	5	6	7
5. Crackling or popping sounds in the ears.	1	2	3	4	5	6	7
6. Ringing in the ears?	1	2	3	4	5	6	7
7. A feeling that your hearing is muffled?	1	2	3	4	5	6	7

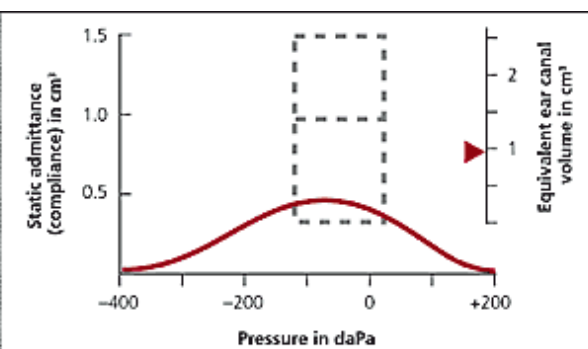
Ref: [https://www.researchgate.net/figure/Eustachian-Tube-Dysfunction-Questionnaire-7\\_fig1\\_347833807](https://www.researchgate.net/figure/Eustachian-Tube-Dysfunction-Questionnaire-7_fig1_347833807)

Score beregnes enten som total score eller total score / 7 (varierer i de inkluderede artikler).

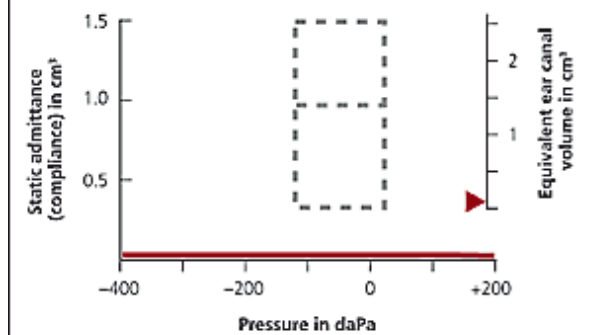
## Bilag 2



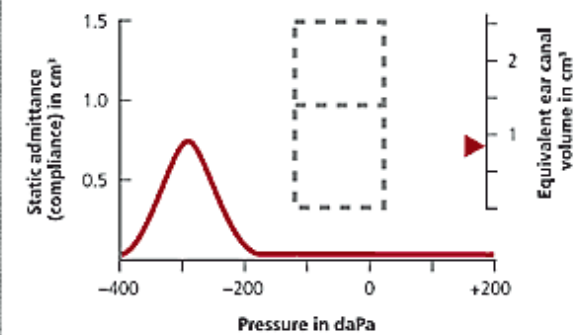
A. Type B tympanogram, normal ear canal volume.



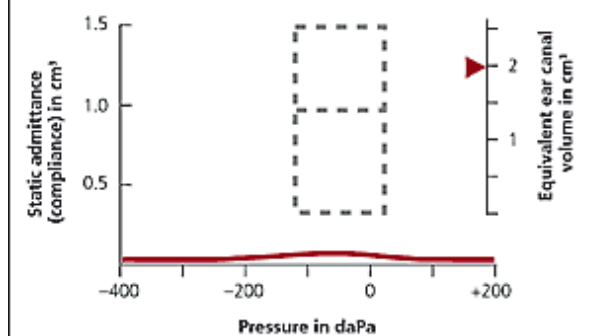
D. Tympanogram with wide curve.



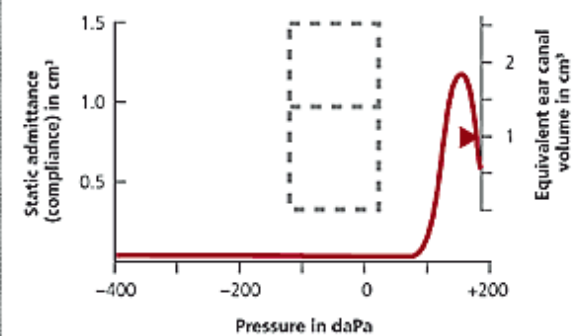
B. Type B tympanogram, low ear canal volume.



E. Type C tympanogram with significantly negative peak pressure.



C. Type B tympanogram, high ear canal volume.

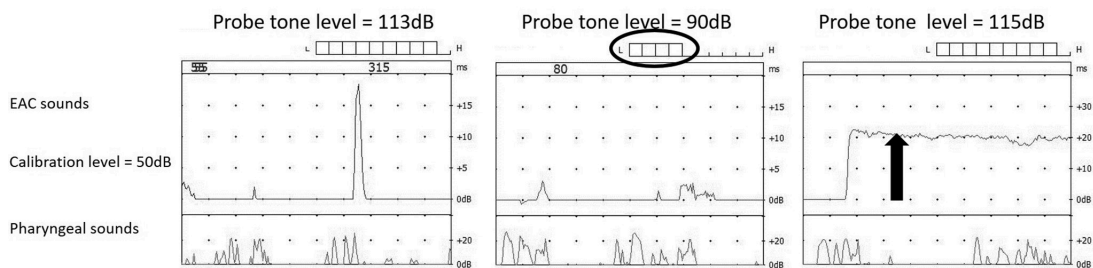
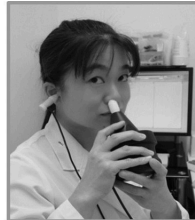


F. Tympanogram with a high peak pressure.

© 2004 DAVID KLEMM

# Bilag 3A

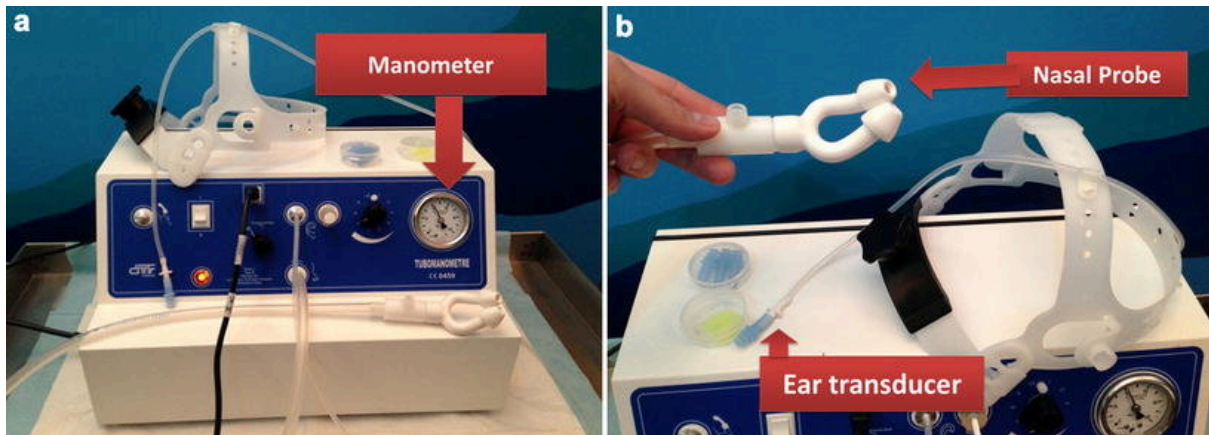
## Sonotubometri



Sonotubometri fungerer ved at der afspilles en lyd via en mikrofon ind igennem næsen på patienten, mens denne synker fem gange. Med en mikrofon placeret i øregangen opfanges en evt øgning af lydintensiteten i øregangen i forbindelse med et synk. Såfremt lydintensiteten i øregangen stiger >5dB under ifbm 3/5 synk konkluderes det at der er normal funktion af ET.

## Bilag 3B

### Tubomanometri

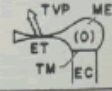
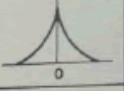
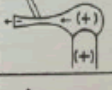

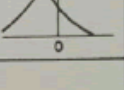
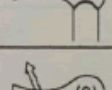
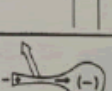
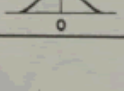
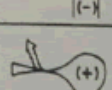
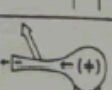
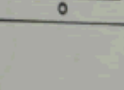
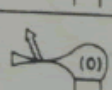
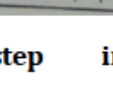
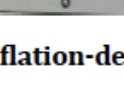


Tubomanometri udføres ved at der placeres en pumpe i næsen som øger trykket i nasopharynx stepvist til 30, 40 og 50 mbar. I forbindelse hermed synker patienten og med en tryksensor i øregangen måles ændringer i øregangstrykket der vil stige såfremt ET åbner og trykket fra nasopharynx forplantes op igennem ET til mellemøret og medfører en displacering af trommehinden lateralt ud i øregangen hvorved trykket heri stiger. En normal funktion af ET er defineret ved en åbning i 2/3 målinger.

Både Sonotubometri og Tubomanometri er overvejende forskningsredskaber og er ikke klinisk anvendelige i bred forstand.

## Bilag 4A

### 9-step tympanometry

9-STEP TYMPANOMETRIC INFLATION-DEFLATION EUSTACHIAN TUBE FUNCTION TEST			
STEP	ACTIVITY	MODEL	TYMPANOGRAM
1.	RESTING PRESSURE		
2.	INFLATION AND SWALLOW (x 3)		
3.	PRESSURE AFTER EQUILIBRATION		
4.	SWALLOW (x 3)		
5.	PRESSURE AFTER EQUILIBRATION		
6.	DEFLATION AND SWALLOW (x 3)		
7.	PRESSURE AFTER EQUILIBRATION		
8.	SWALLOW (x 3)		
9.	PRESSURE AFTER EQUILIBRATION		

**Figure 3: Nine step inflation-deflation tympanometric test.**

Ref: <https://www.longdom.org/articles-images-2022/Medical-Dental-Nine-10-1-623-g003.png>

1. Bekræft normalt mellemøretryk m. tympanometri.
2. Generer overtryk i øregangen, der forplanter sig ind i mellemøret. Synk tre gange for at udligne overtryk.
3. Lav tympanometri og bekræft, der er relativt undertryk i mellemøret nu hvor trykket er normaliseret i øregangen.
4. Synk tre gange for at udligne undertryk
5. Lav tympanometri og bekræft undertrykket er udlignet.
6. Lav undertryk i øregangen, der skaber et undertryk i mellemøret grundet træk på trommehinden som udlignes ved 3 synk.
7. Lav tympanometri og bekræft, der nu er relativt overtryk i mellemøret efter at trykket er normaliseret i øregangen.
8. Synk tre gange
9. Bekræft at det relative overtryk nu er udlignet og der igen er normalt mellemøretryk.

Kræver manuel kontrol af et tympanometer og er altså en specialmåling.



## Bilag 4B

### TTAG

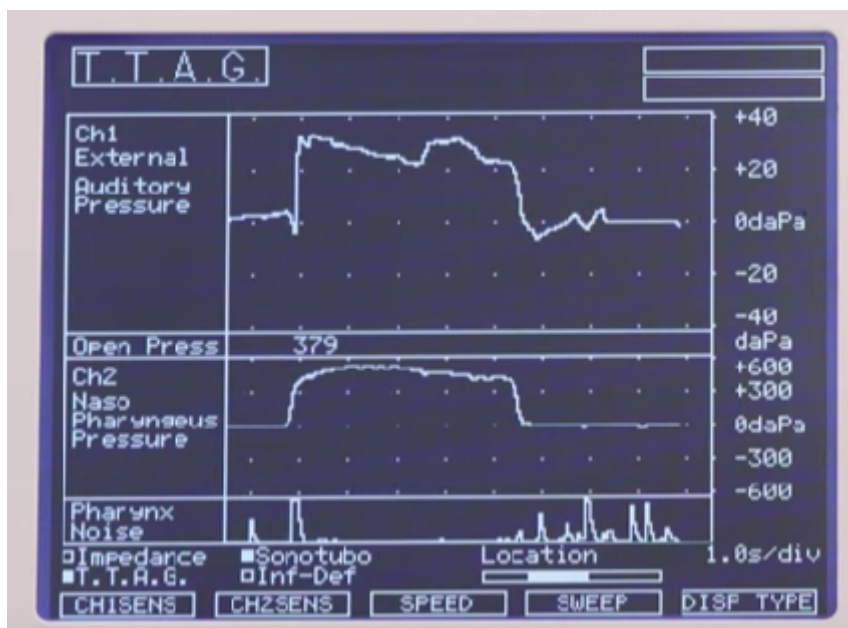
Undersøges ved hjælp af et særligt instrument kaldet RION JK-05A.

Via en trykmåler i øregangen undersøges hvorvidt en patient er i stand til at få overtrykket fra en Valsalvas manøvre til at medføre en trykstigning i øregangen ved at skubbe trommehinden udad som følge af et overtryk i mellemøret.

Det afsøges også hvorvidt en patient kan udligne trykket vha. et enkelt synk efterfølgende.



RION JK-05A



Data fra en TTAG test

## Bilag 4C

### Kontinuerlig impedans måling

Ved anvendelse af det ovenfor skitserede apparat laves en kontinuerlig måling af trykket i øregangen mens patienten trækker vejret hårdt og hurtigt i 10 sekunder med lukket mund. Såfremt patienten har et patuløst (konstant åbentstående) eustatisk rør vil trykket fra vejtrækningen forplante sig op i gennem røret og give udslag på målingen af trykket i ørekanalen via respirationssynkron bevægelser af trommehinden.

### Patient reported Valsalva

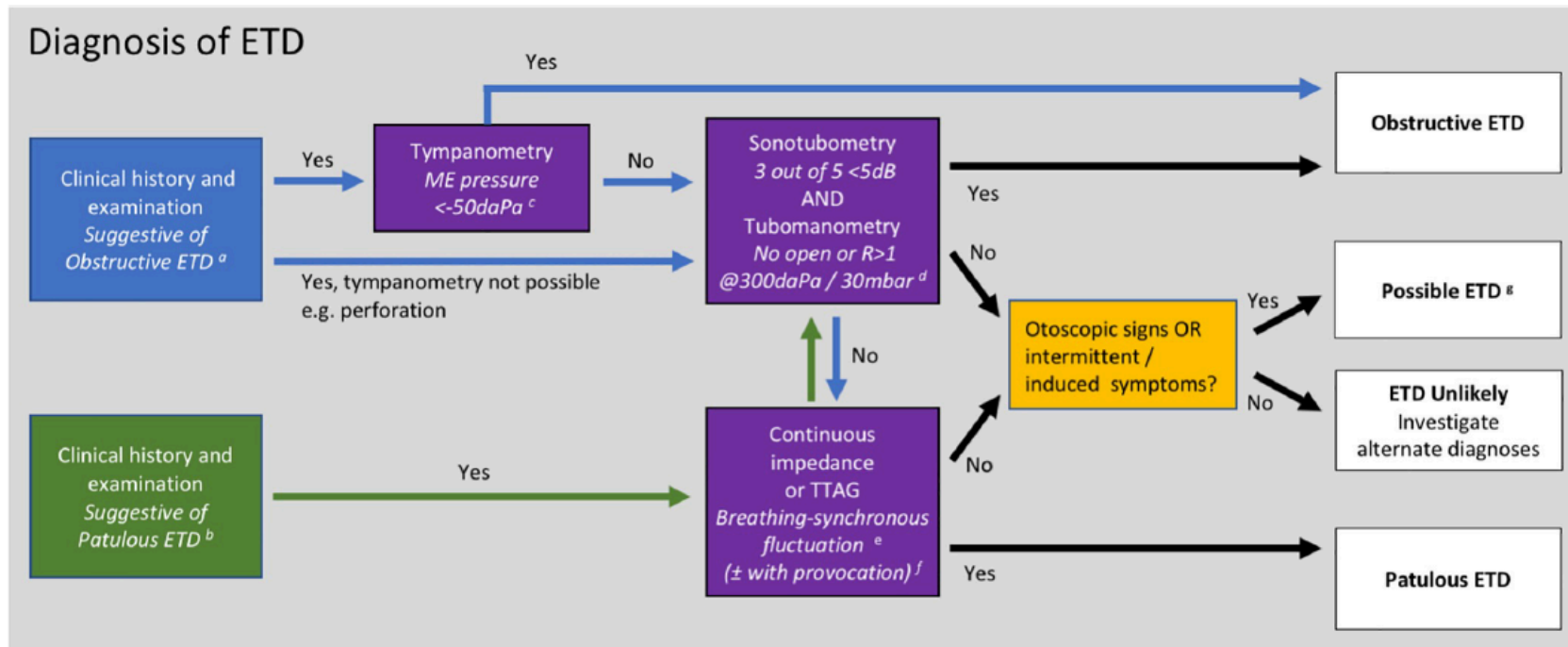
Rapporterer patienten at denne er i stand til at åbne det Eustatiske rør ved at udføre valsalvas manøvre.

### Observeret Valsalva

Bevæger trommehinden sig (observeret ved otoskopi) i forbindelse med at patienten udfører Valsalvas manøvre



## Bilag 5



**Fig 3. Proposed diagnostic pathway for ETD.** <sup>a, b</sup> While clinical assessment of a patient's history and conventional examination may not be diagnostic of ETD, they are nonetheless an important means to identify suitable patients for investigation. <sup>c</sup> Effort should be made during assessment of the clinical history to identify habitual sniffing, as a negative middle ear pressure in these individuals may not indicate OETD, and further testing should be undertaken. <sup>d</sup> Described diagnostic thresholds are based on the equipment and protocols used in our study, but may require adjustment if alternative methods are used <sup>e</sup> TTAG is recommended if a tympanic membrane perforation is present. <sup>f</sup> A simple provocation test for use in clinic is asking the patient to exercise (jog on the spot or climb a flight of stairs) prior to testing. <sup>g</sup> Consider repeating tests on a separate occasion to improve sensitivity in patients with variable ET function. Patients with baro-challenge induced OETD may present in this group.