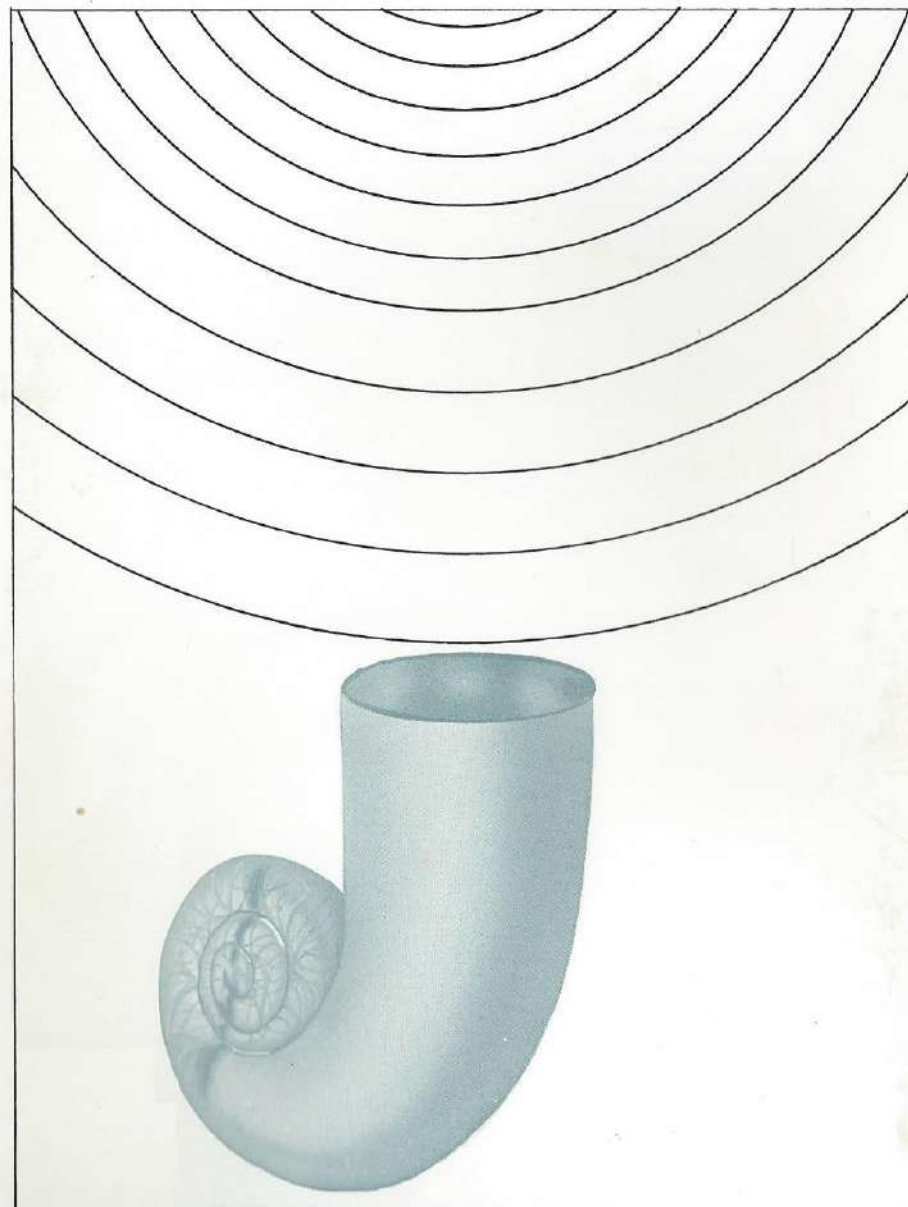


HOGE TONEN AUDIOMETRIE EN PLATINUM-OTOTOXICITEIT



R.J.A.M. van der Hulst

R.J.A.M. van der Hulst — HOGE TONEN AUDIOMETRIE EN PLATINUM-OTOTOXICITEIT

HOGE TONEN AUDIOMETRIE EN PLATINUM-OTOTOXICITEIT

HOGE TONEN AUDIOMETRIE EN PLATINUM-OTOTOXICITEIT

een methode voor de vroege detectie

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad
van doctor,
aan de Universiteit van Amsterdam,
op gezag van de Rector Magnificus
Prof. Dr.S.K. Thoden van Velzen,
in het openbaar te verdedigen in de Aula der Universiteit
(Oude Lutherse Kerk, ingang Singel 411, hoek Spui)
op donderdag 8 oktober 1987 om 16.00 uur precies

door

ROBERTUS JACOBUS ANTONIUS MARIA VAN DER HULST

geboren te Amsterdam

Promotor: Prof.Dr. N.A.M. Urbanus

Co-promotor: Dr.Ir. W.A. Dreschler

Beoordelingscommissie: Prof.Dr. A.J. Arisz
Prof.Dr. E. de Boer
Prof.Dr. W.J. Oosterveld
Dr. R.A. Tange

Het onderzoek werd verricht in het Audiologisch Centrum (hoofd: Dr.Ir.W.A. Dreschler) van de afdeling Keel-, Neus- en Oorziekten (hoofd: Prof.Dr. N.A.M. Urbanus) van het Academisch Ziekenhuis bij de Universiteit van Amsterdam en financieel gesteund door de Stichting het Heinsius Houbolt-fonds.

Aan mijn ouders,
voor Jacqueline,
Marc, Anique
en de baby

VOORWOORD

Het verrichten van wetenschappelijk onderzoek, dat zich tijdens de specialisten-opleidingsperiode ontwikkelt tot een proefschrift, vereist niet alleen van de promovendus, maar ook van zijn directe omgeving een groot doorzettingsvermogen. Allen die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift kan ik daarom ook niet genoeg danken.

Mijn promotor Prof.Dr. N.A.M. Urbanus heeft mij de gelegenheid geboden dit onderzoek te verrichten. Beste Niek, de nieuwe aanpak in het AMC begint zijn vruchten af te werpen. Ik ben je dankbaar, dat ik een van de eersten mag zijn die hiervan profiteert. Je enthousiasme en je ervaring in de didactiek hebben mij enorm geïnspireerd. Dit is slechts het begin.

Mijn co-promotor Dr.Ir. W.A. Dreschler heeft het schier onmogelijke mogelijk gemaakt. Wout, je hebt een medicus laten promoveren op (psycho-)fysische metingen. Je enorme energie en je geduld hebben mij vaak versteld doen staan. Ik ben je zeer erkentelijk.

Dit proefschrift zou niet tot stand zijn gekomen zonder de onuitputtelijke inzet van de gehele afdeling Audiologie. De vele honderden gehoor-testen die jullie, met veel zorg en begrip voor de patienten, hebben vervaardigd vormen de basis van het onderzoek. Anne Carine Heymans heeft met name de laatste twee jaar in belangrijke mate bijgedragen aan de organisatie en de uitvoering van het onderzoek. Ik voel me zeer verplicht.

Ook mijn collegae assistenten en stafleden hebben vaak tussendoor - maar voor mij niet onopgemerkt - een helpende hand geboden, waarvoor nogmaals mijn dank.

Het secretariaat van de KNO-afdeling heeft een belangrijke rol gespeeld bij de totstandkoming van het manuscript. Jeanetta en Mieke, jullie doorzettingsvermogen en accuratesse waren onmisbaar. Jullie zijn de enigen, die in deze promoveer-periode kilo's zijn aangekomen; Hopelijk zijn de na-weeen niet te zwaar.

Prof.Dr. L. Arisz, Prof.Dr. E. de Boer en Prof.Dr. W.J. Oosterveld ben ik erkentelijk voor hun kritische beoordeling van het proefschrift. Dit geldt ook voor Dr. R.A. Tange. Rinze, je hebt zowel aan het prille begin, als nu aan het eind op inspirerende wijze bijgedragen aan mijn intrede in de club van "ototoxicologen". Ik hoop op een productieve samenwerking in de toekomst.

Dr. C.H.N. Veenhof wil ik danken voor zijn waardevolle suggesties. Bovendien heeft hij met de collega-oncologen P.J.M. Bakker en W.W. ten

Bokkel Huinink (Antoni van Leeuwenhoekhuis) en de research-verpleegkundigen mevr. G. Simonetti en mevr. R. Dubbelman met enorme volhardendheid en vertrouwen alle patienten naar ons verwezen. Ik ben jullie zeer dankbaar.

De tekenkamer en de audiovisuele dienst van het AZUA hebben op zeer plezierige en vakkundige wijze een bijdrage geleverd.

Victor-Paul, bedankt voor je enthousiasme; We houden het in de familie.

En tenslotte, niet op de laatste plaats, maar als onmisbare kracht achter dit alles, mijn vrouw Jacqueline, tesamen met Marc en Anique, mijn boefjes. Jacqueline, zonder jouw daadwerkelijke hulp en zonder jouw eindeloos geduld bij mijn frequente afwezigheid zou ik niet zover zijn gekomen. We hebben het samen gehaald, we gaan er nu ook samen van nagenieten.

INHOUD

Hoofdstuk 1	Inleiding	11
Hoofdstuk 2	Literatuuroverzicht	13
2.1.	Hoge tonen audiometrie	13
2.2.	Ototoxiciteit en cisplatinum	16
2.2.1.	Het begrip ototoxiciteit	16
2.2.2.	Het pathologisch-anatomisch substraat en de pathofysiologie van ototoxiciteit	17
2.2.3.	Factoren die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van cisplatinum-ototoxiciteit	21
2.2.3.1.	Leeftijd	21
2.2.3.2.	Geslacht	21
2.2.3.3.	Otologische voorgeschiedenis	21
2.2.3.4.	Doseringen en toedieningsvormen (kuurschema's)	22
2.2.3.5.	Blootstelling aan lawaai	23
2.2.3.6.	Potentierende effecten van andere geneesmiddelen op cisplatinum-ototoxiciteit	24
2.2.4.	Beschermende factoren bij het ontstaan van cisplatinum-ototoxiciteit	24
2.2.5.	Vergelijkbaarheid met andere ototoxische geneesmiddelen	24
Hoofdstuk 3	Probleemstelling	27
Hoofdstuk 4	Materiaal en methoden	29
4.1.	Materiaal	29
4.1.1.	Patienten	29
4.1.1.1.	Populatie en meetprotocol	29
4.1.1.2.	Kuurgegevens	31
4.1.1.3.	Leeftijd	32
4.1.1.4.	Geslacht	33
4.1.1.5.	Otologische voorgeschiedenis	34
4.1.2.	Platinum-derivaten	35
4.1.2.1.	Cisplatinum	35
4.1.2.2.	Carboplatinum	37

4.2.	Methoden	39
4.2.1.	Apparatuur	39
4.2.1.1.	De Extended High Frequency Audiometer	39
4.2.1.2.	De conventionele audiometer	40
4.2.2.	Hoge tonen metingen	40
4.2.2.1.	Reproduceerbaarheid	41
4.2.2.2.	Normaal-waarden tot en met 20 kiloHertz	42
4.2.3.	Definities en begrippen	43
4.2.4.	Data-bewaking	48
4.2.5.	Statistiek	48
Hoofdstuk 5	Resultaten	51
5.1.	Resultaten per kuursoort	53
5.1.1.	Het ototoxiciteits-patroon bij cisplatinum 20 mg/m ² - en cisplatinum 50 mg/m ² -kuren	53
5.1.2.	Het ototoxiciteits-patroon bij de carboplatinum 350 mg/m ² -kuur	56
5.1.3.	De ernst van het ototoxisch gehoorverlies bij cisplatinum 20 mg/m ² - en cisplatinum 50 mg/m ² -kuren	58
5.1.4.	De ernst van het ototoxisch gehoorverlies bij de carboplatinum 350 mg/m ² -kuur	65
5.2.	Resultaten per parameter	67
5.2.1.	De parameter: leeftijd	67
5.2.2.	De parameter: geslacht	71
5.2.3.	De parameter: otologische voorgeschiedenis	72
5.2.4.	De parameter: eerdere kuren	75
Hoofdstuk 6	Slotbeschouwing	77
Hoofdstuk 7	Conclusies	97
Samenvatting		99
Summary		102
Geraadpleegde literatuur		105
Curriculum vitae		109
Appendix		110

1 - INLEIDING

Regelmatig wordt de Keel-, Neus- en Oorarts geconfronteerd met de vraag om onderzoek te verrichten naar gehoorverlies, ontstaan onder invloed van bepaalde farmaca. In centra waar oncologische patiënten worden behandeld met (potentieel) ototoxische chemotherapie bestaat daarnaast de behoefte aan een gehoorbewakende begeleiding, zoals deze ook in diverse therapieprotocollen wordt vereist. Mede onder invloed van een reeds bestaand samenwerkingsverband met het Antoni van Leeuwenhoekhuis ontstond voor de Keel-, Neus- en Oorheelkundige afdeling van het Academisch Ziekenhuis bij de Universiteit van Amsterdam (AZUA) een situatie, waarin frequent om onderzoek naar ototoxische bijwerkingen werd gevraagd. Tesamen met de patientengroep van de oncologische afdeling van het AZUA, kwam hierdoor een grote patientenpopulatie beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek. Tegelijkertijd werd binnen de vakliteratuur in toenemende mate gewezen op de mogelijkheid het diagnostisch c.q. audiometrisch arsenaal, voor het vaststellen van cochleaire schade, uit te breiden met (behulp van) routinematig te verrichten hoge tonen audiometrie. In dit verband werden frequenties tot 20.000 Hertz vermeld. Naar aanleiding hiervan werd in 1983 in ons Audiologisch Centrum de mogelijkheid gekreeerd om hoge tonen audiometrie te verrichten tot een frequentie van 20.000 Hertz. In de eerste fase konden, met behulp van gezonde proefpersonen en later met behulp van enkele patiënten, reproduceerbaarheids-testen worden uitgevoerd. Daarnaast werden de normaalwaarden met betrouwbaarheidsintervallen opgesteld. Dit leidde uiteindelijk tot de start van een klinisch onderzoek naar de ototoxiciteit van de cytostatica cisplatinum en carboplatinum. In dit patientenonderzoek werd als routine audiometrie verricht van 125 Hertz tot 20.000 Hertz. De keuze van de onderzochte farmaca werd bepaald door het feit dat de platinum-derivaten een ototoxische werking zouden bezitten en door het feit dat de platinum-derivaten als standaardtherapie worden gebruikt in de chemotherapeutische behandelingen van patiënten met een gemetastaseerd ovariumcarcinoom, een gemetastaseerd cervixcarcinoom of een gemetastaseerd testiscarcinoom. In het onderhavige onderzoek werd de nadruk gelegd op het bepalen van de waarde van hoge tonen audiometrie naast de routine audiometrie als middel van (vroeg) detectie van ototoxiciteit. Daarnaast bestond de verwachting dat door toepassing

van deze methode in een grote groep patienten nadere gegevens beschikbaar zouden komen over de ototoxiciteit van platinum-derivaten en de beïnvloeding daarvan in gunstige of ongunstige zin door diverse parameters. Alvorens het eigen onderzoek te verrichten, werd de literatuur onderzocht op gegevens over de toepassing van hoge tonen audiometrie met betrekking tot de ototoxiciteit van platinum-derivaten.

2. - LITERATUUR-OVERZICHT

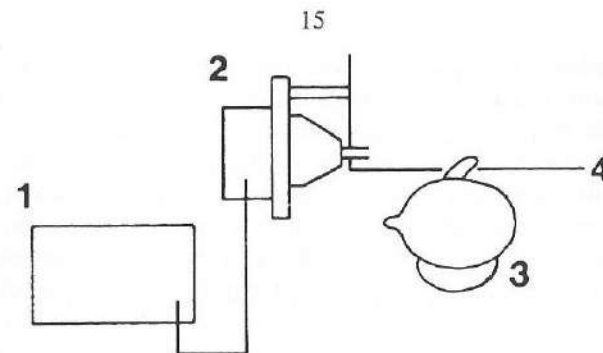
2.1. - HOGE TONEN AUDIOMETRIE

Het gebruikelijke toonaudiogram beslaat de frequenties 125 Hertz tot en met 8.000 Hertz, hoewel is aangetoond dat de cochlea van de mens tonen percepieert tot en met 24.000 Hertz (Wegel 1932, Rosen e.a. 1962). Tot aan het einde van de zeventiger jaren werd slechts beperkt melding gemaakt van onderzoek verricht in het frequentiegebied boven de 8.000 Hertz. Rosen e.a. deden in 1964 verslag van hun metingen tot 24.000 Hertz. Hiermee werd een eerste grondslag gelegd. De metingen werden verricht in 1962, bij een Afrikaanse populatie (de Mabaan-stam in Soedan, welke geïsoleerd leefde in een lawaai-arme omgeving). De onderzoeken werden niet verricht in een speciale audiometrie-kamer, doch meestal in de open lucht en de variaties, veroorzaakt door de stoorgeluiden zullen op grond hiervan aanzienlijk zijn geweest. Toch kon voor het eerst een benadering worden gegeven van de drempelwaarden voor deze hoge tonen en was de eerste stap gezet naar het ontsluiten van het hoge tonen gebied (> 8.000 Hertz) voor toekomstig onderzoek. De betrouwbaarheid en de reproduceerbaarheid van de hoge tonen drempelwaarden werden door Fletcher in 1965 aan een nadere analyse onderworpen. Gebruik makend van een Rudmose ARJ-4-HF-Audiometer (Fletcher 1965) werden metingen verricht tot 16.000 Hertz. Hierbij werden reproduceerbaarheidscoëfficiënten berekend tussen twee à drie metingen per proefpersoon. Fletcher stelde dat de betrouwbaarheid van zijn metingen acceptabel was. Met het oog op het ontbreken van een standaardisatie van de hoge tonen drempels, waarschuwde hij echter voor een vergelijking tussen de verschillende meettechnieken. Later paste Fletcher zijn hoge tonen audiometrie toe bij patienten met gehoorverlies na meningitis (Fletcher 1967). Hij stelde een verlies van hoge tonen perceptie vast, welke met routine audiometrie tot en met 8.000 Hertz niet zou zijn gemeten. Helaas vergeleek hij zijn patientengroep met een controlegroep bestaande uit - aan lawaai blootgestelde - gezonde militairen. Om deze reden moeten zijn conclusies met enige omzichtigheid worden bestudeerd.

Een van de eerste berichten over het gebruik van hoge tonen audiometrie bij de opsporing van ototoxiciteit kwam van de hand van Jacobsen e.a.

(1969). Met dezelfde Rudmose ARJ-4-HF-Audiometer als door Fletcher werd gebruikt, beschreef hij de vroege detectie van ototoxische bijwerkingen. Hij onderzocht zeven tuberculose-patienten, die met Kanamycine en Streptomycine werden behandeld en vond gehoorverlies in de hoge tonen van 8.000 tot 18.000 Hertz. Deze veranderingen in de hoge tonen perceptie zouden zijn opgetreden voorafgaand aan klachten van tinnitus en voorafgaand aan detectie met behulp van de conventionele audiometrie. Beiter en Talley (1976) bepaalden met behulp van een Hewlett-Packard Audiometer met een aangepaste hoofdtelefoon bij 41 jonge vrouwelijke proefpersonen de gehoordrempels tot en met 20.000 Hertz. Tevens bestudeerden zij de reproduceerbaarheid van hun bepalingen. Beiter en Talley concludeerden dat met een standaardapparaat in een eenvoudige opstelling een betrouwbare en bruikbare weergave van de hoge tonen drempel kon worden verkregen. Van belang is ook het overzicht van Northern en Downs (1972). Zij vergeleken eigen resultaten bij het bepalen van hoge tonen drempels met de resultaten van andere onderzoekers (Fletcher 1965, Harris en Meyers 1971). Northern en Downs onderzochten 237 proefpersonen met behulp van een Tracor-ARJ-4-HF-Audiometer. Omdat de verschillende hoge tonen audiometers op uiteenlopende wijze werden gec calibreerd (Zisli 1966, Harris 1971, Rosen 1964), waardoor de sound pressure levels (SPL) voor wat betreft de gehoordrempel van de hoge tonen niet onderling vergelijkbaar waren, introduceerden zij tevens een omrekenfactor (correctiefactor). Hiermee waren zij in staat om in hun vergelijkende studie de niveauverschillen tussen trommelvlies-SPL en kunstoor-SPL te overbruggen voor wat betreft het calibreren. Zo werd een voorlopige hoge tonen drempelcurve bepaald en werd de hoge tonen drempel beschreven als een functie van de leeftijd bij het oplopen van de frequenties.

Vanaf 1977 verschenen van de hand van de Deense onderzoekers D. Osterhammel en P. Osterhammel diverse publicaties over resultaten van hoge tonen audiometrie met behulp van het zogenaamde Quasi Vrije-Veld systeem (1977, 1978, 1979 en 1980). Omdat de methode Osterhammel tegemoet komt aan het probleem van de vaste positionering van de geluidsbron, zal deze techniek uitgebreider worden beschreven aan de hand van figuur 1. De vaste positionering van de de geluidsbron is van essentieel belang in de hoge tonen audiometrie vanwege de korte golflengten in de hoge frequenties. Elke wisseling van de positie van een "ontvanger" in het geluidsveld, benadeelt de reproduceerbaarheid. De lengte van de geluidsgolven boven de 8.000 Hertz benadert namelijk de lengte van de gehoorgang. Door weerkaatsing tegen de wand van de gehoorgang of tegen het trommelvlies kan een patroon ontstaan van staande golven (Stinson 1984).



Figuur 1.
Blokdigram van het "Quasi vrije veld"-systeem volgens Osterhammel voor hoge tonen audiometrie. 1:hoge tonen audiometer; 2:transducer - in dit geval een luidspreker-; 3: proefpersoon; 4: de proefpersoon steekt een oor door het 65 mm Ø gat in een L-vormig scherm.

Vanuit een speciaal gebouwde hoge tonen audiometer wordt het testsignaal aangeboden aan de luidspreker (figuur 1). De luidspreker wordt voorzien van een konische plastic (polyvinylchloride) trechter teneinde het geluid te concentreren en van een L-vormig metalen scherm om de luidspreker zeer nauwkeurig te kunnen positioneren ten opzichte van het oor van de proefpersoon. De proefpersoon positioneert het oor door een gat van 65 mm diameter in het L-vormige scherm en vangt zo het geluid op. Het Quasi Vrije-Veld systeem levert voor de frequenties in dit onderzoek (8.000 tot en met 18.000 Hertz) maximaal 105 decibel Sound Pressure Level op. Na het vastleggen van de normatieve drempelwaarden tot 20.000 Hertz met bovengenoemde techniek (Osterhammel 1979) kon worden vastgesteld dat er met het toenemen van de leeftijd een snelle achteruitgang van de drempel optreedt in de hoge tonen perceptie. Er konden op deze wijze standaardcurven worden opgesteld per leeftijd-decade. De Quasi Vrije-Veld techniek bleek een reproduceerbare en betrouwbare methode van hoge tonen audiometrie te zijn bij mensen boven de leeftijd van 8 jaar. De klinische toepassing werd vooral van belang geacht in geval van presbycusis, ototoxiciteit, lawaaibeschatiging en onderzoek naar genetisch bepaalde slechthorendheid.

Tegenover de hierboven beschreven techniek van hoge tonen audiometrie presenteerden Fausti e.a. vanuit de Verenigde Staten een eigen methode, waarin ook aan de problemen van de vaste positionering van de geluidsbron werd tegemoet gekomen (Fausti 1979). Daarnaast beschreven Fausti e.a. uitvoerig de problemen met de signaalversterking in relatie tot de grote signaal-ruis verhouding, die nodig is om geen last te hebben van

laagfrequente stoorruis; deze ruis kan interfereren met de perceptie van het hoog frequente signaal op drempelnivo, vooral bij proefpersonen met een verminderde hoge tonen perceptie en een goede lage tonen perceptie. Omdat Fausti in zijn opstelling gebruik maakte van een speciale hoofdtelefoon, introduceerde hij een methode welke beter geschikt lijkt voor toepassing in de dagelijkse kliniek, dan het eerder beschreven schermstelsel van Osterhammel. Daarnaast is het bereik van het akoestisch signaal voor de hoge frequenties tot en met 20.000 Hertz bij de Fausti-methode 15 decibel hoger (d.w.z. 120 decibel maximaal SPL) dan het rendement volgens de methode van Osterhammel (105 decibel SPL maximaal).

De normaalwaarden, die Fausti e.a. met hun hoge tonen metingen hadden vastgesteld, waren echter afkomstig van - geselecteerde - beste metingen (niet de gemiddelde waarden) bij 30 oren van jonge proefpersonen met een volledig onbelaste otologische voorgeschiedenis. Zo werden fraaie referentiecurven met bijhorende standaarddeviaties gepubliceerd alsmede reproduceerbaarheidstesten tot en met 20.000 Hertz (Fausti 1979). Tenslotte benadrukten zij, met behulp van casuïstiek, het belang van het vastleggen van ototoxische veranderingen in de frequenties boven de 8.000 Hertz, terwijl ototoxische veranderingen nog niet zichtbaar waren op het conventionele audiogram onder de 8.000 Hertz (Fausti 1979). Diverse publicaties over de hoge tonen audiometrie en ototoxiciteit als gevolg van cisplatinum- of aminoglycosiden-behandeling volgden (Fausti e.a. 1984 a, 1984 b). Hierin werd bij herhaling gewezen op het belang van de vroege detectie van ototoxiciteit in de hoge tonen.

Tenslotte verdient het verschijnen van een publicatie van De Seta e.a. (1985), enige tijd na aanvang van het onderhavige hoge tonen onderzoek, vermelding. De Seta e.a. verrichtten een vergelijkende studie naar de voordelen van het gebruik van een hoofdtelefoonstelsel boven het Quasi Vrij-Veld-systeem. Hoewel de studie geen statistisch aantoonbare verschillen opleverde, stelden de auteurs, dat om louter praktische redenen, in een klinische opzet, het gebruik van een hoofdtelefoonopstelling de voorkeur verdient.

2.2. - OTOTOXICITEIT EN CISPLATINUM

2.2.1. - HET BEGRIIP OTOTOXICITEIT

Onder ototoxiciteit wordt een beschadiging van het gehoor- en even-

wichtsorgaan verstaan, welke is opgetreden als gevolg van een behandeling met geneesmiddelen.

Het is meer dan een eeuw geleden dat voor het eerst melding werd gemaakt van tijdelijke of permanente schade aan het binnenoor veroorzaakt door geneesmiddelen (Schwabach 1884, North 1890). Inmiddels is het van een groot aantal chemische verbindingen bekend dat toxische neveneffecten kunnen worden geïnduceerd in het binnenoor. Helaas bestaat er geen internationale afspraak over het klinisch te hanteren begrip ototoxiciteit, waaronder men zou dienen te regelen bij welke frequentie(s) (Hertz) en bij welke mate van gehoorverlies (decibel) men - tijdens of na gebruik van geneesmiddelen - mag spreken van ototoxiciteit. Daarnaast is het van belang dat andere oorzaken van een perceptief gehoorverlies dienen te worden uitgesloten, alvorens men de vastgestelde schade kan aanmerken als ototoxiciteit. Over het objectief klinisch vaststellen van schade aan het evenwichtsorgaan bestaan nauwelijks gegevens in de literatuur.

2.2.2. - HET PATHOLOGISCH-ANATOMISCH SUBSTRAAT EN DE PATHOFYSIOLOGIE VAN OTOTOXICITEIT

Er lijkt geen relatie te bestaan tussen de moleculaire structuur van een geneesmiddel en het patroon van de ototoxische bijwerking, welke het geneesmiddel kan veroorzaken (Schacht en Weiner 1986). Sommige middelen grijpen vooral aan op het gehoororgaan, andere op het evenwichtsorgaan. Zelfs in het binnenoor zijn er verschillen in pathologisch-anatomisch substraat, zoals de stria vascularis en het orgaan van Corti. Om op moleculair niveau het fenomeen ototoxiciteit te kunnen begrijpen, zou men in staat moeten zijn, de complexe factoren, die verantwoordelijk zijn voor het gehoorverlies, te onderscheiden. Zo is het vooralsnog onduidelijk of er een (zogenaamd biochemische) voorkeursinteractie zou kunnen optreden tussen een geneesmiddel en een receptor in het binnenoor. Evenmin bestaat er een duidelijk inzicht over de wijze waarop een geneesmiddel in staat is via de bloedbaan in de perilymfe te geraken, een zogenaamd farmacokinetisch mechanisme (Schacht en Weiner 1986). Vooral door middel van dierexperimenteel onderzoek is een nauwgezet beeld verkregen van de morfologische veranderingen, welke ototoxische geneesmiddelen teweeg kunnen brengen in het binnenoor. Het betreft hoofdzakelijk experimenten met guinea pigs. Humaan rotsbeenonderzoek bij cisplatinum-ototoxiciteit wordt slechts sporadisch vermeld in de literatuur. Naast het vele werk van Stadnicki en Fleischmann e.a. (1975) staat ons een aanzienlijke hoeveelheid publicaties over dierexperi-

menten ter beschikking teneinde de histopathologie van het - door cisplatinum beschadigde - binnenoor te kunnen overzien. Er is zeker sprake van enige eensluidendheid. De resultaten werden over het algemeen ontleend aan experimenten waarbij intramusculair of intraperitoneaal cisplatinum werd toegediend door middel van verschillende infusieschema's (Komune e.a. 1981, Nakai e.a. 1982, Tange e.a. 1984a, 1984b, Boheim e.a. 1985, Marco-Algarra e.a. 1985, Laurell e.a. 1986).

Histologisch onderzoek werd verricht op oppervlaktvaktepreparaten welke werden gemaakt volgens de techniek van Hawkins en Johnson (Hawkins e.a. 1975). Daarnaast werden scanning-electronen-microscop-preparaten vervaardigd (Nakai 1982), alsmede transmissie-electronen-microscop-preparaten (Nakai 1982, Marco-Algarra 1985). De haarcellen werden geteld (cytococheogrammen) met behulp van een interferentie-contrast-microscop (Tange e.a. 1984 b, Boheim e.a. 1985). De microscopische en ultra-microscopische veranderingen onder invloed van cisplatinum traden bij de guinea pig op in verschillende celsystemen. Het betrof met name de buitenste en binnenste haarcellen, de steuncellen (pilaarcellen) en de stria vascularis. De degeneratieve veranderingen onder invloed van cisplatinum troffen vooral en in eerste instantie de buitenste haarcellen, met name de eerste rij. Deze afwijkingen werden in de vroege fase van ototoxiciteit diffuus verspreid gevonden over alle windingen van de cochlea (Nakai e.a. 1982, Tange 1984 a en b). Boheim e.a. (1985) beschreven gelijksoortige veranderingen, maar benadrukten de voorkeur voor de basale windingen van de cochlea en het relatief vrijblijven van ototoxische degeneratie van de apicale haarcellen. De degeneratie van de buitenste haarcellen kon worden gevolgd door degeneratie van de binnenste haarcellen, maar veelal in minder ernstige mate. In de tunnel van het orgaan van Corti trad er vervolgens een pathologische verandering op van de buitenste pilaarcellen (Michaels 1982 en Tange 1984 b). De stria vascularis onderging onder invloed van cisplatinum een cystische degeneratie en een verlies van de marginale cellen. Desalniettemin waren deze veranderingen minder uitgesproken dan de pathologie van de buitenste haarcellen (Nakai e.a. 1982, Tange 1984 a). De ernst van de afwijkingen bij de guinea pigs leek vooral dosis-afhankelijk te zijn. Variaties vonden met name plaats in de hoogte van de dagdosis, 1,5 mg/kg tot 4 mg/kg lichaamsgewicht cisplatinum per dag en de duur van de toediening, 2 tot 20 dagen. Op deze manier kon het bovenbeschreven patroon van morfologische veranderingen ook worden gezien in het verloop van de tijd (Tange 1984 b, Boheim 1985, Marco-Algarra e.a. 1985).

Het humane rotsbeenonderzoek, spaarzaam beschreven in de literatuur, blijkt goed in overeenstemming te zijn met het bovengenoemde dierexperimentele werk, voor wat betreft de cisplatinum-ototoxiciteit. Hoewel

slechts casuïstiek beschikbaar is, blijken ook bij de mens de buitenste haarcellen van met name de basale windingen van de cochlea te degenereren ten gevolge van ototoxiciteit door cisplatinum (Strauss e.a. 1983).

Audiometrisch onderzoek in het dierexperimentele werk werd, wederom hoofdzakelijk bij de guinea pig, verricht met behulp van vrij veld-audiometrie (Tange e.a. 1984), brainstem-audiometrie (Nakai e.a. 1982, Laurell e.a. 1986) en (endo-)cochleaire potentialen metingen (Komune e.a. 1981). De binnenoorschade die aldus kon worden vastgesteld bleek dosisafhankelijk te zijn, met in achtneming van enkele variabelen, zoals een individuele gevoeligheid voor ototoxische veranderingen (Nakai e.a. 1983, Boheim e.a. 1985).

Er is in tegenstelling tot de spaarzame mededelingen over histologisch onderzoek een groot aantal studies gepubliceerd over het audiometrisch onderzoek naar de ototoxische neveneffecten van cisplatinum bij de mens. De incidentie van ototoxiciteit door cisplatinum - zoals is terug te vinden in diverse publicaties - zou variëren van 9 tot 91% (Piel e.a. 1974, Helson e.a. 1978, Rybak 1981 en Fausti e.a. 1984). Over de te gebruiken definitie van ototoxiciteit bestaat echter weinig eensluidendheid. Daarnaast blijkt er sprake van een grote diversiteit in gevolgde procedures, gebruikte meetapparatuur en meetomstandigheden (stille kamers, metingen op de ziekenzaal). Veel studies gaan voorbij aan het belang van het registreren van de vele kritische parameters of zijn in het geheel onvolledig: infusiesnelheden van het cisplatinum worden niet opgegeven, cisplatinumdoseringen worden niet vermeld, geleidingsverliezen worden onvoldoende kritisch bekeken en ototoxiciteit bezien per oor zal moeten worden vergeleken met ototoxiciteit per patient, etc., etc. Het bovenstaande heeft tot gevolg dat veel van deze studies noch zinvol vergeleken kunnen worden, noch zinvol geïnterpreteerd. Toch staan enkele adequate publicaties ter beschikking, niet in de laatste plaats van de hand van de Nederlandse auteurs, Vermorken e.a. (1982) en Van Zeyl e.a. (1984). Tevens zullen later besproken worden de onderzoeken van Piel e.a. (1974), Helson e.a. (1979), Aguilar-Markulis e.a. (1981), Reddel e.a. (1982), Strauss e.a. (1983) en Brown e.a. (1983). In deze studies - waarin metingen zijn verricht tot en met 8.000 Hertz - werd over het algemeen als definitie voor ototoxiciteit gehanteerd: minimaal 15 decibel perceptief gehoorverlies bij één frequentie of 10 decibel gehoorverlies bij twee frequenties. Met uitzondering van Strauss (1983) en Flemming (1983) werden series audiogrammen gemaakt tijdens cytostaticabehandeling, veelal bestaande uit één uitgangsaudiogram voor de behandeling, gevolgd door een controle-audiogram voor iedere nieuwe kuur (Piel 1974, Helson 1979, Aguilar-Markulis 1981, Reddel 1982, Vermorken 1983, Brown 1983 en Van Zeyl 1983). In bovengenoemde studies werd gekeken naar

ototoxiciteit van cisplatinum, toegepast zowel in monotherapie als in combinatietherapie. Van de overige cytostatica - in combinatie met cisplatinum toegediend - waren volgens de auteurs geen ototoxische nevenwerking beschreven. Alle behandelingen vonden door middel van intraveneuze toediening plaats. De meeste studies vermeldde dat de cisplatinum-ototoxiciteit in een eerste fase op karakteristieke manier kon worden geregistreerd in hogere frequenties, dat wil zeggen van 4.000 tot en met 8.000 Hertz. Hierin vonden ook de grootste drempelverschuivingen plaats. Deze bevindingen waren, zoals reeds vermeld, congruent met de resultaten van experimentele dierproeven. Toename van de ernst van de ototoxiciteit uitte zich in uitbreiding van de drempelveranderingen naar de lagere frequenties (4.000, 2.000 Hertz en lager). De gevolgen voor het spraakverstaan werden sporadisch beschreven. Slechts incidenteel zou een achteruitgang van het spraakverstaan zijn opgetreden, met name in het geval van snelle intraveneuze toediening en hoge cumulatieve doseringen van het cisplatinum. Over het tijdstip, na het begin van de kuur, waarop het gehoorverlies ten gevolge van ototoxiciteit zich manifesteert bestaan nog onvoldoende gegevens. Von Hoff e.a. (1979), Chapman e.a. (1982), Brown e.a. (1983) en Guthrie e.a. (1985) waarschuwden voor het vrij plotseling optreden van slechthorendheid enkele uren tot vier dagen na de cisplatinum-behandeling. Over het algemeen echter beschreven de diverse auteurs een langzaam progressief ototoxisch gehoorverlies als functie van een oplopende cumulatieve cisplatinum-dosis (Piel e.a. 1974, Helson 1979, Aguilar-Markulis 1981, Reddel e.a. 1982, Strauss 1983, Brown 1983, Vermorken 1982 en Van Zeyl 1984). Het gehoorverlies was irreversibel en bilateraal. Unilaterale ototoxische gehoorverliezen werden beschreven variërend van 19 tot 58% (Vermorken 1982, Strauss 1983, Boheim 1985). Een verklaring voor dit fenomeen kon niet worden gegeven. Hoewel in de dierexperimenten audiometrie werd verricht tot aan de hoogst meetbare frequenties van het gehoor, bleken er bij de mens geen metingen te zijn verricht boven de 8.000 Hertz in dit onderzoeksverband; dit terwijl de perceptie van de 18-jarige gezonde mens reikt tot ongeveer 20.000 Hertz. Fausti e.a. (1984) beschreven de ototoxiciteit van cisplatinum, gemeten ook in deze hogere frequenties bij een kleine groep patienten. Zonder in details te treden over doseringen en infusiesnelheden, belaste KNO-voorgeschiedenis of tinnitus, wezen zij op het feit dat bij 8 van de 13 patienten een ototoxisch gehoorverlies optrad na één of twee kuren cisplatinum, alleen gelocaliseerd in hoge frequenties (HF), dat wil zeggen boven de 8.000 Hertz. Een gecombineerd verlies in de lage frequenties (LF < 8.000 Hertz) en de hoge frequenties trad op bij 3 patienten uit deze groep van 8. De ototoxische veranderingen zouden afhankelijk zijn van de dosis, alsmede irreversibel en in 75% bilateraal. Het criterium voor het begrip

ototoxiciteit was een gehoorverlies van > 10 decibel bij minimaal twee frequenties. Omdat er weinig eensluidendheid bestaat over de incidentie van cisplatinum-ototoxiciteit en over de factoren die hierbij een rol zouden kunnen spelen, worden - ook met het oog op het eigen onderzoek - deze factoren hierna apart besproken en toegelicht aan de hand van de in de literatuur beschikbare onderzoeksgegevens.

2.2.3. - FAKTOREN DIE EEN ROL KUNNEN SPELEN BIJ HET ONTSTAAN VAN CISPLATINUM- OTOTOXICITEIT

2.2.3.1. - LEEFTIJD

Slechts enkele auteurs betrekken de parameter leeftijd, in hun onderzoek naar factoren die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van ototoxiciteit van cisplatinum. Terwijl van Zeyl (1984) een geringe invloed van het toenemen van de leeftijd op de ernst van het ototoxisch gehoorverlies beschreef, wezen Aguilar-Markulis (1981) en Helson (1978) veel nadrukkelijker op het effect van de parameter leeftijd: oudere mensen vertoonden ernstiger gehoorverlies dan jongere patienten bij vergelijkbare (cumulatieve) cisplatinum doseringen en kuurschema's. Boheim (1985) daarentegen kon geen relatie aantonen tussen het ototoxiciteitspatroon en de faktor leeftijd.

2.2.3.2. - GESLACHT

In geen van de besproken studies werd melding gemaakt van verschil in ototoxiciteitspatroon in relatie tot het geslacht van de patient.

2.2.3.3. - OTOLOGISCHE VOORGESCHIEDENIS

Het belang van een afwijkend audiogram, voorafgaand aan de cisplatinum-behandeling, werd door verschillende onderzoekers in hun studie betrokken. Hoewel niet duidelijk gedefinieerd, werd hier als parameter aangeduid: het voorkomen van een slechter eerste ofwel uitgangsaudiogram, ten opzichte van de - voor de leeftijd te verwachten - normale gehoordrempel. Dat deze faktor een rol zou spelen bij het ontstaan van ototoxiciteit werd gesteld door Helson (1978), Aguilar-Markulis (1981), Vermorken (1983) en Brown (1983). Het nadrukkelijk ontbreken van enige

correlatie tussen het uitgangsaudiogram en het ototoxiciteitspatroon werd daarentegen benadrukt door Rybak (1981), Strauss (1983), van Zeyl (1984) en Boheim (1985). Over het algemeen werd bij het beoordelen van het uitgangsaudiogram geen onderscheid gemaakt naar factoren als mogelijke lawaaibeschadiging, oorontstekingen in de anamnese of voorafgaande behandelingen met potentieel ototoxische geneesmiddelen.

2.2.3.4. - DOSERINGEN EN TOEDIENINGSVORMEN (KUUR-SCHEMA'S)

Chemotherapeutische behandeling met cisplatium kent vele varianten. In dit verband zal alleen de intraveneuze toedieningsvorm worden besproken van cisplatium als monotherapie en - in verreweg de meeste gevallen - als combinatietherapie. In hoofdlijnen werden drie verschillende doseringsschema's in studies betrokken. Een schema waarin, intraveneus, 20 mg cisplatium per m^2 lichaamsoppervlak per dag in 4 uur, gedurende 5 dagen (100 mg/ m^2 per kuur) werd toegediend, werd beschreven door Vermorken (1982) en van Zeyl (1984). Ototoxiciteit werd aangetoond in 60% van de patienten (Vermorken) en 41% van de gecontroleerde oren (van Zeyl). Zoals al eerder werd vermeld, werd als definitie voor ototoxiciteit gehanteerd: minimaal 15 decibel perceptief gehoorverlies bij één frequentie of 10 decibel gehoorverlies bij twee frequenties (paragraaf 2.2.2.). Een schema waarin 50 mg cisplatium per m^2 lichaamsoppervlak, intraveneus, in 4 uur, eenmalig per kuur werd toegediend, werd beschreven door Vermorken (1982), Strauss (1983), Brown (1983), van Zeyl (1984). Bij deze dosering werden ototoxische veranderingen gemeten in respectievelijk 19% van de patienten (Vermorken), 27% (Reddel), 25% (Strauss) en 46% (Brown). Als derde doseringsschema werd een cisplatiumbehandeling met 100 mg cisplatium per m^2 lichaamsoppervlak onderzocht door Reddel (100 mg cisplatium per m^2 lichaamsoppervlak + 40 mg furosemide als bolusinjectie of 100 mg cisplatium per m^2 lichaamsoppervlak in twee uur intraveneus, geen furosemide), door Flemming (100 mg cisplatium per m^2 lichaamsoppervlak in minder dan één uur intraveneus) en door Vermorken (70 tot 120 mg cisplatium per m^2 lichaamsoppervlak per 24 uur intraveneus). Ototoxische veranderingen werden door Vermorken vastgesteld in 78,5% van de patienten en door Reddel in 86% van de patienten met furosemide en 43% van de patienten zonder furosemide. Flemming, die slechts gebruik maakte van één uitgangsaudiogram en één eindsituatie-audiogram vermeldde een significant gehoorverlies bij 2000 en 8000 Hertz bij alle 21 patienten uit zijn onderzoek. Vermorken en Flemming wezen bij hun onderzoekingen op een positieve correlatie van de ototoxiciteit met het toenemen van de cumulatieve dosis. De totale

cisplatiumdosis die kon worden gegeven, alvorens ototoxische veranderingen konden worden gemeten, bleek in het onderzoek van Vermorken afhankelijk van het kuurschema, dat wil zeggen het aantal milligrammen cisplatium per m^2 lichaamsoppervlak en de infusiesnelheid van het cisplatium. Helaas werd zelden over cumulatieve doseringen geadviseerd als richtlijn ter voorkoming of beperking van ototoxiciteit. Vermorken (1983) noemde als risicogrens voor het ontstaan van gehoorverlies 400 mg/ m^2 lichaamsoppervlak cumulatieve dosis, bij vijfdaagse cisplatiumkuren van 20 mg/ m^2 lichaamsoppervlak (infusieduur 4 uur) en 110 mg/ m^2 lichaamsoppervlak cumulatieve dosis bij eenmalige boluskuren van 70 tot 100 mg/ m^2 lichaamsoppervlak (infusieduur < 60 minuten). De spreiding is echter groot. Dit laatste wordt onderschreven door Reddel (1982), die uiteenlopende cumulatieve doseringen vermeldde: 150 - 300 mg cumulatieve dosis bij 50 mg/ m^2 lichaamsoppervlak kuren (1 - 2 uur infusie) en 100 - 300 mg cumulatieve dosis bij 100 mg/ m^2 lichaamsoppervlak kuren (2 uur infusie).

Wanneer de ototoxische bijwerkingen van kuren met eenmalige lage dosering cisplatium (50 mg/ m^2 lichaamsoppervlak), bestudeerd worden in vergelijking met eenmalige hoge dosering cisplatium (100 mg/ m^2 lichaamsoppervlak) en 5-daagse lage dosering cisplatium (20 mg/ m^2 lichaamsoppervlak per dag), dan blijken de resultaten van Vermorken, Reddel, Flemming en Strauss elkaar toch enigszins aan te vullen in de hypothese dat ototoxiciteit met name optreedt in de 100 mg/ m^2 -groep en in mindere mate in de 20 mg/ m^2 - of de 50 mg/ m^2 -groep. De laatste groep gaf uiteindelijk de minste ototoxiciteit te zien. Tesaamen met van Zeyl, Aguilar-Markulis en Helson sprak het merendeel van de onderzoekers zich uit over een positieve correlatie tussen ototoxiciteit en de toename van de cumulatieve dosis.

2.2.3.5. - BLOOTSTELLING AAN LAWAAI

Vanuit theoretisch oogpunt gezien zou gesteld kunnen worden dat perceptieverlies veroorzaakt door lawaai, potentiering zou kunnen bewerkstelligen van ototoxische effecten van gelijktijdig toegediend cisplatium op het binnenoor. Daarnaast doet zich de vraag voor of pre-existent beschadigde binnenoorstructuren (haarcellen) extra gevoelig zijn voor de schadelijke werking van cisplatium. Over het eerstgestelde bestaan geen gegevens in de literatuur. Voor wat betreft de tweede vraag staat een publicatie van Laurell e.a. (1986) ter beschikking. Deze auteur kon bij guinea pigs geen potentierend effect aantonen van een pre-existent lawaaitrauma op cisplatium-ototoxiciteit. Er was in beperkte mate

sprake van een additioneel effect; tevens constateerden zij een aanzienlijke spreiding voor wat betreft het ontstaan van ototoxiciteit bij de guinea pig.

2.2.3.6. - POTENTIERENDE EFFEKTEN VAN ANDERE GENEESMIDDELEN OP CISPLATINUM-OTOTOXICITEIT

Een potentierend en/of additioneel effect op de ototoxische bijwerking van cisplatinum zou ook kunnen uitgaan van andere (gelijktijdig toegediende) mogelijk ototoxische geneesmiddelen. Betrouwbare studies over dit onderwerp bij de mens ontbreken echter in de literatuur. Het zou met name betrekking kunnen hebben op gelijktijdig met cisplatinum toegediende distale lis diuretica (bijv. furosemide en ethacryne zuur), antibiotica (bijv. aminoglycosiden, erythromycine, vancomycine) of analgetica (bijv. salicylaten). Tange (1984) toonde bij guinea pigs duidelijke verschillen aan, in aangrijpingspunten op het binnenoor tussen gentamicine en cisplatinum. Op grond hiervan mag tenminste een additioneel effect worden verondersteld. Komune (1981) wees op een mogelijke ototoxiciteits-versterkende interactie tussen ethacryne zuur en cisplatinum bij de guinea pig, zonder het mechanisme te kunnen verklaren. Over het algemeen werd bij gebrek aan uitgebreidere studies - geadviseerd geen potentieel ototoxische geneesmiddelen gelijktijdig of kort opeenvolgend toe te dienen (von Hoff e.a. 1979, Aguilar-Markulis e.a. 1981, Strauss e.a. 1983, Brown e.a. 1983 en Catlin e.a. 1985).

2.2.4. - BESCHERMENDE FAKTOREN BIJ HET ONTSTAAN VAN CISPLATINUM-OTOTOXICITEIT

Om de dosis-afhankelijke ototoxische invloeden van cisplatinum zoveel mogelijk te beperken worden met het oog op de nefrotoxiciteit stringente pre- en posthydratie intraveneuze infusies gegeven met fysiologisch zout. Voor wat betreft beschermende maatregelen tegen het ontstaan van binnenoorschade bij de mens bestaan geen specifieke adviezen. Vermelding verdient de studie van Ohtani e.a. (1985) waarin een beschermend (ototoxiciteits-reducerend) effect werd beschreven van de stof fosfomycine bij de rat. Het betrof een histopathologische studie.

2.2.5. - VERGELIJKBAARHEID MET ANDERE OTOTOXISCHE GENEESMIDDELEN

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij een ototoxische bijwerking kunnen uitoefenen, zijn distale lisdiuretica (bijv. furosemide, ethacryne

zuur), antibiotica (bijv. aminoglycosiden, erythromycine en vancomycine), analgetica (bijv. salicylaten), anti-malaria middelen (bijv. quinine) en metalen (bijv. mercurium, arsenicum).

Voor wat betreft het histopathologisch onderzoek is met name veel studie verricht naar de ototoxische effecten van de aminoglycoside-antibiotica. Het aminoglycosiden-onderzoek is over het algemeen fundamenteeler en uitgebreider dan de studies over de histopathologie van de cisplatinum-ototoxiciteit.

Bij de Guinea Pig is er een vergelijkende studie verricht na het aangrijpingspunt op het binnenoor van bovengenoemde geneesmiddelen. Tange (1984) toonde aan bij proeven met gentamicine, dat in aanvang het degeneratiepunt leek te liggen in de basale winding van het binnenoor, 6 tot 8 mm vanaf het ronde venster. De degeneratieve werking van het cisplatinum - evenals van gentamicine, met name op de buitenste haarcellen en in mindere mate op de binnenste haarcellen - kent geen duidelijk degeneratiepunt, maar grijpt meer diffuus aan, verspreid over alle windingen van het binnenoor. Daarnaast bleek bij deze experimenten dat de buitenste pilaarcellen en de marginale cellen van de stria vascularis degenereren onder invloed van cisplatinum. Deze effecten vonden niet plaats onder invloed van gentamicine. Voor wat betreft de audiometrische experimenten kon de auteur met behulp van electro-cochleografie in dezelfde proefopzet geen verschillen aantonen tussen de toxische effecten van cisplatinum en gentamicine.

Fausti verrichtte met behulp van zijn (in hoofdstuk 2 beschreven) hoge tonen audiometrie zowel onderzoek naar aminoglycosiden-ototoxiciteit als naar cisplatinum-ototoxiciteit bij de mens. In deze studies concludeerde hij, op grond van de gegevens van enkele patienten, dat zowel de ototoxiciteit van cisplatinum als van aminoglycosiden in een vroegere fase reeds meetbaar is in de frequenties boven de 8000 Hertz en dat de hoge tonen verliezen vooraf gaan aan perceptie-verliezen in het gebied beneden de 8000 Hertz.

Vergelijkbare studies waarbij verschillende ototoxische geneesmiddelen bij de mens of bij het proefdier in histopathologisch of audiometrisch opzicht naast elkaar werden onderzocht, ontbreken overigens in de literatuur.

3. - PROBLEEMSTELLING

Uit het literatuuroverzicht, hoofdstuk 2, is een aantal gegevens te verzamelen op grond waarvan een keuze kan worden gemaakt voor de te gebruiken hoge tonen audiometer, de vragen welke dienen te worden onderzocht en de parameters, die in een dergelijk onderzoek een rol spelen.

Ten aanzien van de keuze van de hoge tonen audiometer lijkt de Fausti-methode voor ons doel beter geschikt dan de Osterhammel-methode. Fausti gebruikt een speciale hoofdtelefoon, welke goed geschikt is voor klinisch onderzoek bij patienten, die met cytostatica behandeld worden en het bereik van zijn methode is 15 dB hoger tot en met 20.000 Hertz dan de methode van Osterhammel. Een betrekkelijk nadeel vormt echter de wijze waarop Fausti zijn normaal-waarden heeft verkregen en het beperkte aantal patienten, behandeld met cisplatinum, die hij met zijn methode heeft onderzocht. Het laatste kan worden ondervangen in het eigen onderzoek, dat immers verricht zou kunnen worden bij een grote groep patienten. Het eerste is aanleiding geweest tot vooronderzoek over de betrouwbaarheid van de methode van Fausti. Vanuit onze kliniek hebben Dreschler e.a. (1985) hierover gerapporteerd. Het bleek goed mogelijk om betrouwbare normaal-waarden te bepalen. Deze waarden verschilden echter van Fausti in ongunstige zin. In hoofdstuk 4, materiaal en methoden, zal uitgebreid op het onderzoek van Dreschler e.a. worden ingegaan gezien het belang van hun resultaten voor het onderhavige onderzoek. De keuze voor een hoge tonen audiometer werd derhalve bepaald op een handelsuitgave van de Fausti-methode (Demlar®).

Uit de verzamelde literatuur komt duidelijk naar voren dat er onvoldoende kennis, stoelend op klinische waarnemingen, bestaat over de mate van ototoxiciteit door cisplatinum en de overige platinumderivaten, waarvan het carboplatinum de belangrijkste is. Er is ook onvoldoende kennis over het verloop in de tijd van de schade door ototoxiciteit, zeker waar het (beginnende) schade in het frequentiegebied 8.000-20.000 Hertz betreft. De vraag of de hoge tonen audiometrie een instrument kan zijn voor vroege detectie van ototoxiciteit is nog onvoldoende beantwoord. Het onderhavige onderzoek zal zich op deze aspecten dienen te richten. Uit het literatuur-onderzoek komen duidelijke aanwijzingen naar voren, welke parameters in het onderzoek betrokken moeten worden: parameters

samenhangend met de toediening van cisplatinum of carboplatinum (kuurdoses, infusiesnelheid, cumulatieve doses) en parameters in verband staand met de patient die cisplatinum of carboplatinum krijgt toegediend (leeftijd, geslacht, otologische voorgeschiedenis, eerdere behandeling met cytostatica).

Op grond van het bovenstaande kunnen de volgende vragen worden gesteld:

- 1.a. Vormt de hoge tonen audiometrie, waarbij gebruik wordt gemaakt van een hoofdtelefoon (de methode "Fausti") een bruikbare aanvulling op de reeds bestaande audiometrie-technieken?
- b. Indien de hoge tonen audiometrie goed blijkt te voldoen, zijn deze metingen reproduceerbaar?
- 2.a. Wanneer er sprake blijkt te zijn van een goed bruikbare en tevens reproduceerbare techniek, levert de hoge tonen audiometrie dan een waardevolle aanvulling op de meetresultaten van de conventionele audiometrie in het algemeen?
- b. Welke rol kan de hoge tonen audiometrie spelen in de vroege detectie van ototoxische gehoorverliezen?
- 3.a. Kan er, op grond van het eigen onderzoek, waarbij routinematig gebruik wordt gemaakt van hoge tonen audiometrie, een uitspraak worden gedaan over verschillen in ototoxiciteit tussen de platinum-derivaten cisplatinum en carboplatinum in diverse kuurschema's toegediend?
- b. Hoe groot is de invloed op deze verschillen in ototoxiciteit, van parameters als:
 - leeftijd,
 - geslacht,
 - otologische voorgeschiedenis,
 - voorafgaande ototoxische behandelingen?

In hoofdstuk 4 zal de patientengroep worden beschreven, alsmede de gebruikte methoden van onderzoek. De resultaten van het onderzoek komen in hoofdstuk 5 aan de orde. Het onderzoek zal vervolgens aan een slotbeschouwing worden onderworpen (hoofdstuk 6). Tenslotte volgen de conclusies en een samenvatting.

4. - MATERIAAL EN METHODEN

4.1. - MATERIAAL

4.1.1. - PATIENTEN

4.1.1.1. - POPULATIE EN MEETPROTOCOL

In de periode oktober 1983 tot december 1986 werden 303 patienten aangemeld voor controle op ototoxische effecten van cisplatinum of carboplatinum. De cytostatica werden toegediend als onderdeel van een combinatie chemotherapie-protocol. De patienten werden zowel vanuit het Antoni van Leeuwenhoekhuis, als vanuit de oncologie-afdeling van het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam verwezen. Er werd in het verwijzingspatroon niet geselecteerd op geslacht, leeftijd, tumoruitbreiding, voorafgaande ototoxische behandeling of belaste KNO-voorgeschiedenis. De patienten waren ambulant en goed in staat audiometrie te ondergaan.

Voorafgaand aan de eerste meting - meestal vóór de cytostatica-behandeling - werd otoscopie verricht en werden de stemvorkproeven volgens Rinne en Weber gedaan. Er werd gevraagd naar het voorkomen van oorontstekingen, ooroperaties, oorsuizen, duizeligheid en gehoorverlies in het verleden. Tevens werd geïnformeerd naar het bestaan van slechthorendheid in de familie. De procedure bij het eerste ototoxiciteitscontrole-bezoek bestond vervolgens uit het vervaardigen van een routine toon- en spraak-audiogram, gevolgd door een hoge tonen audiogram. Kort voor elke nieuwe chemotherapie-kuur - wisselend met tussenperiodes van 3 tot 5 weken - werd het toon- en hoge toon audiogram herhaald. Wanneer er verdenking bestond op het bestaan van een geleidingslethorendheid - op basis van een verschil tussen luchtgeleidings- en botgeleidingsdrempel - werd een tympanogram vervaardigd. Bij perceptieverlies tijdens of na de chemotherapiebehandeling werd, afhankelijk van de ernst van dit verlies en/of de klachten, een spraakaudiogram vervaardigd. De

controle-audiogrammen werden zo veel mogelijk vervaardigd tot drie à zes maanden na de laatste chemotherapie-kuur. Bij ieder opeenvolgend audiogram werd gevraagd naar het bestaan van klachten van oorsuizen, duizeligheid en/of een vol gevoel in het oor. In het geval van ototoxische gehoorverliezen werd de verwijzend internist op de hoogte gesteld en werden nauwgezette vervolgafspraken gemaakt. Over de konsekwenties van het klinisch handelen bij het registreren van ototoxiciteit wordt in hoofdstuk 6 geschreven. Naast de algemene kuur-gegevens werden de gegevens over de volgende parameters verzameld:

- leeftijd,
- geslacht,
- eerdere behandelingen met potentieel ototoxische farmaca.

Daarnaast werd bij iedere patient bepaald of het uitgangsaudiogram overeenkwam met de leeftijdgebonden referentiecurven voor de frequenties van 1.000 tot 20.000 Hertz. Voor wat betreft de referentiecurven van deze frequenties werden de - in het vooronderzoek vastgestelde - eigen normaalwaarden gebruikt.

Op een willekeurige datum, 1 april 1987, werd het onderzoek afgesloten en werden, voor zover nog niet aanwezig, alle patientengegevens gecompleteerd. Patient met 3, of meer dan 3 hoge tonen audiogrammen, werden tot het onderzoek toegelaten. Tot de groep van niet in het onderzoek opgenomen patienten behoorden patienten die nog niet aan het derde hoge tonen audiogram waren toegekomen, patienten die tijdens de kuur waren overleden, of patienten die frequent kuurreducties of -escalaties hadden ondergaan.

In het onderzoek zal gesproken worden van separate oren en niet van een combinatie van twee oren per individu. De keuze hiertoe werd bepaald door het in de literatuur beschreven voorkomen van zowel unilaterale als bilaterale, soms asymmetrische perceptieverliezen, welke aan ototoxiciteit werden toegeschreven (Paragraaf 2.2.2.). Over de ontstaanswijze van unilateraal perceptieverlies als gevolg van parenteraal toegediende farmaca is geen feitelijk gegeven bekend. Mogelijkerwijs zou er invloed kunnen uitgaan van verschil in vascularisatie betreffende het ene binnenoor ten opzichte van het andere. Voor wat betreft het bestaan van pre-existente binnenoorschade werden in het onderzoek enige controles ingevoerd (anamnese, uitgangsaudiogram). Daarnaast moet gesteld worden dat het bestuderen van ototoxische veranderingen per separaat oor een lagere incidentie voor ototoxiciteit kan opleveren dan wanneer wordt gekeken naar ototoxische afwijkingen per individu. Dat hiervoor toch is gekozen in dit onderzoek moet gezien worden tegen de achtergrond van het feit dat een groter aantal meetpunten dan gebruikelijk (frequenties van 1.000 tot 20.000 Hertz) de kans op het vaststellen van gehoordrempelveranderingen vergroot.

4.1.1.2. - KUURGEGEVENS

Het cisplatinum werd voorgeschreven in zogenaamde CHAP-kuren, toegediend bij patienten met een gemetastaseerd ovarium-carcinoom. De dosering cisplatinum bedroeg 20 mg per m² lichaamsoppervlak, opgelost in 1 ltr 0,9% NaCl en intraveneus toegediend. Het cisplatinum werd op vijf aaneensluitende dagen gegeven gedurende vier uur met pre- en posthydratie. Voor wat betreft de, tijdens deze kuren toegediende, overige cytostatica was de CHAP-kuur als volgt samengesteld:

- Doxorubicin, 35 mg/m² lichaamsoppervlak, intraveneus op dag 1 van de kuur.
- Cyclofosfamide, 100 mg/m² lichaamsoppervlak, per os op dag 15 tot 28 van de kuur.
- Hexamethylmelamine, 150 mg/m² lichaamsoppervlak per os op dag 15 tot 28 van de kuur. Van deze chemotherapeutische middelen is geen ototoxisch effect beschreven. Het aantal toegediende kuren varieerde van drie tot zes kuren, met een interval van 5 weken tussen twee opeenvolgende kuren.

Tevens werd het cisplatinum gebruikt in zogenaamde BEP/PVB/EP-kuren, toegediend bij patienten met een gemetastaseerd testiscarcinoom. De dosering bedroeg 20 mg/m² lichaamsoppervlak, opgelost in 1 ltr. 0,9% NaCl en intraveneus toegediend. Het cisplatinum werd toegediend op vijf opeenvolgende dagen gedurende 4 uur, met pre- en posthydratie. Voor wat betreft de, tijdens deze kuur toegediende, overige cytostatica was de BEP/PVB/EP-kuur als volgt samengesteld:

- Vinblastine, 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, intraveneus, bolusinjectie op dag 1 en 2 van de kuur.
- Bleomycine, 30 mg, intraveneus in 30 min. op dag 2, waarna wekelijks 12 weken lang.
- VP/16/213, 120 mg/m² lichaamsoppervlak, intraveneus, in 30 min. op dag 1, 3 en 5 van de kuur

Van deze chemotherapeutische middelen is geen ototoxisch effect beschreven. Ook hier varieerde het aantal toegediende kuren van 3 tot 6 kuren, met een interval van 3 weken tussen twee opeenvolgende kuren.

In de zogenaamde CAP-kuren bij patienten met een gemetastaseerd cervix-uteri carcinoom, werden naast cisplatinum ook Adriamycine en Cyclofosfamide toegediend. Het cisplatinum werd toegediend met 50 mg/m² lichaamsoppervlak, in 4 uur, opgelost in 0,5 liter 0,9% NaCl en intraveneus toegediend. Voor wat betreft de, tijdens deze kuren toegediende, overige cytostatica, was de CAP-kuur als volgt samengesteld:

- Adriamycine, 45 mg/m² lichaamsoppervlak, intraveneus, op dag 1 van de kuur.

- Cyclofosfamide, 600 mg/m² lichaamsoppervlak, intraveneus, op dag 1 van de kuur.

Van deze chemotherapeutische middelen is geen ototoxisch effect beschreven. Het aantal toegediende kuren varieert van drie tot negen kuren, met een interval van 4 weken tussen twee opeenvolgende kuren.

Voor wat betreft het carboplatinum werd een analogon van de CHAP-kuur gebruikt bij patiënten met een gemetaseerd ovarium-carcinoom. In een zogenaamde CHAC-kuur werd dan het cisplatinum vervangen door carboplatinum in een dosering van 350 mg/m² lichaamsoppervlak, in 30 minuten, eenmalig, opgelost in 250 cc 5% dextrose en intraveneus toegediend.

Een enkele patient uit onze onderzoeks-populatie werd behandeld met een cytostaticakuur, welke afweek van de bovengenoemde schemata. Samenvattend is het patiëntenbestand ingedeeld naar kuursoort, samenge-steld als volgt:

- cisplatinum 20 mg/m² - CHAP n = 28
- cisplatinum 20 mg/m² - BEP/PVB/EP n = 57
- cisplatinum 50 mg/m² - CAP n = 29 (+5)
- carboplatinum 350 mg/m² - CHAC n = 23 (+2)

Overige kuursoorten welke - sporadisch - betrokken werden in het onderzoek waren:

- 5 patiënten met cisplatinum 50 mg/m² in een zogenaamde BEMP-kuur. Deze kuur bevatte: Cisplatinum 50 mg/m², intraveneus op dag 1 van de kuur, gedurende 4 uur, Vindesine, 3 mg/m², intraveneus, op dag 1 en 8, Bleomycine, 15 mg/m², intraveneus, op dag 2, 3 en 4, en Mitomycine C, 8 mg/m², intraveneus, op dag 5, éénmaal per twee kuren.
- 2 patiënten met Carboplatinum 350 mg/m² in een kuurregime met: Endoxan, 100 mg/m², per os, op dag 2 tot en met dag 6.

4.1.1.3. - LEEFTIJD

Bij de bewerking van het patiëntenmateriaal bleek dat de verdeling van patiënten naar leeftijd werd beïnvloed door de samenstelling van de gehele patiëntenpopulatie voor wat betreft de tumorincidentie. De naar ons centrum verwezen patientengroep bleek overwegend te bestaan uit jongere mannen met een gemetastaseerd testiscarcinoom en oudere vrouwen met een gemetastaseerd ovarium-carcinoom, of een cervix uteri carcinoom.

Er werd gekozen voor de volgende leeftijdsverdeling:

- leeftijd 15 - 35 jaar n = 55 patiënten
- leeftijd 35 - 55 jaar n = 38 patiënten
- leeftijd 55 jaar en ouder n = 51 patiënten

In de drie behandelgroepen was de leeftijds- verdeling als volgt:

	Cisplatinum 20mg/m ²	Cisplatinum 50mg/m ²	Carboplatinum 350mg/m ²
15 - 35 jaar	51	2	2
35 - 55 jaar	18	12	8
55 jaar en ouder	16	20	15

Tabel 1: De leeftijdsverdeling van de gehele patiëntenpopulatie per kuursoort, uitgedrukt in aantal patiënten.

De jongste patient in de gehele onderzoeksgroep was 16 jaren oud.

4.1.1.4. - GESLACHT

De verdeling naar sexe werd - evenals de parameter leeftijd - beïnvloed door de samenstelling van het patiëntenmateriaal; jongere mannen met een gemetastaseerd testiscarcinoom en oudere vrouwen met een gemetastaseerd ovarium- of cervix uteri carcinoom. De jongere mannen met een gemetastaseerd testiscarcinoom werden behandeld met een cisplatinum 20 mg/m² bevattende kuur; de oudere vrouwen met een gemetastaseerd ovarium-carcinoom werden behandeld met een cisplatinum 20 mg/m² of een carboplatinum 350 mg/m² bevattende kuur; de cystostatica-kuren met cisplatinum 50 mg/m² werden toegediend aan oudere vrouwen met een cervix uteri carcinoom. De verdeling naar geslacht staat weergegeven in tabel 2.

		mannen	vrouwen
Cisplatinum	20 mg/m ²	57	28
Cisplatinum	50 mg/m ²	-	34
Carboplatinum	350 mg/m ²	-	25

Tabel 2: De verdeling naar geslacht van de gehele patiëntenpopulatie opgesplitst per kuursoort, uitgedrukt in aantal patiënten.

4.1.1.5. - OTOLOGISCHE VOORGESCHIEDENIS

Om een aantal belastende factoren te selecteren, en zo - voor ototoxiciteit - predisponerende elementen te kunnen onderscheiden, werden twee parameters geïntroduceerd. Allereerst werd bij iedere patient de gehoordrempel van het uitgangsaudiogram vergeleken met de voor de leeftijd geldende normaalwaarden, zoals verkregen uit eigen onderzoek (zie paragraaf 4.2.2.2.). Voor iedere patient werd door interpolatie van de groepsreferentiecurven een individuele referentiecurve bepaald, geldig voor de leeftijd van de patient ten tijde van het uitgangsaudiogram. Er werd besloten om het uitgangsaudiogram als "afwijkend" te definiëren, indien het eerste audiogram gemiddeld meer dan 10 dB slechter was dan deze individuele referentiecurve, waarbij het gehoorverlies werd gemiddeld over de gehele frequentieband (LF+HF). Door het toekennen van het criterium "afwijkend uitgangsaudiogram" kon zo bij iedere patient met een belaste KNO-anamnese en/of een belast KNO-onderzoek voldoende rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een reeds beschadigd binnenoor.

De tweede parameter die in dit verband werd geïntroduceerd was de parameter "eerdere kuren". Een aantal patienten bleek in het verleden reeds met (platinumderivaten bevattende) cystostatica-kuren te zijn behandeld. Omdat er zo sprake kon zijn van een latente en niet op het audiogram zichtbare ofwel manifeste binnenoor-schade werd ieder patientendossier hierop onderzocht. In tabel 3 staat per kuursoort de verdeling van de onderzochte oren volgens de laatst genoemde parameters weergegeven.

		afwijkend uitgangsaudiogram		eerdere kuren	
		nee	ja	nee	ja
Cisplatinum	20 mg/m ²	129	41	122	48
Cisplatinum	50 mg/m ²	50	18	42	26
Carboplatinum	350 mg/m ²	31	19	40	10

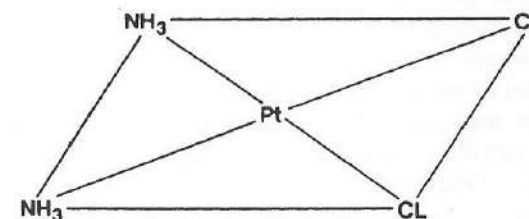
Tabel 3: De indeling naar parameters "afwijkend uitgangsaudiogram" en "eerdere kuren", opgesplitst over de drie behandelingen, uitgedrukt in aantal oren.

Vermeld dient nog te worden dat patienten met een geleidingsverlies niet in het onderzoek werden opgenomen; van enige invloed hiervan op de parameter "afwijkend uitgangsaudiogram" kan dus geen sprake zijn. Daarnaast moet erop gewezen worden dat de patienten met eerdere kuren in de anamnese eveneens zouden kunnen resorteren in de groep met een afwijkend uitgangsaudiogram.

4.1.2. - PLATINUMDERIVATEN

4.1.2.1. - CISPLATINUM

Cisplatinum (Cis-diammine-dichloroplatinum) is een zware-metalen complex, vierkant van vorm; het bevat centraal een platinum-atoom, welke is omgeven door twee chlooratomen en twee ammoniummoleculen in de cis-positie. Het cisplatinum heeft een molecuulgewicht van 300.1 en is oplosbaar in water of zout.



Figuur 2.
De chemische structuur van het cisplatinum.

Tijdens experimenten naar de invloed van een elektrisch veld op bacteriele groeipatronen, ontdekte Rosenberg in 1965 dat een elektrische stroom, via platinum electrodes voortgeleid, in een voedingsbodem vermenigvuldiging van de bacterie *E.coli* remde. Later kon een platinum-complex worden geïdentificeerd, welke vrijkwam uit de genoemde electrodes, tezamen met ammonium- en chloride-ionen het agens vormend met een antimetabool effect op *E.coli*. Tijdens verdere bacteriologische studies kon worden vastgesteld dat de stof of haar metabolieten zich vasthechten aan nucleïnezuuren op celniveau. De werking van cisplatinum bleek te berusten op een beïnvloeding van de DNA synthese. In dierexperimenteel werk en bij onderzoek met humane tumorcellen kon worden bevestigd dat cisplatinum invloed uitoefent op de kernstructuur. Bij moleculair onderzoek kon worden aangetoond dat de interactie tussen het cisplatinum en een nucleoside (guanosine, adenosine, cytidine) de replicatie en de groei van de cel onderbreekt door een lokale denaturering van de DNA dubbel helix. Het zo voorgestelde werkingsmechanisme van het cytotoxische cisplatinum lijkt te verschillen van dat van de klassieke alkyliserende stoffen. (Woodman 1974, Gale e.a. 1974). Cisplatinum blijkt zelfs synergistisch te werken met enkele alkyliserende cytostatica. Terwijl vele chemotherapeutische middelen specifiek werkzaam zijn op de cel-

cyclus en alleen in een specifieke fase van de celcyclus hun toxische werking uitoefenen, is cisplatinum daarentegen niet een specifiek agens voor een bepaalde fase van de celcyclus (Sigdestad e.a. 1981).

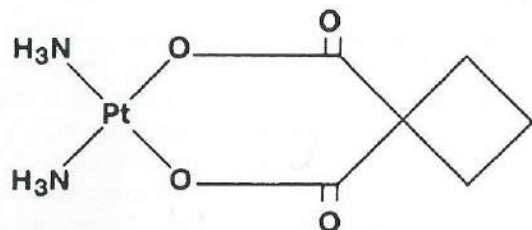
Het cisplatinum wordt na toediening bij de mens vooral teruggevonden in de nieren, de lever en het maag-darmkanaal. In de liquor wordt het cisplatinum gewoonlijk niet teruggevonden, evenmin als in het hersenweefsel, althans bij intacte bloedhersenbarriere. Uit verschillende studies komt naar voren dat het aannemelijk lijkt dat er een sterke eiwitbinding optreedt van het cisplatinum in die organen waar de hoge cisplatinum-concentraties worden teruggevonden. Na toediening zou het cisplatinum aanvankelijk zijn gebonden aan plasma-eiwitten; later treedt er een verschuiving op naar de weefselproteïnen. Bovengenoemd eiwitbindingsmechanisme is nog in onderzoek (Wolfe e.a. 1977, Manaka e.a. 1978). In een aantal studies bij de mens wordt een bifasische plasmaklaring beschreven na intraveneuze toediening. De Conti e.a. (1973) wezen op een initiële halfwaardetijd van 25 - 49 minuten en een tweede halveringstijd van 48 - 73 uur. Buice e.a. (1982) bevestigden dit bifasische klaringspatroon en veronderstelden dat er individueel een grote variabiliteit bestaat met halfwaardetijden uiteenlopend van 16,1 tot 53,3 uur. Het cisplatinum wordt primair in de urine uitgescheiden. Tijdens een eerste snelle excretie fase wordt 15 - 25% van het cisplatinum in de urine aangetoond binnen 4 uur na toediening (De Conti e.a. 1973). Daarna vertraagt de uitscheiding via de nieren en uiteindelijk wordt slechts 27 - 45% van het toegediende cisplatinum in de eerste 5 dagen teruggevonden in de urine. De excretie van het platinum via de nieren is derhalve onvolledig. Piel e.a. (1974) toonden zelfs aan dat cisplatinum in de weefsels aantoonbaar blijft tot 4 maanden na toediening. Hoewel nog in onderzoek, lijkt de binding van het platinum aan plasmaproteïnen van grote invloed te zijn op de uiteindelijke verdeling van het agens over de weefsels. Het niet eiwitgebonden platinum daarentegen, zou verantwoordelijk zijn voor de anti-tumoractiviteit. In tegenstelling tot het eiwitgebonden platinum, is het vrije platinum filterbaar. Een snelle bifasische klaring van deze vrije fractie uit het plasma is aangetoond na intraveneuze toediening van cisplatinum, met hierdoor een uiteindelijke halfwaarde-tijd van 32-53,5 minuten (Patton e.a. 1978).

Klinische studies laten significante verschillen zien in farmacokinetiek tussen langduriger continue cisplatinum-infusie en kortdurende intraveneuze toediening. Gullo e.a. (1980) onderzochten het plasmaklaringspatroon en de excretie in de urine bij patiënten met een 1 uur durende cisplatinum-infusie en bij patiënten met een 20 uren durende cisplatinum-infusie. Bij de patiëntengroep met 1 uur durende infusie kon de eerder beschreven bifasische klaring worden aangetoond voor alle platinum-fracties: een snelle initiële fase (8,7 - 22,5 min.), gevolgd door een

vertraagde eindfase (30,5 - 106 uren). Het niet gebonden cisplatinum werd snel uitgefiltreerd met een halfwaardetijd van ongeveer 22 min.; na 48 uur was 27 - 50% van het middel met de urine uitgescheiden. In de patiëntengroep behandeld met een 20-urige infusie kon een late tweede piek in de cisplatinum plasma concentratie worden gemeten. Een belangrijk verschil met de bovengenoemde groep bestond uit het feit dat er geen vrij platinum kon worden aangetoond in het plasma van deze patiënten. Dit kan wijzen op een zeer efficiënte filtratie van het filtreerbare vrije platinum, met hierdoor onmeetbaar lage plasmaspiegels; het zou ook kunnen betekenen dat alle platinum reeds eiwitgebonden was. Daarnaast was na 48 uur slechts 21% tot 26% van het platinum met de urine uitgescheiden, hetgeen mogelijk zou kunnen wijzen op een meer langdurige retentie van het middel in de weefsels bij deze vorm van intraveneuze toediening. Gullo e.a. (1980) postuleerden dat deze toegenomen weefselspiegels kunnen wijzen in de richting van een hogere cisplatinum-spiegel, ook in het tumorweefsel. Vermorken e.a. (1982) vergeleken het effect van snelle infusie van cisplatinum, met een 3 uur durende en een 24 uur durende infusie, op de piekspiegels van het vrij circulerend cisplatinum. Bij snelle infusie werden hogere piekspiegels bereikt, maar een groter cytotoxisch effect kon niet aannemelijk worden gemaakt. Tevens werd gewezen op de mogelijkheid van verhoogde toxische neveneffecten bij deze snelle infusie. Over de ototoxiciteit van het cisplatinum werd uitvoerig gesproken in paragraaf 2.2.

4.1.2.2. - CARBOPLATINUM

Carboplatinum, J.M.-8-, Cisdiammine (1,1- cyclobutane dicarboxylato) platinum ofwel CBDCA is een van de serie platinumcomplexen, gesynthetiseerd als cisplatinum-analoon, met als doel in een agens te voorzien met minstens identiek grote anti-tumoractiviteit bij verminderde nefrotoxiciteit en verminderde emetische effecten. Carboplatinum lijkt in fase 2 en fase 3 studies inderdaad significante anti-tumoractiviteit te bezitten, terwijl de nefro-, oto- en neurotoxiciteit gering zouden zijn voor patiënten met een niet afwijkende nefrogene, otologische en neurologische uitgangstatus. De gegevens over het optreden van ototoxiciteit zijn echter nog beperkt in de literatuur. In het algemeen wordt gesproken van een zeer geringe ototoxiciteit of van het geheel ontbreken van ototoxisch gehoorverlies. (Egorin e.a. 1984, Clavert e.a. 1985, Schweitzer e.a. 1986). Dosisbeperkende toxiciteit wordt veroorzaakt door de myelosuppressieve bijwerking. De chemische formule is afgebeeld in figuur 3; het molecuulgewicht bedraagt 371.26.



Figuur 3.
De chemische structuur van het carboplatinum.

Een zich afsplitsende dicarboxylatum-groep wordt bij het carboplatinum verantwoordelijk gesteld voor een grotere stabiliteit in het plasma, een langere halfwaardetijd voor de filtreerbare platinumfractie, een minder irreversibele binding met serum- en weefselproteïnen en een snellere excretie van een groter percentage van het toegediende platinum. Het farmacokinetische profiel van carboplatinum verschilt in belangrijke mate met dat van cisplatinum. De meer stabiele plasmabinding bewerkstelligt verschillende voordelen zoals reeds eerder hier genoemd. De uiteindelijke halfwaardetijd van de vrije - filtreerbare - fractie van het platinum is ongeveer 10 maal groter na carboplatinum-toediening dan na cisplatinum-infusie. De uiteindelijke halfwaardetijd van de eiwitgebonden fractie van het platinum is ongeveer 15 maal kleiner voor wat betreft het carboplatinum. Zo zou snellere en meer volledige excretie van het carboplatinum kunnen bijdragen tot een vermindering van de toxische neveneffecten. De uitscheiding van de carboplatinum verloopt hoofdzakelijk via de nieren. Binnen 24 uur wordt gemiddeld 70% van het platinum afkomstig van carboplatinum in de urine teruggevonden. De excretie vindt niet plaats door tubulaire secretie zoals bij het cisplatinum, maar door middel van glomerulusfiltratie. Toediening van het carboplatinum in gecombineerde chemotherapiebehandelingen vindt inmiddels plaats in fase 1 studies bij patiënten met een gemetastaseerd ovariumcarcinoom.

4.2. - METHODEN

4.2.1. - APPARATUUR

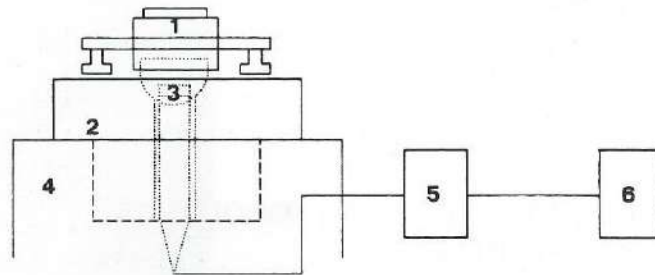
4.2.1.1. - DE EXTENDED HIGH FREQUENCY AUDIOMETER

Aan de in paragraaf 2.1. beschreven criteria, zoals onder andere het verkrijgen van zuivere hoge tonen van voldoende signaalnivo, het bereiken van een goede reproduceerbaarheid en het aanwezig zijn van een hoofdtelefoon in verband met klinisch toe te passen onderzoek, wordt voldaan door de Demlar® Extended High Frequency Audiometer. Deze, door Fausti e.a. (1979) beschreven, meetopstelling is uitgevoerd in een compacte audiometerkast met hoofdtelefoon. Het opwekken van een stimulus vindt plaats als volgt: De elektrische stimulus wordt opgewekt in een oscillator, passeert een controle-paneel, een decibelregelaar (Attenuator) en een versterker (Amplifier). Vervolgens filtreert een hoog- doorlaat-filter de overbodige elektrische energie uit en wordt de impuls omgezet in akoestische signalen door middel van een hoofdtelefoon (Transducer). Het beschikbaar zijn van een hoofdtelefoon met een keramisch diafragma (Koss, model HV/1A) voorziet in een transducer met de volgende voordelen:

- a. opvoerbaar tot 8 V rms (root mean square),
- b. omzetting van voldoende elektrische energie in een vlakke frequentie respons in een bereik van 8.000 tot 20.000 Hertz,
- c. plaatsbaar op het hoofd van een te meten individu op een conventionele manier,
- d. betrouwbaar te calibreren.

In figuur 4 is schematisch weergegeven hoe het kunstoor is samengesteld, welke gebruikt wordt voor het calibreren van het hoge tonen meetsysteem. De fabrikant van de Koss hoofdtelefoon ontwierp dit kunstoor voor gebruik bij de betreffende hoge frequenties. Het kunstoor is vervaardigd van siliconen rubber en uitgerust met een half-inch condensator meetmicrofoon, welke exact past in het midden van het holle kunstoor.

Wanneer de oorkappen van de hoofdtelefoon worden geplaatst in de daartoe bestemde aluminium houder en zijn gecentreerd en bevestigd aan het kunstoor, blijkt het volume van de gehele holte 6 cc te omvatten. De



Figuur 4.

Blokdigram van het hoge tonen calibratiesysteem volgens Fausti. 1: hoofdteltelefoon; 2: aangepast kunstoor(rubber); 3 1/2 inch condensatormicrofoon; 4: het voetstuk van het kunstoor; 5: energiebron voor de microfoon; 6: voltmeter (rms).

gehele calibratie wordt uitgevoerd op een wijze welke identiek is aan de procedure welke wordt gebruikt bij een conventionele audiometer en een standaard hoofdteltelefoon. De akoestische output - op het niveau van de meetmicrofoon in het kunstoor - wordt afgelezen op een voltmeter en omgerekend in decibel SPL. De genoemde procedure is een keuze uit diverse kunstoor typen en calibratietechnieken. Echter door een scherp gedefinieerd en betrouwbaar systeem van calibreren aan te houden, wordt het mogelijk de resultaten van metingen bij proefpersonen te vergelijken en wordt het mogelijk referentiecurven op te stellen bij de gebruikte meettechniek.

4.2.1.2. DE CONVENTIONELE AUDIOMETER

Voor de drempelmetingen bij de routine-frequenties, 125 tot en met 8000 Hertz, werd gebruik gemaakt van een standaard diagnostische audiometer (Interacoustics Clinical Audiometer, AC-5) met een TDH 39 hoofdteltelefoon. De ijking vond plaats volgens ISO-389 richtlijnen (1975).

4.2.2. - HOGE TONEN METINGEN

In 1983 en 1984 werd een groep proefpersonen verzameld teneinde de reproduceerbaarheid te bepalen voor de hoge tonen metingen met de Demlar® Audiometer. Tevens konden de leeftijdsgebonden normaalwaarden worden vastgelegd.

4.2.2.1. - REPRODUCEERBAARHEID

De reproduceerbaarheid van herhaalde metingen werd onderzocht in een deel van de, met platinum te behandelen patiëntengroep ($n = 37$). Hierbij werd er van uitgegaan dat ototoxische schade de reproduceerbaarheid van de meting nadelig zou kunnen beïnvloeden. Om deze reden werd alleen gebruik gemaakt van (patienten-)audiogrammen, waarin - volgens de in paragraaf 4.2.3. te noemen criteria - geen ototoxische veranderingen waren vastgesteld. Als een maat voor de reproduceerbaarheid werd voor iedere frequentie de standaarddeviatie berekend van herhaalde drempelwaarden, zoals gemeten bij alle proefpersonen (patienten) met meer dan één "schadevrij" audiogram. Het betrof hier dus intra-individuele standaarddeviaties. In tabel 4 staan de resultaten weergegeven uitgaande van 180 audiogrammen.

freq.in Hz/1000	standaard deviaties	freq.in Hz/1000	standaard deviaties
.25 :	3.8 dB	10 :	4.0 dB
.50 :	2.9 dB	12 :	4.3 dB
1 :	2.3 dB	14 :	4.1 dB
2 :	2.4 dB	16 :	3.4 dB
4 :	2.8 dB	18 :	3.1 dB
8 :	4.1 dB	20 :	2.5 dB

Tabel 4: Intra-individuele standaarddeviaties bepaald uit herhaalde drempelmetingen als functie van de frequentie, verzameld uit 180 patientaudiogrammen, waarbij nog geen sprake was van ototoxiciteit.

Voor wat betreft de frequenties tot 8.000 Hertz werd een vrij goede reproduceerbaarheid gevonden met, in geringe mate, een grotere standaarddeviatie voor 250 Hertz en 8.000 Hertz. De reproduceerbaarheid van frequenties boven de 8.000 Hertz valt weliswaar iets minder gunstig uit in vergelijking met de standaarddeviatie van de conventionele frequenties, maar is niet significant verschillend van de reproduceerbaarheid bij 8.000 Hertz. Tevens dient gewezen te worden op de afnemende standaarddeviatie voor wat betreft de frequenties boven de 16.000 Hertz, een fenomeen dat zou kunnen zijn veroorzaakt door het aftoppend effect op deze metingen, als gevolg van het beperkte maximale bereik van het apparaat (120 decibel SPL).

Samenvattend kan gesteld worden dat de berekende standaarddeviaties voor herhaalde metingen boven de 8.000 Hertz een reproduceerbaarheid weergeven welke bijna vergelijkbaar is met de conventionele audiometrie. De gegevens over de reproduceerbaarheid van drempelmetingen voor de

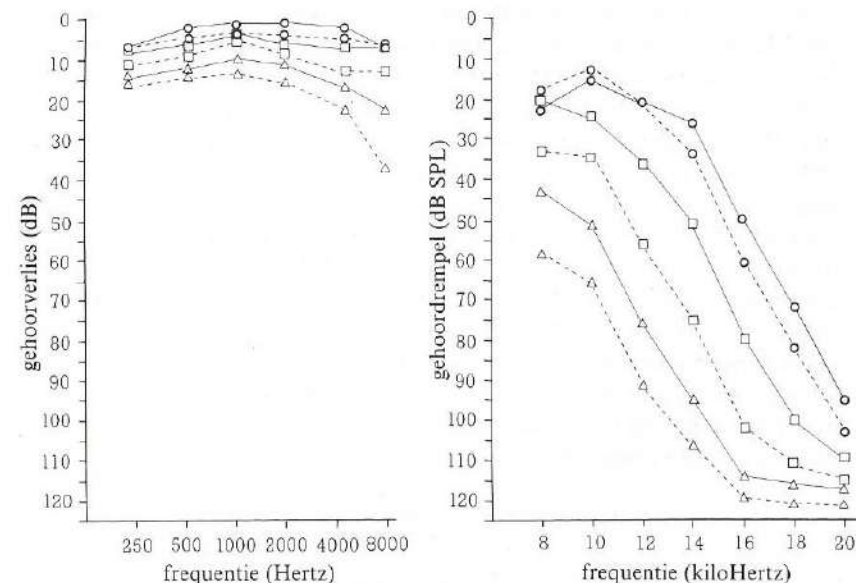
hoge frequenties zijn schaars in de literatuur. Randall e.a. (1983) schreven over de reproduceerbaarheid van herhaalde metingen, voor de frequenties 8.000 en 12.000 Hertz, bepaald tijdens één sessie met behulp van een TDH-39 hoofdtelefoon. De standaarddeviaties bij deze drempelmetingen bij 8.000 en 12.000 Hertz werden vastgesteld op respectievelijk 3,2 en 3,5 decibel. Fausti e.a. (1979) stelden gemiddelde verschillen vast tussen herhaalde drempelmetingen van minder dan 4 decibel voor alle (hoge) frequenties, in een geselecteerde groep van 40 oren van jonge gezonde proefpersonen. Fausti maakte gebruik van de Koss hoofdtelefoon, zoals ook werd gebruikt in deze studie. Beiter e.a. (1976) beschreven standaarddeviaties van drempelbepalingen, gemeten bij 16 oren, tussen de 3,0 en de 5,5 decibel. De metingen werden verricht tot 20.000 Hertz.

Het is helaas niet goed mogelijk een goede vergelijking te maken tussen bovengenoemde onderzoeksresultaten, vanwege het verschil in de beschreven meettechnieken en de selectie van de proefpersonen. Toch mag gesteld worden dat in het kader van het eigen onderzoek - met een klinisch goed toepasbare meettechniek en een populatie van patiënten, waarin alle leeftijdsgroepen zijn vertegenwoordigd - een acceptabele mate van reproduceerbaarheid werd bereikt. Met name moet benadrukt worden dat in het eigen onderzoek een vergelijkend onderzoek werd verricht met behulp van meerdere bepalingen bij dezelfde proefpersonen (een patient in het verloop van een bepaalde tijd). Dit verschilt van een vergelijking tussen de resultaten, gemeten bij diverse proefpersonen en de variaties die dan kunnen optreden onder invloed van het individuele patroon van staande geluidsgolven in de gehoorgang.

4.2.2.2. - NORMAALWAARDEN TOT EN MET 20 kiloHertz

Door de gehoordrempel te bepalen bij 342 oren met een onbelaste KNO-voorgeschiedenis konden normaalwaarden worden verkregen voor de audiometrie tot en met 20.000 Hertz.

De - in figuur 5 en 6 weergegeven - curven zijn gerangschikt per leeftijdsgroep, van 10 tot 70 jaar. De gehanteerde gegevens zijn gebaseerd op minimaal 35 oren per leeftijdsgroep. De inter-individuele spreiding loopt op bij de hogere frequenties: van 6 dB bij frequenties lager dan 2 kiloHertz tot 15 dB bij frequenties hoger dan 16 kiloHertz. Daarnaast blijkt dat de inter-individuele standaarddeviaties toenemen bij het vorderen van jaren. Belangrijke verschillen tussen de beide sexen konden niet worden aangetoond tot en met het vijftigste jaar. Als gevolg echter van een ongelijkmatige verdeling naar geslacht in de onderzochte groep oren, bleek het niet mogelijk een betrouwbaar onderscheid te maken tussen de normaalwaarden van het mannelijk geslacht en het vrouwelijk geslacht, in



Figuur 5 en 6.

De normaalwaarden voor het conventionele audiogram (figuur 5) en het hoge tonen audiogram (figuur 6) verdeeld over 6 leeftijdscategorieën, vanaf 10 tot 70 jr.

○—○ : 10-20 jaar; ○---○ : 20-30 jaar;
 □—□ : 30-40 jaar; □---□ : 40-50 jaar;
 △—△ : 50-60 jaar; △---△ : 60-70 jaar;

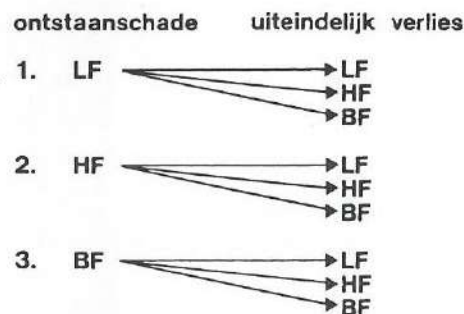
de leeftijdsgroepen boven de 50 jaar. Met name door een geringer aantal te onderzoeken oren van het mannelijk geslacht in deze leeftijdscategorie, bestaat de mogelijkheid dat hier sprake is van een niet geheel accurate weergave van de gehoordrempel in de hoogste frequenties.

4.2.3. - DEFINITIES EN BEGRIPPEN

In dit onderzoek werd gekozen voor het rubriceren van gehoorverliezen in drie frequentiegebieden:

HF: hoog-frequent: 10.000 Hertz t/m 18.000 Hertz
 LF: laag-frequent: 1.000 Hertz t/m 8.000 Hertz
 BF: beide frequentie-gebieden: 1.000 Hertz t/m 18.000 Hertz.
 (HF + LF)

Deze keuze leek van voordeel bij de toetsing van de hypothese dat ototoxische gehoordrempelveranderingen beginnen buiten het bereik van de conventionele audiometrie tot en met 8000 Hertz en zich uit kunnen breiden naar de lagere frequenties. Aangezien de mogelijkheid bestond dat een - in een bepaald frequentie-gebied gelocaliseerde - vroegtijdig vastgestelde (sub-klinische) ototoxische binnenoorschade zich in de loop van een geneesmiddel behandeling zou kunnen verplaatsen of uitbreiden naar andere frequentie gebieden werd een schadepatroon (ototoxiciteits-patroon) geïntroduceerd. Door middel van dit patroon kon worden aangegeven waar een ototoxische schade in eerste instantie werd gemeten en waar een ototoxische schade uiteindelijk werd vastgesteld in het laatst vervaardigde audiogram. In dit verband werd gesproken van "ontstaanschade" en "uiteindelijke schade of eind-schade". Op theoretische gronden zouden - gezien het bovenstaande - de volgende ototoxiciteitspatronen kunnen worden onderscheiden:



Figuur 7.

De patronen in ototoxiciteit: verschillende patronen voor de eerst gemeten schade (ontstaanschade), gevolgd door de laatst gemeten schade (het uiteindelijke verlies) als gevolg van ototoxiciteit; bijvoorbeeld: LF-ototoxiciteit kan, bij continueren van de behandeling, beperkt blijven tot een LF-uiteindelijk verlies, uitbreiden tot een BF-uiteindelijk verlies of veranderen in een HF-uiteindelijk verlies.

Met deze indeling werd geprobeerd alle schadepatronen te rubriceren. Gezien de literatuurgegevens over ototoxiciteit kan gesteld worden dat het voorkomen van enkele van bovengenoemde schadepatronen niet aanmerkelijk lijkt. Dat een gehoorschade, bijv. in het hoog frequente gebied aanvangt (HF), vervolgens volledig reversibel blijkt en verspringt naar de laag frequente regionen (LF), is onwaarschijnlijk. Toch zijn in deze studie alle mogelijkheden in de analyse betrokken. Als aanvulling op de genoemde schadepatronen werd het voorkomen van "wisselende schade" als een aparte groep gedefinieerd. Onder wisselende schade werd een

schade verstaan, die - in één van frequentie-gebieden - op een gegeven moment tijdens de audiometrische controles werd gemeten en vervolgens bij het laatste audiogram niet meer vastgesteld kon worden. Enige reversibiliteit - hoe onwaarschijnlijk ook, gezien de eerder besproken literatuur - zou binnen deze schadegroep gerubriceerd kunnen worden. Tenslotte werd de groep "geen-schade" gedefinieerd als die groep oren, die tijdens het gehele onderzoek geen gehoordrempel-veranderingen ondergingen of gehoordrempel-veranderingen ondergingen van minder dan 2 x 15 dB per oor in ieder vervaardigd audiogram. De ernst van het gehoorverlies werd geclassificeerd in acht groepen volgens een zogenaamde schade-codering: (geldend per oor):

geen schade	0	geen perceptief gehoorverlies	
	1	2 x 10 dB of 1 x 15 dB perceptief gehoorverlies	
schade	2	2 x 15 dB of 1 x 20 dB perceptief gehoorverlies	
	3	2 x 20 dB of 1 x 25 dB	" "
	4	2 x 25 dB of 1 x 30 dB	" "
	5	2 x 30 dB of 1 x 35 dB	" "
	6	2 x 35 dB of 1 x 40 dB	" "
	7	2 x 40 dB of 1 x 45 dB	" "
	8	2 x 45 dB of 1 x > 45 dB	" "

Figuur 8.

De schadecodering, geldend per oor. Ototoxiciteit is een perceptief gehoorverlies van tenminste schadecode 2.

In deze classificatie werd per definitie gesteld dat voor het vaststellen van ototoxiciteit minimaal een schade-code 2 per oor aanwezig moest zijn. Dit criterium kwam niet overeen met het veelal in de literatuur gebruikte criterium voor ototoxiciteit: 2 x 10 dB of 1 x 15 dB perceptief gehoorverlies. Er leken diverse argumenten aanwezig om een strenger criterium voor ototoxiciteit te hanteren:

- het aantal meetpunten (frequenties) neemt, bij het audiometreren tot en met 18.000 Hertz, sterk toe,
- de reproduceerbaarheid van metingen boven de 8.000 Hertz is in enige mate ongunstiger dan van metingen onder de 8.000 Hertz (conventionele audiometrie),
- in de literatuur bestaan aanwijzingen dat ototoxiciteit in de frequenties boven de 8.000 Hertz in ernstiger mate aangrijpt (Jacobson e.a. 1969; Fausti e.a. 1984).

Eveneens afwijkend ten opzichte van de meerderheid van de in de literatuur gepubliceerde studies was de keuze om met behulp van de hoge tonen audiometrie het fenomeen ototoxiciteit te bestuderen per oor in plaats van per patient. Een ototoxisch gehoorverlies bezien per oor, is immers beter vast te leggen in maat en getal, dan een gehoorverlies, dat per patient wordt weergegeven. Deze keuze werd mede gemaakt met het oog op het feit dat tot op heden geen enkele verklaring bestaat voor het voorkomen van unilateraal gehoorverlies op basis van ototoxiciteit (19% tot 58%: Vermorken 1982, Strauss 1983, Boheim 1985) en voor het voorkomen van asymmetrisch bilateraal gehoorverlies. Door het "scheiden" van de oren per patient zou gepoogd kunnen worden het gedrag van de "separate oren" te bestuderen en te bepalen welke verschillen er bestaan tussen de patientenpopulatie met bilateraal en unilateraal ototoxisch gehoorverlies.

De ernst van het gehoorverlies kan, naast een scherp gedefinieerde schade-codering voor de veranderingen in het toonaudiogram, ook afgemeten worden aan de veranderingen in het spraakaudiogram, ten opzicht van het uitgangsspraakaudiogram. In paragraaf 4.1.1.1. werd reeds vermeld dat een controle-spraakaudiogram slechts werd vervaardigd op indicatie (dit wil zeggen, indien er een perceptief gehoorverlies werd gemeten, en indien de ernst van dit gehoorverlies en/of de klachten van de patient hiertoe aanleiding gaven). Tijdens de eerste proefmetingen voorafgaand aan het onderzoek, alsmede tijdens de eerste periode van de hoge tonen studie, werd duidelijk dat de ernst van het gehoorverlies in het spraakgebied - voor wat betreft het ons beschikbaar staande patientenmateriaal - niet dusdanig was, dat aanzienlijke, en voor nadere analyse bewerkbare, aantallen spraakaudiogrammen beschikbaar zouden komen. Daarnaast bestond de indruk dat het bereiken van belangrijke aantallen gehoortesten, mede bepaald zou worden door de motivatie van de patienten om frequent terug te komen voor controle-audiometrie. Wanneer de gehoortesten standaard een spraakaudiogram zouden omvatten - naast het toon- en hoge tonen audiogram (al dan niet met tympanogram), zou dit mogelijk een te groot beroep doen op de cooperatie van de patienten. Uiteindelijk werd besloten om - zoals eerder vermeld - slechts op indicatie een controle spraakaudiogram te vervaardigen en niet de testen te verzwaren met een standaard-spraakaudiogram bij iedere controle.

Botgeleidingsverlies versus luchtgeleidingsverlies

Om beïnvloeding van het nivo van de gehoordrempel door de luchtgeleidingsproblematiek (cerumen, middenoorpathologie, bijv. ten gevolge van mucosa- reacties op cytostatica) te elimineren werden enkele maatregelen genomen. De gehoordrempel werd bepaald aan de hand van de luchtgeleidingsdrempel; daarnaast gold dat:

- bij ieder eerste (uitgangs-)audiogram de beengeleidingsdrempel werd bepaald,
- bij een gehoordrempel verandering van > 10 dB minimaal 3 beengeleidingsmeetpunten werden herhaald (500, 1.000 en 2.000 Hertz),
- bij een geleidingsverlies van > 10 dB een tympanogram werd vervaardigd en aan de patient vragen werden gesteld over het voorkomen van verkoudheid,
- bij een gemiddeld geleidingsverlies van ongeveer 10 dB werd het audiogram in het kader van de studie als "onbetrouwbaar" bestempeld en niet in het onderzoek betrokken.

Maskering

Bij de lucht- en beengeleidingsmetingen tot 8 kiloHertz werden - inden noodzakelijk - de gebruikelijke maskeertechnieken toegepast: contralaterale maskering met een smalbandige ruis volgens de methode Hood (de zogenaamde plateau-methode). In een enkel geval was de asymmetrie in het gehoor zo sterk, dat ook boven 8 kiloHertz maskering vereist was. Met behulp van het in de Demlar® ingebouwde maskeersignaal (een frequentie-gemoduleerde hoge toon) kon dan op analoge wijze het contralaterale oor worden uitgeschakeld. Hoewel de ervaring met dit maskeersignaal beperkt is, leerde een apart experiment dat de overhoor-factor van de Koss-hoofdtelefoon bij de hoge frequenties minstens 50 dB is en dat de dB-aanduiding van het maskeer-kanaal redelijk overeenkomt met het aantal dB maskeerwaarde.

Wijze van audiometreren en beoordelen van de audiogrammen

Bij het audiometreren werd over het hele frequentie bereik (1.000 tot en met 18.000 Hertz) gemeten volgens het "Bracketing-principe". Gehoordrempelpunten werden gemeten en weergegeven in stappen van 5 dB Hearing Level, resp. Sound Pressure Level. De metingen vonden plaats in een

geluidsarme cabine. Ondanks het feit dat het audiometrereren plaats vond volgens de gebruikelijke richtlijnen, valt enige subjectiviteit van de zijde van de onderzoeker niet geheel te ontkennen. De controle-audiogrammen werden - mede in verband hiermee - vervaardigd zonder in details het voorgaande audiogram hierbij te betrekken. Vervolgens werd het audiogram door twee vaste onderzoekers ingetoetst in het "ototoxiciteit computer programma", waarbij het beoordelen van de verschillende gehoordrempelpunten wederom enige - zij het zeer geringe - subjectiviteit met zich meebracht. Vanaf het moment dat de computer beschikte over de audiometrie-resulaten kon objectief een vergelijk worden gemaakt met eerder vervaardigde audiogrammen van dezelfde patient.

4.2.4. - DATA-BEWAKING

De gegevens uit dit onderzoek werden opgeslagen en geanalyseerd met behulp van een Digital RT-1173 computer. Na ieder audiogram werden de meetpunten en de meest recente kuurgegevens handmatig ingevoerd. Hierdoor was het mogelijk de laatste meetgegevens (bijv. een vierde controleaudiogram) te vergelijken met zowel het uitgangsaudiogram als het voorlaatste controleaudiogram. Aangezien het moeilijk bleek om op de hand de vele frequentiepunten zorgvuldig te vergelijken, kon zo - via weergave op het beeldscherm - een meer betrouwbare analyse plaatsvinden van de verschillende gegevens.

4.2.5. - STATISTIEK

Teneinde de resultaten van het onderzoek statistisch te toetsen werd gekozen voor de chi-kwadraat test voor onafhankelijke bepalingen. De statistische analyses werden uitgevoerd over aantallen oren, afkomstig van de resultaten, gerangschikt in ototoxiciteitspatronen. Zo kan als nulhypothese getoetst worden, dat de verdeling van de oren in de ototoxiciteitspatronen, ontstaan uit verschillende steekproeven, afkomstig is van dezelfde onderzoekspopulatie ofwel van identieke onderzoekspopulaties. Het is echter bij de X^2 -test noodzakelijk dat de verwachte aantallen in iedere cel niet te klein zijn. Wanneer niet aan dit vereiste wordt voldaan is het toetsen met de X^2 -test zinloos. Er wordt in dit verband aanbevolen te vermijden, dat het verwachte aantal, in meer dan 20% van de cellen minder dan 5 is, en te vermijden dat in enige cel een verwacht aantal van minder dan 1 voorkomt. Indien deze vereiste aantallen niet beschikbaar blijken te zijn, moet gezocht worden naar onderling te combineren cellen, teneinde de verwachte aantallen van de cellen te vergroten. Vanzelfsprekend wordt

het toepassen van combinaties van aantallen, beperkt door de aard van de klassen, waarin deze aantallen vallen. Ook zal een eventuele statistisch significante uitspraak een globaler karakter hebben. In het onderhavige onderzoek is gekozen voor een analyse van bepaalde schade-patronen. In deze ototoxiciteitspatronen komen enkele ongebruikelijke schade-combinaties voor. Zoals op theoretische gronden kon worden vermoed en zoals ook uit de resultaten van het onderzoek is gebleken, zijn enkele schade-combinaties nauwelijks voorgekomen: een HF schade die zich ontwikkelt tot een LF schade, een LF schade die eindigt als een HF schade, een BF schade die verandert in een LF of HF schade, enzovoorts. Rekening houdend met het bovenstaande werden de resultaten van de ototoxiciteitspatronen voor de statistische toetsing gerangschikt in 4 categorieën. Deze categorieën sluiten aan bij het klinisch belang van het hoge tonen onderzoek, in relatie tot het conventionele audiometrisch onderzoek, namelijk het bepalen van de winst bij het verrichten van hoge tonen audiometrie ten opzichte van de metingen tot en met 8000 Hertz. De genoemde 4 schade categorieën zijn:

- 1) Geen schade en wisselende schade
- 2) HF onstaanschade → HF eindschade
- 3) BF onstaanschade → BF eindschade
LF onstaanschade → LF eindschade
- 4) HF onstaanschade → BF eindschade

Wanneer nu in de bespreking van de resultaten wordt gesproken over statistisch significante verschillen, dan wordt hiermee aangegeven dat de nulhypothese op basis van een X^2 -toets op de hierboven genoemde vier schadecategorieën kan worden verworpen. Daarnaast werden ook de verdeling van de schadecategorieën bij het overschrijden van het ototoxiciteitscriterium (ontstaanschade), en de verdeling van de schadecategorieën in het laatste audiogram (eindschade) onderzocht met de X^2 -test. Indien toetsbaar zullen de p-waarden hiervan worden aangegeven.

5. - RESULTATEN

De weergave van de resultaten is gebaseerd op het onderkennen van twee belangrijke invalshoeken, het patroon van de ototoxische gehoorschade, zoals besproken werd in paragraaf 4.2.3, en de ernst van het ototoxisch gehoorverlies, hetgeen in dezelfde paragraaf werd gedefinieerd in de vorm van een "schade-codering".

Het vereiste aantal van minimaal drie audiogrammen, noodzakelijk om in de onderzoekspopulatie van de studie te kunnen worden opgenomen, werd bereikt door 144 patienten, ofwel 288 oren. De verdeling van deze patienten over de driekuursoorten was als volgt:

Cisplatinum 20 mg/m ²	n = 85 patienten
Cisplatinum 50 mg/m ²	n = 34 patienten
Carboplatinum 350 mg/m ²	n = 25 patienten

Het totale aantal beschikbare audiogrammen voor bewerking in de studie bedroeg 731. Het gemiddelde aantal audiogrammen per kuursoort en de spreiding ten opzichte van dit gemiddelde is weergegeven in de tabellen 5, 6 en 7.

13	:	1 patient	(cum.: 1)	<i>totaal aantal</i>
12	:	0 patienten	(cum.: 1)	<i>audiogrammen:</i>
11	:	0 patienten	(cum.: 1)	435
10	:	1 patient	(cum.: 2)	
9	:	0 patienten	(cum.: 2)	<i>gemiddeld</i>
8	:	3 patienten	(cum.: 5)	<i>aantal</i>
7	:	7 patienten	(cum.: 12)	<i>audiogrammen</i>
6	:	10 patienten	(cum.: 22)	<i>per patient:</i>
5	:	35 patienten	(cum.: 57)	5
4	:	20 patienten	(cum.: 77)	
3	:	8 patienten	(cum.: 85)	

Tabel 5: Overzicht beschikbaar aantal audiogrammen in de cisplatinum 20 mg/m²-groep.

De eerste kolom bevat het aantal beschikbare audiogrammen. In de tweede kolom is het aantal patienten met dit specifiek aantal beschikbare audiogrammen weergegeven. In de laatste kolom staat het cumulatieve aantal patienten met het specifieke aantal beschikbare audiogrammen of meer dan dit aantal audiogrammen.

9	:	1 patient	(cum.: 1)	<i>totaal aantal</i>
8	:	0 patienten	(cum.: 1)	<i>audiogrammen:</i>
7	:	6 patienten	(cum.: 7)	173
6	:	5 patienten	(cum.: 12)	
5	:	8 patienten	(cum.: 20)	<i>gemiddeld</i>
4	:	10 patienten	(cum.: 30)	<i>aantal</i>
3	:	4 patienten	(cum.: 34)	<i>audiogrammen</i>
				<i>per patient: 5</i>

Tabel 6: Overzicht beschikbaar aantal audiogrammen in de cisplatium 50 mg/m²-groep.

De eerste kolom bevat het aantal beschikbare audiogrammen. In de tweede kolom is het aantal patienten met dit specifiek aantal beschikbare audiogrammen weergegeven. In de laatste kolom staat het cumulatieve aantal patienten met het specifieke aantal beschikbare audiogrammen of meer dan dit aantal audiogrammen.

11	:	1 patient	(cum.: 1)	<i>totaal aantal</i>
10	:	0 patienten	(cum.: 1)	<i>audiogrammen:</i>
9	:	0 patienten	(cum.: 1)	123
8	:	0 patienten	(cum.: 1)	
7	:	5 patienten	(cum.: 6)	<i>gemiddeld</i>
6	:	4 patienten	(cum.: 10)	<i>aantal</i>
5	:	3 patienten	(cum.: 13)	<i>audiogrammen</i>
4	:	2 patienten	(cum.: 15)	<i>per patient:</i>
3	:	10 patienten	(cum.: 25)	5

Tabel 7: Overzicht beschikbaar aantal audiogrammen in de carboplatinum 350 mg/m²-groep.

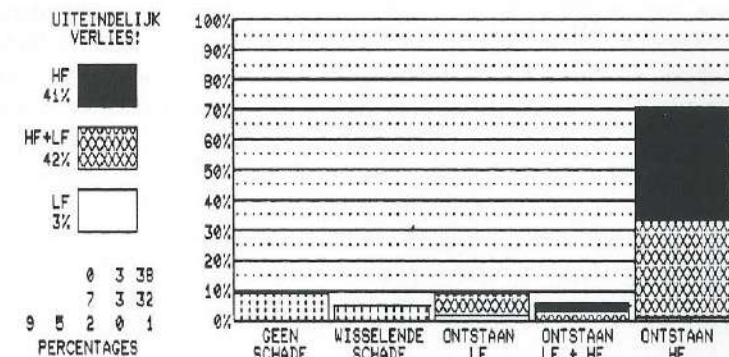
De eerste kolom bevat het aantal beschikbare audiogrammen. In de tweede kolom is het aantal patienten met dit specifiek aantal beschikbare audiogrammen weergegeven. In de laatste kolom staat het cumulatieve aantal patienten met het specifieke aantal beschikbare audiogrammen of meer dan dit aantal audiogrammen.

Voor de weergave van het ototoxiciteitspatroon per kuursoort, eventueel met betrekking tot de diverse parameters, werd gebruik gemaakt van een met behulp van de computer grafisch weergegeven blokdiagram, zoals in de volgende paragrafen is weergegeven.

5.1. - RESULTATEN PER KUURSOORT

5.1.1. - HET OTOTOXICITEITS-PATROON BIJ CISPLATINUM 20 mg/m² EN CISPLATINUM 50 mg/m² KUREN

Voor de weergave van het ototoxiciteitspatroon per kuursoort wordt gebruik gemaakt van een blokdiagram. In deze paragraaf zal de opbouw van het diagram worden besproken aan de hand van de resultaten in cisplatium 20 mg/m²-groep. In het diagram (figuur 9) staan op de verticale as de percentages weergegeven van de onderzochte oren met een ototoxisch gehoorverlies. Op de horizontale as staan per kolom de verschillende schadepatronen in de ontstaansfase van de ototoxiciteit vermeld, terwijl de eindschade (het uiteindelijke verlies) door middel van arcering is gekarakteriseerd. Met ontstaanschade wordt aangegeven de eerste gehoorschade welke kan worden gemeten in een reeks van controle-audiogrammen. Deze schade is niet altijd aanwezig na de eerste chemotherapie-kuur, maar kan aangrijpen op elk willekeurig moment gedurende de behandeling. Als eindschade ofwel "uiteindelijk verlies" wordt aangegeven de gehoorschade welke kan worden gemeten in het laatste beschik-



Figuur 9.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatium 20 mg/m²-groep (n = 170 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schade mogelijkheden voor wat betreft de ontstaansfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.

bare audiogram, dat in het merendeel van de gevallen aan het einde van de chemotherapeutische behandeling werd vervaardigd. Wanneer wordt gekeken naar het frequentiegebied waar de eerste ototoxische veranderingen worden waargenomen en waar de gehoorschade aan het einde van de controle-periode is gelocaliseerd, kan vervolgens het schadepatroon worden vastgesteld (paragraaf 4.2.3.). Op de horizontale as staan aldus de eerder besproken schadepatronen weergegeven: geen-schade, wisselende schade en ontstaan-schade in het LF-gebied, het LF + HF gebied (BF-gebied) en het HF-gebied (paragraaf 4.2.3.). De hoogte van een kolom geeft de omvang aan van het bijhorende schadepatroon. Zo treedt bijv. in de cisplatinum 20 mg/m²-groep bij 9% van de onderzochte oren in het geheel geen gehoorschade op (eerste kolom op de horizontale as: "geen schade") en grijpt bij 71% van de onderzochte oren de schade in eerste instantie aan in het HF-gebied (5e kolom op de horizontale as: "ontstaan HF"). Vervolgens is door middel van arcering aangegeven hoe een ontstaan-schade zich ontwikkelt tot een zogenaamd uiteindelijk verlies, ofwel waar de uiteindelijke gehoorschade zich bevindt, ten tijde van het laatste controle-audiogram. Zo blijkt uit de laatste kolom dat 38% van de onderzochte oren een HF-gehoorschade behoudt (zwart ingekleurd), ongeacht de ernst van deze HF-schade (aantal decibel verlies). Daarentegen blijkt bij 32% van de onderzochte oren, dat de HF-onstaanschade zich uitbreidt tot een LF+HF eindschade. Bij 1% van de onderzochte oren uit deze groep lijkt de gehoorschade, die in de hoge frequenties (HF) is ontstaan, zich te ontwikkelen tot een LF-gehoorschade als uiteindelijk verlies. Tenslotte staan links van het diagram de percentages vermeld, overeenkomend met alle mogelijke ototoxiciteitspatronen, zoals zijn weergegeven in het blokdiagram. Tevens staan de - al dan niet gearceerde, wit of zwart ingevulde - drie vormen van uiteindelijk verlies cumulatief weergegeven met de bijhorende percentages. Zo bleek in de cisplatinum 20 mg/m²-groep bijv. dat uiteindelijk bij 41% van de onderzochte oren een HF-eindschade kon worden gemeten, bij 42% van de onderzochte oren een LF + HF eindschade en bij 3% een LF-eindschade.

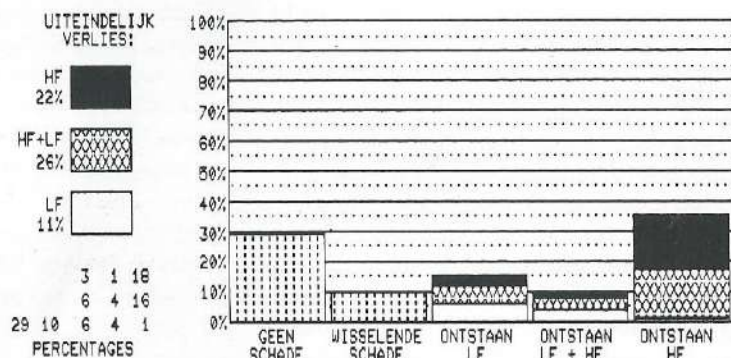
Na deze inleidende bespreking betreffende de presentatie van de resultaten met behulp van het blokdiagram en de vermelding dat hier gekeken is naar het ototoxiciteitspatroon per oor en nog niet naar de ernst van de gehoorschade per oor, zal vervolgens in detail worden ingegaan op de resultaten voor wat betreft de cisplatinum 20 mg/m²-groep.

In de cisplatinum 20 mg/m²-groep bleek bij slechts 9% van de onderzochte oren geen schade meetbaar vanaf het begin van de kuur tot en met het laatste audiogram, veelal aan het einde van de behandeling. In 5% was er sprake van wisselende schade (zie voor de definitie hiervan paragraaf 4.2.3.). Een ontstaan-schade in het LF-gebied trad op in 9%

(derde kolom) en ontwikkelde zich in 7% tot LF+HF schade. Bij 2% van de onderzochte oren in deze groep bleef de schade, eenmaal aangevangen in het LF-gebied, ook beperkt tot het LF-gebied. Een ontstaan-schade in het BF-gebied trad op in 6% (4e kolom) en ontwikkelde zich in 3% tot een HF-schade. Bij 3% van de onderzochte oren bleef de schade gelocaliseerd in het BF-gebied. Uitsluitend LF-eindschade kwam in deze subgroep niet voor. Het meest opvallend in deze behandelingsgroep bleek de HF-onstaanschade. Bij 71% van de onderzochte oren werden eerste tekenen van gehoorschade geconstateerd in het HF-gebied. Hiervan bleef in 38% van de onderzochte oren de schade beperkt tot het HF-gebied en zou met behulp van conventionele audiometrie niet vastgesteld zijn. Bij 32% van de onderzochte oren breidde de schade zich in het verloop van de behandeling uit tot het BF-gebied. In dit geval werd de gehoorschade met behulp van de hoge tonen audiometrie reeds in een vroegtijdig stadium gedetecteerd.

Samenvattend bleek in de cisplatinum 20 mg/m²-groep zelden sprake van een onbeschadigd gehoor aan het einde van de behandeling. In 86% van de onderzochte oren kon enige vorm van gehoorschade worden vastgesteld ten tijde van het laatste controle-audiogram. De schade bleek in 71% aan te vangen in het HF-gebied en bleef uiteindelijk tot dit frequentie-gebied beperkt bij 41% van de oren. Een schade in het LF+HF gebied was voor 42% van de oren het eindresultaat van de chemotherapeutische behandeling. Slechts 3% van de onderzochte oren eindigde met een LF-schade, zonder verlies in de hogere frequenties.

In de cisplatinum 50 mg/m²-groep (figuur 10) bleek bij een groter aantal van de onderzochte oren sprake van een schade-vrij beloop, namelijk 29%. Tesaamen met de 10% wisselende schade in deze groep kon zo bij 39% van de onderzochte oren worden vastgesteld dat er uiteindelijk geen blijvende gehoorschade was opgetreden ten tijde van het laatste controle-audiogram. Een ontstaan-schade in het LF-gebied trad op in 15% en ontwikkelde zich in 3% tot een HF-schade, in 6% tot een BF-schade en in 6% bleef de schade uiteindelijk beperkt tot een LF-schade. Bij 9% van de onderzochte oren in deze groep werd een eerste schade gemeten in het LF+HF gebied; van deze 9% bleef 4% van de onderzochte oren LF+HF schade vertonen tot en met het laatste controle-audiogram, terwijl 4% van de oren een eindschade in het LF-gebied en 1% van de oren een uiteindelijke schade in het HF-gebied vertoonden op het laatste audiogram. Evenals in de cisplatinum 20 mg/m²-patientengroep werd het merendeel van de ontstaan-schade op basis van cisplatinum-ototoxiciteit aangetroffen in de hoge tonen regionen; 35% van de onderzochte oren manifesteerde zo een HF-schade als eerste teken van ototoxiciteit; 18% van de gecontroleerde oren uit de cisplatinum 50 mg/m²-groep behield deze HF-schade tot en met het afsluitende audiogram; 16% van de oren uit deze cisplatinum-groep



Figuur 10.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 50 mg/m²-groep (n = 68 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schade mogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.

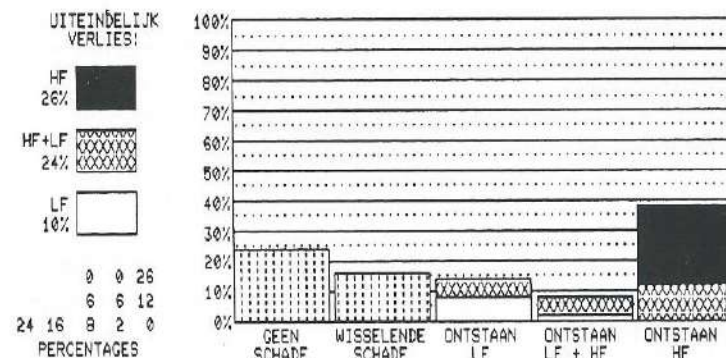
vertoonde uitbreiding van het gehoorverlies vanuit een HF-schade naar een LF + HF schade-patroon.

Concluderend bleek bij 39% van de onderzochte oren in de cisplatinum 50 mg/m²-groep uiteindelijk sprake van een onbeschadigd gehoor. Bij 61% van deze groep kon ototoxische gehoorschade worden vastgesteld op basis van het laatste controle-audiogram. Deze schade bleef bij 22% van de oren beperkt tot het HF-gebied, maar bleek bij 26% van de oren gemeten te kunnen worden in het LF+HF gebied. Een LF-eindschade trad op bij 11% van de onderzochte oren uit deze groep.

5.1.2. - HET OTOTOXICITEITS-PATROON BIJ DE CARBOPLATINUM 350 mg/m² KUUR

In de carboplatinum 350 mg/m²-groep konden 50 oren worden onderzocht, waarbij bleek dat bij 24% van de oren sprake was van een schadevrij beloop (figuur 11).

Een wisselend schade-patroon trad op bij 16% van de, met carboplatinum



Figuur 11.

Het ototoxiciteitspatroon van de carboplatinum 350 mg/m²-groep (n = 50 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.

behandelde, oren. Zo kon uiteindelijk voor deze groep worden vastgesteld dat ten tijde van het laatste controle-audiogram, bij 40% van de oren geen blijvende gehoorschade was opgetreden. Een ontstaan-schade in het LF-gebied trad op in 14% en ontwikkelde zich in 6% tot een LF+HF schade en bleef in 8% van de onderzochte oren uiteindelijk beperkt tot een LF-schade. Bij 8% van de onderzochte oren in de carboplatinum-groep werd een eerste schade gemeten in het LF+HF gebied; van deze 8% bleef 6% van de onderzochte oren LF + HF schade vertonen tot en met het laatste controle-audiogram, terwijl 2% van de oren een eindschade alleen in het LF-gebied vertoonde. Ook in deze derde patientengroep kon het merendeel van de gehoorschade in aanvang worden gemeten in het HF-gebied; bij 38% van de onderzochte oren manifesteerde de ototoxische nevenwerking van het carboplatinum zich allereerst in de hoge tonen tot en met 18.000 Hertz. Deze schade bleef uiteindelijk beperkt tot het HF-gebied in 26% van de gecontroleerde oren, terwijl 12% een uitgebreidere gehoorschade opliep (LF + HF gebied).

Samenvattend bleek bij 40% van de onderzochte oren in de carboplatinum 350 mg/m²- groep uiteindelijk sprake van een onbeschadigd

gehoor. Bij 60% kon perceptief gehoorverlies van betekenis worden gemeten ten tijde van het laatste controle-audiogram. Deze gehoorschade bleef bij 26% beperkt tot het HF-gebied en trad bij 24% van de oren op in het LF+HF gebied. Een LF-eindschade kon worden vastgesteld bij 10% van de gecontroleerde oren.

5.1.3. - DE ERNST VAN HET OTOTOXISCH GEHOORVERLIES BIJ CISPLATINUM 20 mg/m² EN CISPLATINUM 50 mg/m² KUREN

Voor de weergave van de ernst van het ototoxisch gehoorverlies per kuursoort, werd gebruik gemaakt van een curve waarin voor iedere schade-code (zie paragraaf 4.2.3.) het percentage oren zonder definitief gehoorverlies (schadevrije oren) werd uitgezet tegen het aantal toegediende kuren. Het aantal toegediende kuren vertegenwoordigde tevens een bepaalde cumulatieve dosis (mg) per m² patiëntenoppervlak. Per platinumsoort, in 2 grafieken samengevat, kon zo na iedere behandelkuur worden bepaald hoe groot het percentage schadevrije (en zo ook het percentage beschadigde) oren bedraagt voor een willekeurige schade-code (gerelateerd aan het aantal dB gehoorverlies). De cumulatieve dosis per m² bedroeg voor de cisplatinum 20 mg/m²-groep, 100 mg/m² per kuur (5 dagen x 20 mg per m²) en voor de cisplatinum 50 mg/m²-groep, 50 mg/m² per kuur (1 dag x 50 mg/m²). Zo bedraagt bijvoorbeeld de cumulatieve dosis na 4 kuren van de ene cisplatinum kuur 400 mg/m² en voor de andere cisplatinum kuur 200 mg/m². In de figuren 12 en 13 staan deze resultaten weergegeven voor wat betreft de bovengenoemde cisplatinum-kuren.

Bij het samenstellen van de grafieken - behorend bij de ernst van het gehoorverlies - werden niet alle resultaten uit het onderzoek verwerkt. Het bleek namelijk niet goed mogelijk de gegevens van patiënten, die een aanpassing van de kuurdosis hadden ondergaan, overzichtelijk te verwerken. Besloten werd om een éénmalige kuurreductie van 25% nog te accepteren, maar om gegevens verkregen bij kuurreducties groter dan 25% niet te gebruiken. Door deze maatstaf aan te leggen, gingen een aantal audiogrammen verloren voor bewerking; in een enkel geval werden alle resultaten van bepaalde patiënten onbruikbaar of participeerde een patient slechts met een deel van de beschikbare audiogrammen (tot en met de kuurreductie van 25%) in de analyse naar de ernst van het gehoorverlies. Het aantal oren beschikbaar voor dit deel van het onderzoek was als volgt samengesteld:

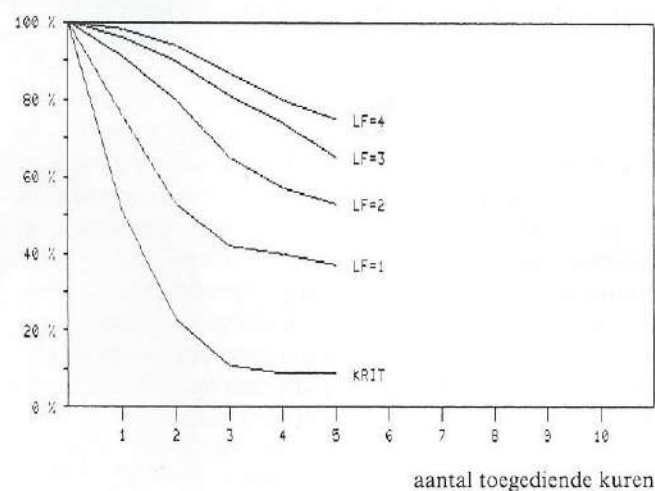
Cisplatinum 20 mg/m ²	n = 160 (-10)
Cisplatinum 50 mg/m ²	n = 66 (- 2)
Carboplatinum 350 mg/m ²	n = 38 (-12)

Met name in de carboplatinum-groep (paragraaf 5.1.4.) bleek dat 6 patiënten (12 oren) niet bewerkbaar waren voor wat betreft de ernst van het ototoxisch gehoorverlies. In het carboplatinum- kuurschema bleek namelijk frequent sprake van een zodanige beenmerg-toxiciteit, dat kuurreducties tot 50% toegepast moesten worden. Aangezien het aantal niet bewerkbare patiënten één vierde deel uitmaakte van de gehele carboplatinum groep zou - bij uitsluiting - sprake kunnen zijn van een ongewilde selectie; immers het is mogelijk dat patiënten met een ernstige beenmergtoxiciteit eveneens een ernstige ototoxiciteit ontwikkelen. Door de audiogrammen van de uitgesloten patiënten apart te analyseren bleek inderdaad, dat er sprake was van ototoxiciteit in deze groep, maar niet in die mate dat de uiteindelijke grafiek hierdoor werd beïnvloed.

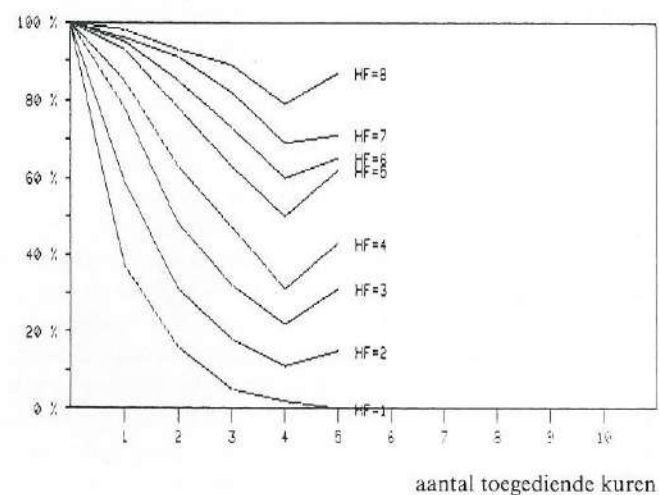
Tenslotte is nog een tweede toelichting op deze grafieken noodzakelijk, alvorens de resultaten te kunnen bestuderen. In figuur 12 (bij de curven voor schade-code HF 1 tot en met HF 8) is er na de vierde kuur sprake van een teruglopende gehoorschade ofwel een toename van het percentage schadevrije oren. De verklaring voor dit fenomeen is dat hier sprake is van een artefact. Er bleek sprake van een sterke terugval van het aantal bewerkbare gegevens ten tijde van de vijfde cisplatinum 20 mg/m²-kuur; zo waren in deze groep 126 oren beschikbaar voor analyse met een cumulatieve dosis tot en met 400 mg/m² en slechts 36 oren met een cumulatieve dosis van meer dan 400 mg/m². Door deze laatstgenoemde subgroepen apart te analyseren kon worden aangetoond dat deze schijnbaar teruglopende gehoorschade tussen de 4e en de 5e kuur werd veroorzaakt door het op een "hoger" niveau (meer schadevrije oren) verlopen van de schadecurven van de langduriger behandelde oren (zie aanvullende figuren 12a en 12b). Het fenomeen dat de curven van de 36 oren met een cumulatieve dosis van meer dan 400 mg/m² cisplatinum een niet geheel identiek verloop weergeven, valt geheel binnen de waarde van de standaarddeviatie van de grafiek. Door de oren "at random" te verdelen over twee groepen kon namelijk een schatting worden gemaakt van de standaarddeviatie rond de gepresenteerde curven (split half reliability). Deze standaarddeviatie bleek ongeveer 6% te zijn, waarbij moet worden aangetekend dat deze waarde, als functie van het kuur-nummer toeneemt van ongeveer 4% tot ongeveer 10%, onder invloed van de afname van het aantal voor onderzoek beschikbare oren.

Uit figuur 12 is af te leiden dat bij het oplopen van de cumulatieve dosis (het aantal kuren) het percentage schadevrije oren afneemt: er treedt meer

% schadevrije oren



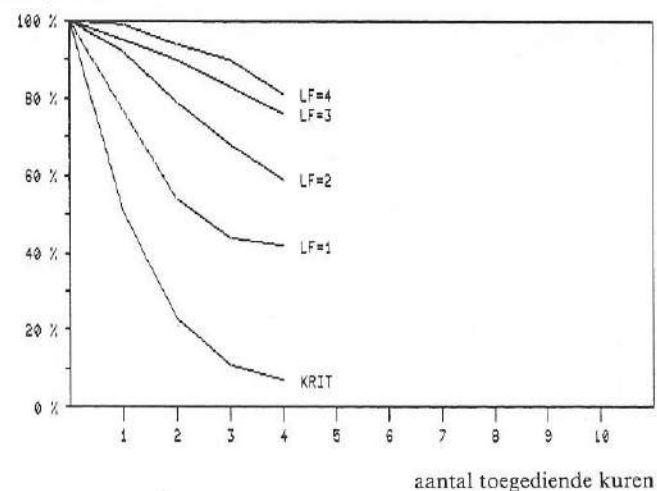
% schadevrije oren



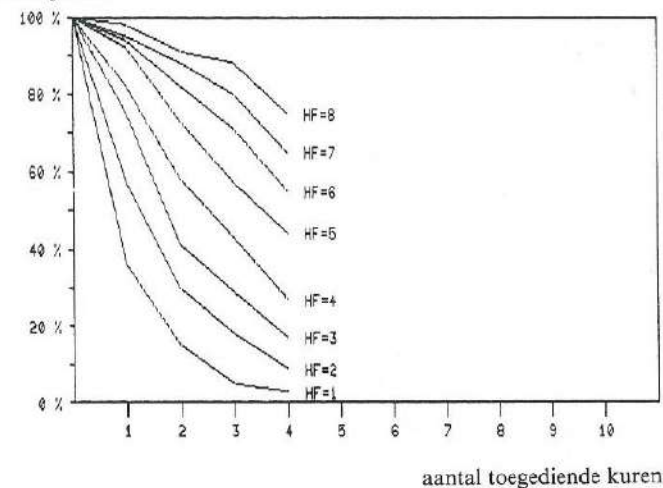
Figuur 12.

De ernst van het ototoxisch gehoorverlies in de cisplatineum 20 mg/m²-groep. Het percentage schadevrije oren is gerelateerd aan het aantal toegediende kuren (cumulatieve dosis (mg)/m²). Iedere curve representeert een schadecode (zie paragraaf 4.2.3.). De LF-schade (1 kHz tot en met 8 kHz) en de HF-schade (10 kHz tot en met 18 kHz) zijn in een aparte grafiek weergegeven. In de LF-schade-grafiek staat de curve weergegeven behorend bij het criterium voor ototoxiciteit (gehoorverlies > schadecode 2).

% schadevrije oren



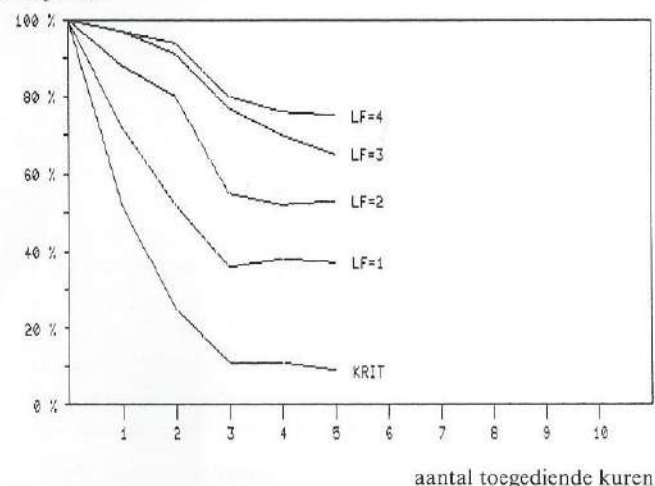
% schadevrije oren



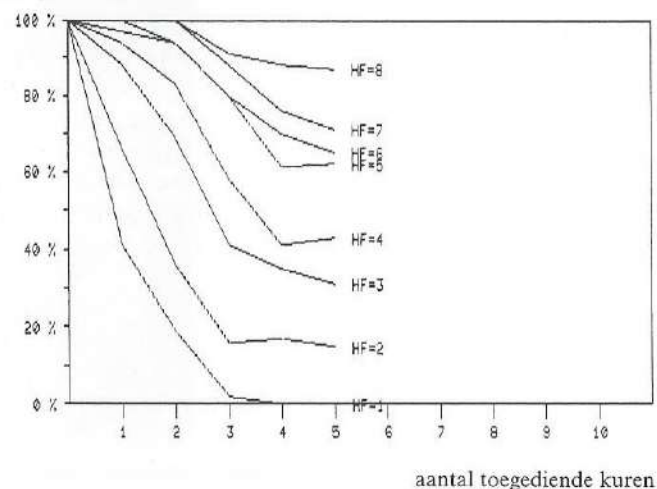
Figuur 12a.

De ernst van het ototoxisch gehoorverlies in de (sub-)groep van 124 onderzochte oren met een cumulatieve dosis van maximaal 400 mg cisplatineum/m² toegediend volgens het cisplatineum 20 mg/m²-schema. Het percentage schadevrije oren is gerelateerd aan het aantal toegediende kuren (cumulatieve dosis (mg)/m²). Iedere curve representeert een schadecode (zie paragraaf 4.2.3.). De LF-schade (1 kHz tot en met 8 kHz) en de HF-schade (10 kHz tot en met 18 kHz) zijn in een aparte grafiek weergegeven. In de LF-schade-grafiek staat de curve weergegeven behorend bij het criterium voor ototoxiciteit (gehoorverlies > schadecode 2).

% schadevrije oren



% schadevrije oren



Figuur 12b.

De ernst van het ototoxisch gehoorverlies in de (sub-)groep van 34 onderzochte oren met een cumulatieve dosis van meer dan 400 mg cisplatinum/ m^2 , toegediend volgens het cisplatinum 20 mg/ m^2 -schema. Het percentage schadevrije oren is gerelateerd aan het aantal toegediende kuren (cumulatieve dosis (mg)/ m^2). Iedere curve representeert een schadecode (zie paragraaf 4.2.3.). De LF-schade (1 kHz tot en met 8 kHz) en de HF-schade (10 kHz tot en met 18 kHz) zijn in een aparte grafiek weergegeven. In de LF-schade-grafiek staat de curve weergegeven behorend bij het criterium voor ototoxiciteit (gehoorverlies > schadecode 2).

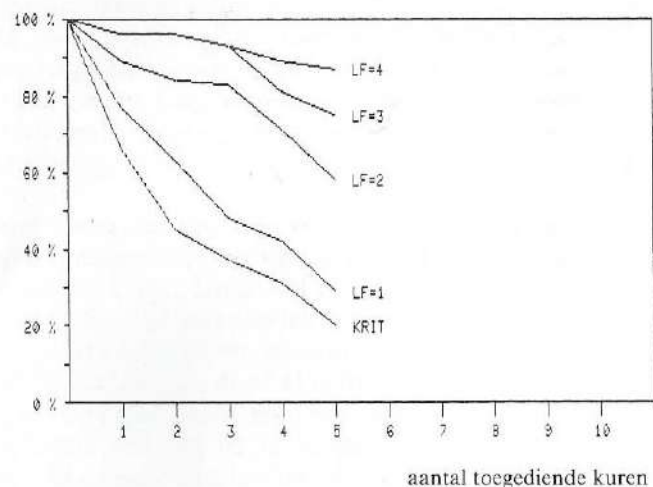
gehoorschade op naar mate meer kuren cisplatinum worden toegediend. Ook de ernst van de schade - die minimaal HF code 1 en maximaal LF code 4 kan zijn - neemt toe bij het oplopen van de cumulatieve dosis. Aan de grafieken waarin de LF-gehoorverliezen zijn weergegeven is nog een curve toegevoegd, welke weergeeft bij welke cumulatieve dosis per m^2 "ototoxiciteit" optreedt, zoals het werd gedefinieerd als een gehoorverlies van minimaal 2x15 dB of 1x 20 dB, in het hoog- en/of in het laag-frequente gebied.

Wanneer in grafiek 12 wordt gezocht naar relaties tussen bepaalde schadecodes in het HF- en het LF-gebied bij dezelfde cumulatieve dosis per m^2 , dan blijkt bij het optreden van een HF-schadecode 3 à 4, veelal een LF-schadecode 1 te passen; dit betekent dat wanneer bijv. een cumulatieve dosis van 300 mg/ m^2 cisplatinum is gegeven, 60% van de oren minimaal een hoog frequent verlies van 2x 20 dB of 1x 25 dB c.q. 2x 25 dB of 1x 30 dB heeft en dat 60% van de onderzochte oren tevens minimaal een laag frequent verlies heeft van 2x 15 dB of 1x 20 dB. Een gelijksoortige schadecombinatie blijkt te bestaan voor HF-schadecode 5 en LF-schadecode 2. De klinische consequenties die zijn verbonden aan de hier weergegeven relatie cumulatieve dosis per m^2 , percentage schadevrije oren en ernst van de gehoorschade in decibels, zijn afhankelijk van de grenzen die worden gelegd voor het al dan niet acceptabel zijn van een bepaalde mate (ernst) van gehoorverlies. Het betreft hier dan ook relatieve grenzen en niet absolute waarden, temeer daar er grote individuele verschillen bestaan in de relatie tussen objectief gemeten gehoorverlies (decibels) en de subjectieve ervaring van dit gehoorverlies voor de patient. Over het bovenstaande zal nader worden gesproken in hoofdstuk 6: de slotbeschouwing.

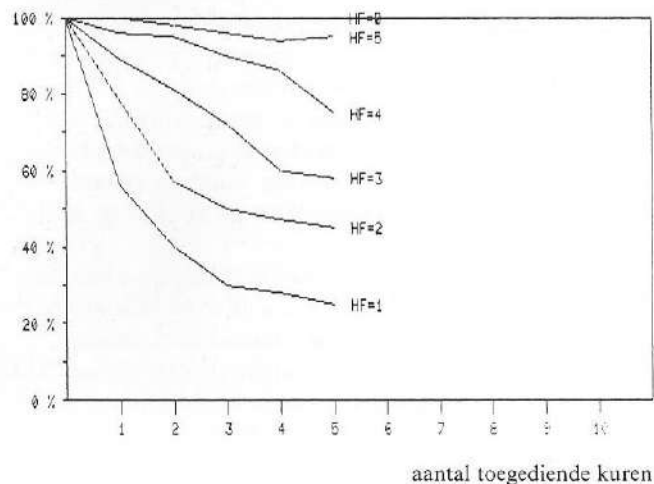
Ook uit figuur 13 valt - nu voor de cisplatinum 50 mg/ m^2 -kuur - af te leiden dat de ernst van de schade gerelateerd is aan de cumulatieve dosis per m^2 . In de HF-regio wordt nu maximaal een schadecode 5 gemeten. Er wordt dus minder ernstige HF-schade gemeten dan in de cisplatinum 20 mg/ m^2 -groep. In het LF-gebied zijn de verschillen tussen deze twee cisplatinum-kuren niet even duidelijk aanwezig en is het effect op de frequenties tot en met 8.000 Hertz nagenoeg identiek. De standaarddeviatie, berekend op basis van een "split half analyse", bedraagt in deze groep ongeveer 7%.

Tenslotte kon aan de hand van de gegevens, behorend bij de grafieken uit deze paragraaf, worden berekend hoe de verdeling was in de unilaterale en bilaterale ototoxische gehoorschade, binnen de groep patienten met ototoxisch gehoorverlies. In de cisplatinum 20 mg/ m^2 -groep kwam een unilaterale schade aan het rechter oor voor bij 2 patienten en een unilaterale schade aan het linker oor voor bij 9 patienten. Een bilaterale schade werd vastgesteld bij 68 patienten. In deze behandelgroep was

% schadevrije oren



% schadevrije oren



Figuur 13.

De ernst van het ototoxisch gehoorverlies in de cisplatinum 50 mg/m²-groep. Het percentage schadevrije oren is gerelateerd aan het aantal toegediende kuren (cumulatieve dosis (mg)/m²-groep). Iedere curve representeert een schade-code (zie paragraaf 4.2.3.). De LF-schade (1 kHz tot en met 8 kHz) en de HF-schade (10 kHz tot en met 18 kHz) zijn in een aparte grafiek weergegeven. In de LF-schade-grafiek staat de curve weergegeven behorend bij het criterium voor ototoxiciteit (gehoorverlies > schade-code 2).

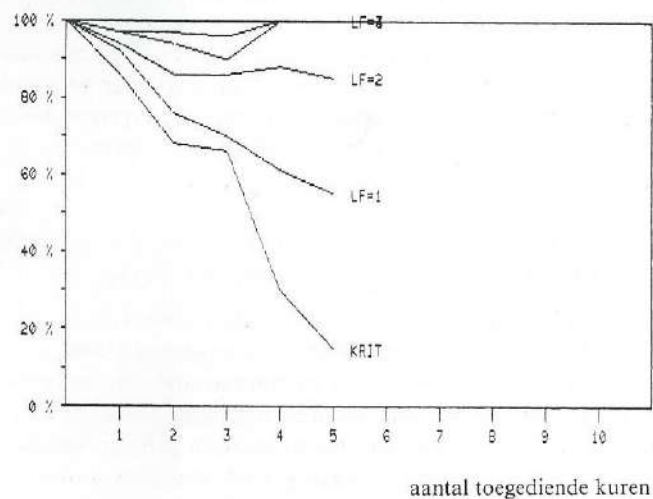
derhalve 14% unilaterale gehoorschade opgetreden tegenover 86% bilaterale gehoorschade. In de cisplatinum 50 mg/m²-groep kwam een unilaterale schade voor bij 30% van de patienten met ototoxisch gehoorverlies (5 patienten met schade aan het rechter oor en eveneens 5 patienten met schade aan het linker oor). Een bilaterale schade werd gemeten bij 64% (18 patienten) van de patienten met ototoxisch gehoorverlies.

5.1.4. - DE ERNST VAN HET OTOTOXISCH GEHOORVERLIES BIJ DE CARBOPLATINUM 350 mg/m² KUUR

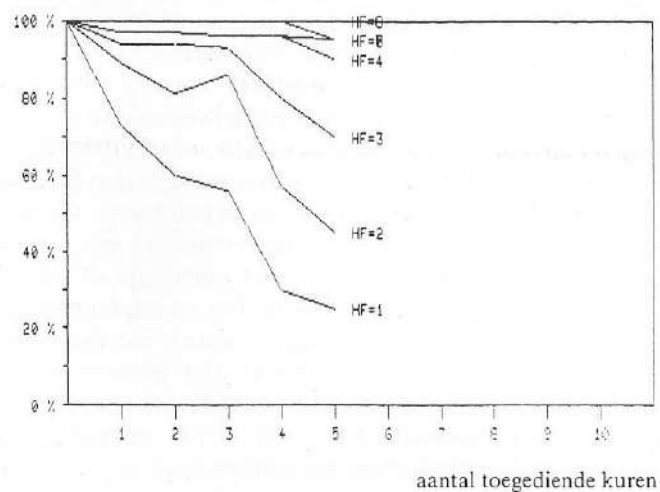
In een gelijksoortige (dubbel-)grafiek als in hoofdstuk 5.1.3. werd beschreven, staat in figuur 14 de relatie weergegeven tussen het aantal kuren (ofwel de cumulatieve dosis carboplatinum per m² patientenoppervlak) het percentage schadevrije oren, opgesplitst naar de verschillende mate van ernst (schade-code) van het ototoxisch gehoorverlies.

Voor enkele kanttekeningen bij deze grafiek wordt nogmaals verwezen naar paragraaf 5.1.3. In de carboplatinum 350 mg/m²-groep was de ernst van het ototoxisch verlies slechts vast te stellen uit de gegevens van 38 onderzochte oren. Het betreft hier dus een kleine groep en de grafiek moet daarom met enige terughoudendheid worden bestudeerd. Deze kleine aantallen resulteren in een standaarddeviatie van ongeveer 7% (op basis van een "split half analyse") en een iets grilliger verloop van de curven. Een schijnbaar teruglopende schade in de curve HF=2 en LF=3 is hiervan het gevolg. Desalniettemin zijn er verschillen waar te nemen in ernst van de ototoxische gehoorschade ten opzichte van de beide cisplatinumkuren. In de hoogfrequente regionen (HF) wordt maximaal een schade-code 6 gemeten. In het laag frequente gebied (LF) bedraagt de gehoorschade nauwelijks meer dan schade-code 3 à 4. In deze carboplatinum-behandelgroep kon het ototoxische effect worden bestudeerd over maximaal 5 kuren (5x 350 mg/m² cumulatieve dosis). Het patroon van de beide grafieken laat wederom zien dat de gehoorschade toeneemt naarmate meer carboplatinum wordt toegediend. Zo is er na 5 kuren carboplatinum bij ongeveer 30% van de onderzochte oren minimaal een HF-schade-code 3 (2x 20 dB of 1x 25 dB gehoorverlies) en tegelijkertijd bij ongeveer 40% minimaal een LF-schade-code 1 (2x 10 dB of 1x 15 dB gehoorverlies). Zoals ook in de voorafgaande paragraaf werd vermeld, kon uit de gegevens bij deze grafieken worden berekend hoe de verdeling was in unilaterale en bilaterale schade binnen de groep patienten met ototoxisch gehoorverlies. In de carboplatinum-groep trad bij 2 patienten een unilateraal gehoorverlies op aan het rechter oor en bij 6 patienten een unilateraal gehoorverlies op aan het linker oor. Een bilaterale schade werd gemeten bij 10

% schadevrije oren



% schadevrije oren



Figuur 14.

De ernst van het ototoxisch gehoorverlies in de carboplatinum 350 mg/m²-groep. Het percentage schadevrije oren is gerelateerd aan het aantal toegediende kuren (cumulatieve dosis (mg)/m²). Iedere curve representeert een schade-code (zie paragraaf 4.2.3.). De LF-schade (1 kHz tot en met 8 kHz) en de HF-schade (10 kHz tot en met 18 kHz) zijn in een aparte grafiek weergegeven. In de LF-schade-grafiek staat de curve weergegeven behorend bij het criterium voor ototoxiciteit (gehoorverlies > schade-code 2).

patienten. In deze behandelgroep was derhalve 44% unilaterale gehoorschade opgetreden tegenover 56% bilaterale gehoorschade.

In vergelijking met de beide cisplatinumkuren, maar vooral wat betreft de cisplatinum 20 mg/m²-kuur, blijkt de carboplatinum een minder ernstig ototoxisch gehoorverlies te veroorzaken. Over de mogelijke klinische consequenties van deze konstatering wordt gesproken in de slotbeschouwing.

5.2. - RESULTATEN PER PARAMETER

Naast de bestudering van de resultaten per kuursoort kon in deze hoge tonen studie, onderzoek worden verricht naar de invloed van verschillende parameters op de ototoxische bijwerking van de platinumderivaten. Door de omvang van de cisplatinum 20 mg/m²-groep leek met name deze patientengroep geschikt voor een nadere analyse van de ototoxiciteit met betrekking tot de in hoofdstuk 3 genoemde parameters. Omdat een minder omvangrijke patientengroep beschikbaar was bij de cisplatinum 50 mg/m²- en carboplatinum 350 mg/m²-kuren, kon een dergelijke analyse hier niet op verantwoorde wijze worden toegepast.

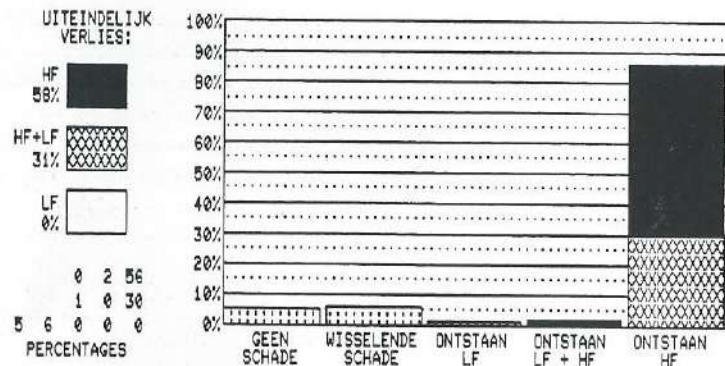
De bespreking van de invloed van de genoemde parameters is aldus beperkt tot één kuursoort en één platinumderivaat. Bovendien is met betrekking tot dit onderdeel van de studie alleen het ototoxiciteitspatroon in de beschouwing betrokken. Zelfs in de omvangrijke cisplatinum 20 mg/m²-groep (170 oren), bleek veelal onvoldoende materiaal beschikbaar voor een aanvullende analyse naar de ernst van het ototoxisch gehoorverlies, verdeeld over de verschillende parameters.

5.2.1. - DE PARAMETER: LEEFTIJD

De indeling in drie leeftijdsgroepen werd reeds besproken in paragraaf 4.1.1.3. Het aantal onderzochte oren dat voor nadere analyse beschikbaar was in de cisplatinum 20 mg/m²-groep bedroeg:

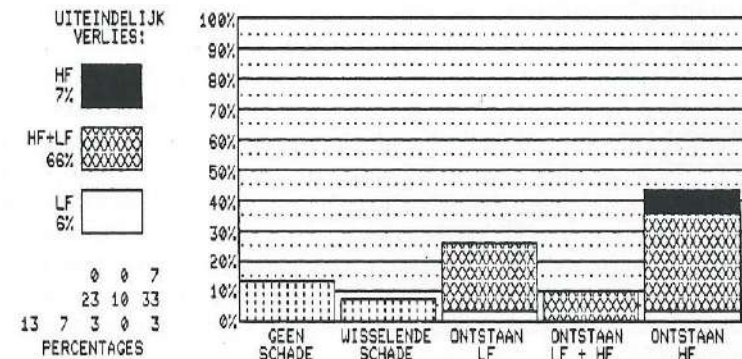
in de leeftijdsgroep:	
15 - 35 jaar :	102 oren
35 - 55 jaar :	38 oren
55 jaar en ouder :	30 oren

Alvorens de ototoxiciteitspatronen per leeftijdsgroep te bespreken aan de hand van de figuren 15, 16 en 17, dient een kanttekening te worden



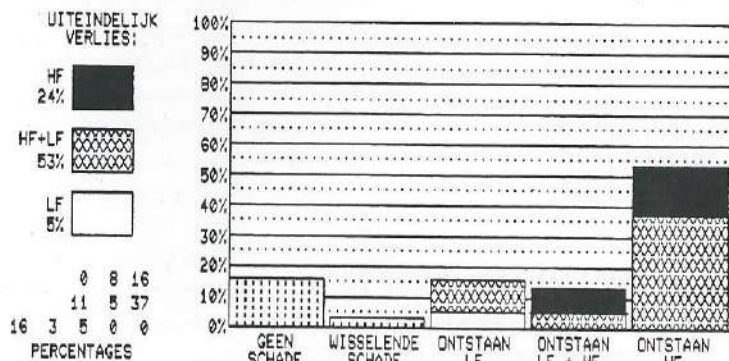
Figuur 15.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: leeftijd = 15 - 35 jaar (n = 102 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren weergegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaansfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



Figuur 17.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: leeftijd = 55 jaar en ouder (n = 32 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaansfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



Figuur 16.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: leeftijd = 35 - 55 jaar (n = 36 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaansfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.

gemaakt. Er is geen sprake van een evenwichtige verdeling in het aantal oren per leeftijdsgroep. Het aantal onderzochte oren varieert in de drie leeftijdscategorieën van 102 tot 30 oren. In de opzet van dit klinisch verrichte onderzoek echter is deze leeftijdsverdeling een realiteit. Vele patiënten uit het onderzoek vallen nu eenmaal in de leeftijdscategorie 15 tot 35 jaar bij het ondergaan van een behandeling met cisplatinum 20 mg/m². Deze aantallen werden desalniettemin voldoende geacht voor een verantwoorde beoordeling.

Bij het bestuderen van het ototoxiciteitspatroon per leeftijdsgroep valt met name op dat in de categorie 15-35 jaar (figuur 15) een zeer hoog percentage van de onderzochte oren een ontstaanschade in het HF-gebied vertoont: 86%. Eveneens is duidelijk te constateren dat dit gehoorverlies in de hoge tonen, als eerste teken van ototoxiciteit, in het verloop van de cisplatinum-behandeling beperkt blijft tot dit HF-gebied, bij bijna 2/3 deel van deze groep van 86%, namelijk 56% van de onderzochte oren. In de categorieën geen schade, wisselende schade, ontstaanschade LF en ontstaanschade LF + HF, zijn geen patronen te ontdekken. De percentages zijn veelal lager dan 6%. Slechts 11% van de onderzochte oren tot 35 jaar blijkt geen schade te hebben ondervonden aan het einde van de audiometrische controle. Bij het laatste controle-audiogram is er in deze leeftijdsgroep sprake van een

uiteindelijk gehoorverlies voor 58% in het HF-gebied en voor 31% in het BF-gebied; er is geen LF-eindschade.

Het ototoxiciteitspatroon van de 35-55 jarigen (figuur 16) laat wederom een hoog percentage HF-ontstaanschade zien: 53%. Dit percentage is niet alleen lager dan de overeenkomstige HF-ontstaanschade-groep van de jongere leeftijdscategorie, er treedt ook - gedurende het verloop van de cisplatinumbehandeling - een grotere verschuiving plaats in het schade-patroon naar de LF + HF gehoorschade: 37% van de onderzochte oren eindigt met een BF-schade. Daarnaast is weliswaar de geen schade-groep iets groter gebleven (16% en 3% wisselende schade), de LF- en BF-ontstaanschade-kolommen raken meer gevuld dan in de jongere leeftijdscategorie (16%, resp. 13%). Uiteindelijk blijkt er bij de 35-55 jarigen ten tijde van het laatste controle-audiogram sprake van een HF-eindschade voor 24%, een BF-eindschade voor 53% en een LF-eindschade voor 5% van de onderzochte oren. Er is in deze leeftijdsgroep dus een duidelijke verschuiving opgetreden van HF-schade naar LF+HF schade, zowel voor wat betreft het ontstaan-patroon als voor wat betreft het eindschade-patroon.

In figuur 17 staat het ototoxiciteitspatroon weergegeven voor de leeftijdsgroep van 55 jaar en ouder. Het valt op dat zowel in de ontstaanfase van het ototoxisch gehoorverlies als in de eindfase de schade verschuift van de HF-regio naar de BF-regio, in vergelijking met de eerder besproken jongere leeftijdsgroepen. Weliswaar is de HF-ontstaanschade-groep (43%) nog het grootste, er treedt nu ook in het LF-gebied een aanzienlijk percentage beginschade op (26%). De BF-ontstaanschade blijft hierbij enigszins achter (10%). In de categorieën geen schade (13%) en wisselende schade (7%) treden ten opzichte van de middelste leeftijdsgroep weinig veranderingen op. Uiteindelijk heeft, bij het afsluiten van de audiometrische follow-up, 20% van de oren in deze leeftijdscategorie geen belangrijke gehoorschade opgelopen. Daarnaast heeft 7% van de onderzochte oren uit de oudste leeftijdsgroep een HF-eindschade, 66% een BF-eindschade en 6% een uiteindelijk verlies in het LF-gebied. Met betrekking tot deze leeftijdscategorie moet nog vermeld worden dat 23% van de oren begint met een LF-ontstaanschade en eindigt met een uitgebreidere schade (BF-schade).

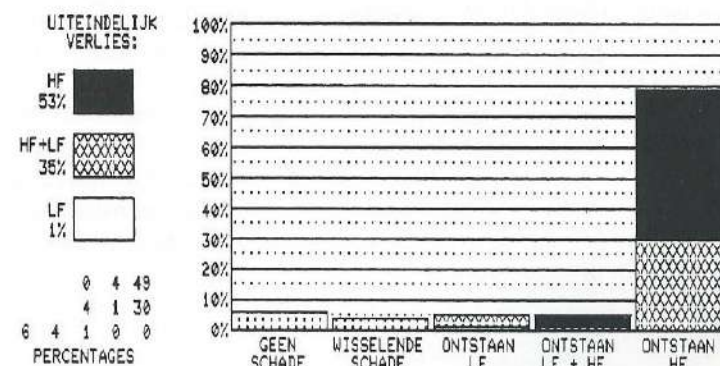
Samenvattend kan gesteld worden dat het ototoxiciteitspatroon in de cisplatinum 20 mg/m²-patientengroep sterk wordt beïnvloed door de faktor leeftijd. Uitgaande van de eerder gedefinieerde drie leeftijdsgroepen blijken jonge patienten (oren) in een zeer hoog percentage HF-schade op te lopen en vervolgens deze HF-schade te behouden bij het continueren van de chemotherapie. Eënderde deel van deze 15-35 jarigen loopt uiteindelijk

een LF+HF gehoorschade op. Bij het toenemen van de leeftijd verplaatst het ototoxische gehoorverlies zich - zowel in de ontstaanfase als in de eindfase - van het HF-gebied naar het LF+HF gebied; de gehoorschade wordt uitgebreider en verschuift in de richting van de voor het spraakverstaan belangrijker frequenties. Terwijl in de jongste leeftijdsgroep de HF-eindschade duidelijk op de voorgrond staat ten opzichte van de LF+HF eindschade (58% ten opzichte van 31%) is in de oudste leeftijdsgroep het tegenovergestelde het geval (7% ten opzichte van 66%). De ototoxiciteitspatronen verschiden op sterk significante wijze ($p < 0.001$, χ^2 -test).

5.2.2. - DE PARAMETER: GESLACHT

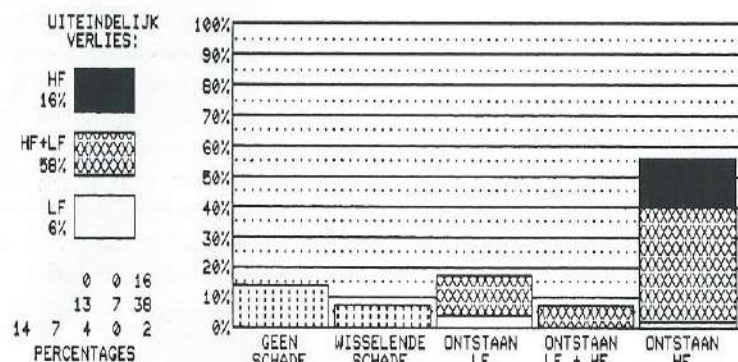
De indeling naar geslacht werd reeds besproken in paragraaf 4.1.1.4. Ook voor wat betreft deze parameter stond alleen de cisplatinum 20 mg/m²-groep voor nadere analyse ter beschikking. De cisplatinum 50 mg/m²- en de carboplatinum 350 mg/m²-groep omvatte immers slechts vrouwelijke patienten.

In de cisplatinum 20 mg/m²-groep bleek echter geen sprake van een evenwichtige verdeling naar geslacht. Zoals reeds werd vermeld bestond deze patientenpopulatie voornamelijk uit jonge mannen met een testis-carcinoom ($n = 57$) en oudere vrouwen met een ovarium-carcinoom ($n = 28$). De leeftijd van deze twee subgroepen liep uiteen van gemiddeld 29 jaar



Figuur 18.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: geslacht = mannen ($n = 114$ oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



Figuur 19.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: geslacht = vrouwen (n=56 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.

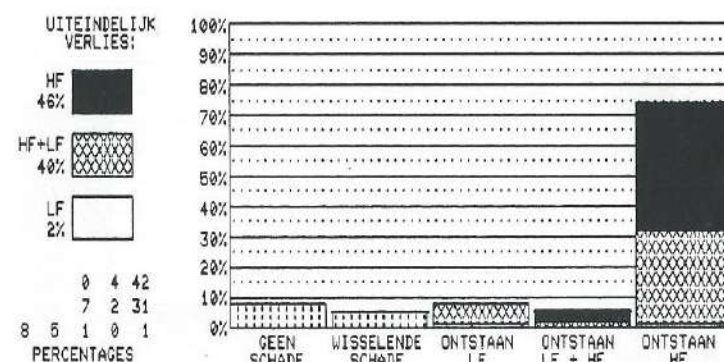
voor de mannelijke patienten tot gemiddeld 51 jaar voor de vrouwelijke patienten. Mede gezien de sterke invloed van de parameter leeftijd op het ototoxiciteitspatroon mogen aan onderstaande resultaten - gerangschikt naar geslacht - geen conclusies worden verbonden ten aanzien van de ototoxiciteit van cisplatinum.

Zoals in figuur 18 en 19 staat afgebeeld, blijkt er een groot verschil te bestaan in het ototoxiciteitspatroon voor de mannelijke patienten ten opzichte van de vrouwelijke patienten. Deze verschillen bleken sterk significant ($p < 0.001$, χ^2 -test). In de slotbeschouwing zal nader worden gesproken over de waarde van een analyse van het ototoxiciteitspatroon naar geslacht in dit onderzoek.

5.2.3. - DE PARAMETER: OTOLOGISCHE VOORGESCHIEDENIS

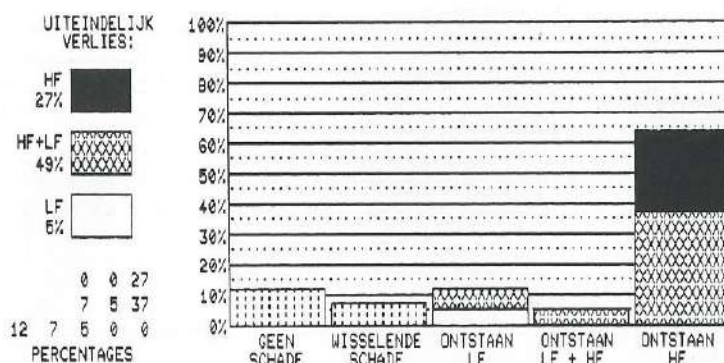
Over de definitie van het begrip "otologische voorgeschiedenis" en het hanteren van het uitgangsaudiogram als controle op deze parameter werd reeds gesproken in paragraaf 4.1.1.5.

In figuur 20 staat het ototoxiciteitspatroon afgebeeld voor de 129 oren met



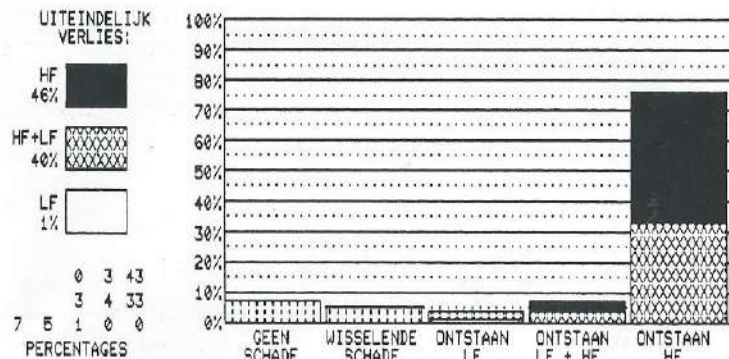
Figuur 20.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is niet afwijkend volgens het criterium: > 10 dB gehoorverlies ten opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied LF + HF (n = 129 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



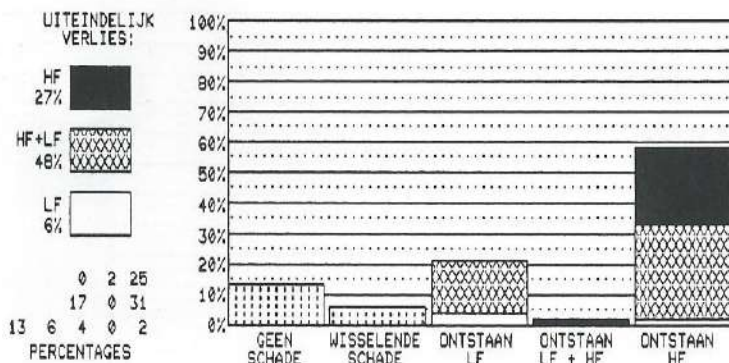
Figuur 21.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is afwijkend volgens het criterium: > 10 dB gehoorverlies ten opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied LF + HF (n = 41 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



Figuur 22.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; bezien per parameter: geen eerdere kuren in de anamnese (n = 122 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaansfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



Figuur 23.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; bezien per parameter: eerdere kuren in de anamnese (n = 48 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaansfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.

een uitgangsaudiogram, resortierend binnen de leeftijdsgebonden referentiecurven. Het ototoxiciteitspatroon van figuur 21, samengesteld uit 41 oren met een afwijkend uitgangsaudiogram, laat een verschuiving zien van de HF- regionen naar de BF-regiën met name in de eindfase van de metingen ($p < 0.1$, X^2 -test).

5.2.4. - DE PARAMETER: EERDERE KUREN

De invloed die eerder toegediende ototoxische behandelingen kunnen hebben op het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep staat afgebeeld in de figuren 22 en 23. Zowel in de niet eerder "ototoxisch" behandelde oregroep (n = 122), als in de eerder behandelde groep (n = 48) is er sprake van een verdeling naar leeftijd en geslacht die identiek is aan de gehele cisplatinum 20 mg/m²-groep. In figuur 23 blijkt dat de eerder toegediende potentieel ototoxische behandelingen effect te hebben op het ototoxiciteitspatroon. In de ontstaansfase van het ototoxisch gehoorverlies is er een verschuiving meetbaar van het HF-gebied naar het LF-gebied ($p < 0.01$, X^2 -test voor het ontstaanschadepatroon). Het uiteindelijk verlies in deze groep geeft een vermindering te zien van de HF-eindschadepercen-
tages (van 46% naar 27% van de onderzochte oren), en een toename van de BF- en LF-eindschade ($p < 0.01$, X^2 -test voor het eindschadepatroon). Opvallend in figuur 23 is de toename van het percentage schadevrije oren en van het percentage oren met wisselende schade, alsmede het bijna ontbreken van een BF-ontstaanschade. In hoofdstuk 6 zal hierop nader worden ingegaan.

6. - SLOTBESCHOUWING

In dit onderzoek kon de hoge tonen audiometrie uitgebreid worden getest op haar bruikbaarheid als methode voor het opsporen van ototoxiciteit van platinumderivaten.

Bij een groot aantal patiënten ($n = 144$) werd in een prospectieve studie routinematig hoge tonen audiometrie tot 20 kiloHertz uitgevoerd. De gekozen techniek volgens Fausti bleek in de praktijk goed te voldoen. Door het gebruik van de Koss hoofdtelefoon als transducer bleek de hoge tonen audiometer als uitbreiding van "het audiometrisch arsenaal" zowel voor de patient als voor de onderzoeker geen bovenmatige belasting te vormen. In tegenstelling tot andere hoge tonen meettechnieken bracht de positionering van de geluidsbron - het zorgvuldig plaatsen van de Koss hoofdtelefoon - geen praktische bezwaren met zich mee. Hierbij moet nog in aanmerking worden genomen dat de patiënten goed in staat waren om uitgebreid audiometrisch onderzoek te ondergaan, hoewel het in de gehele populatie toch patiënten betrof met een gemetastaseerde maligniteit. De metingen - veelal tussen cystostaticakuren door uitgevoerd - werden echter zeker niet verricht bij een gezonde en psychisch onbelaste patiëntenpopulatie. Over de reproduceerbaarheid van herhaalde metingen werd gesproken in paragraaf 4.2.2.1. De berekende standaarddeviaties voor herhaalde metingen boven de 8.000 Hertz gaven een reproduceerbaarheid te zien, welke vrijwel vergelijkbaar was met de conventionele audiometrie. Tot 16 kiloHertz nam de standaarddeviatie toe tot maximaal 4,3 dB, terwijl vanaf 16 kiloHertz de standaarddeviatie afnam, waarschijnlijk als gevolg van een aftoppend effect op de metingen, door het beperkte maximale bereik van het apparaat (120 dB SPL). Het valt niet te ontkennen dat bij de frequenties 16 tot en met 18 kiloHertz, sprake kan zijn geweest van een standaarddeviatie hoger dan 4,3 dB. Na vergelijking echter van de door ons gevonden waarden met de in de literatuur (beperkt) beschikbare standaarddeviaties, mag gesteld worden dat in het kader van deze studie een verantwoorde mate van reproduceerbaarheid werd bereikt. Deze stelling wordt met name gesteund door het feit dat in dit onderzoek werd gekeken naar intra-individuele gehoordrempelverschillen en door het feit dat een strenger criterium voor ototoxiciteit werd gehanteerd dan uit de literatuur naar voren komt. Met nadruk moet gewezen worden op het feit dat bij ieder hoge tonen meettechniek eigen reproduceerbaarheidscontroles en

eigen referentiecurven moeten worden verkregen. In de literatuur ontbreekt elke standaardisatie en de hoge tonen meettechnieken zijn erg gevoelig voor verschillen in positionering van de geluidsbron. Calibratie moet regelmatig worden verricht.

Dan kan nu een antwoord worden gegeven op de vraag of de hoge tonen audiometrie een waardevolle aanvulling vormt op de reeds bestaande audiometrische onderzoeksmogelijkheden en op de vraag welke rol de hoge tonen audiometrie kan spelen bij de vroege detectie van ototoxiciteit van platinumderivaten.

Dat er sprake is van een vroege detectie van ototoxisch gehoorverlies blijkt uit tabel 8. Hierin zijn vier schadecategorieën per platinumkuur uitgezet. De weergegeven percentages zijn herleid uit de ototoxiciteitspatronen van de betreffende kuren. In de gehele studie werd gekeken naar het verschijnsel ototoxiciteit per oor.

		Cisplatinum 20 mg/m ²	Cisplatinum 50 mg/m ²	Carboplatinum 350 mg/m ²
I.	Percentages oren zonder schade aan het einde van de behandeling	14%	39%	40%
II.	Alleen HF-schade	41%	22%	26%
III.	HF-schade, later ook LF-schade (BF-eindschade)	32%	16%	12%
IV.	BF en LF ontstaanschade	15%	24%	22%

Tabel 8: Verschillen in schadeprecenties van 3 kuursoorten bij metingen met behulp van de conventionele toon audiometrie (LF: tot en met 8.000 Hertz), ten opzichte van metingen met daaraan toegevoegd de hoge tonen audiometrie (LF + HF: tot en met 18.000 Hertz).

In categorie II is weergegeven in hoeveel procent van de onderzochte oren ototoxiciteit kon worden gemeten, terwijl met de conventionele audiometrie in het geheel geen gehoorverlies zou zijn vastgesteld.

In categorie III staat vermeld hoe frequent de hoge tonen audiometrie een ototoxisch gehoorverlies heeft gemeten, vooruitlopend op een - in een later stadium van de behandeling optredend - door de conventionele audiometrie vast te stellen gehoorverlies.

De klinische consequenties van deze vroege detectie zijn met name afhankelijk van de ernst van het gemeten gehoorverlies. Naast het feit dat er grote individuele verschillen bestaan in relatie tussen het objectief gemeten gehoorverlies (decibels) en de subjectieve ervaringen van dit gehoorverlies voor de patient, zijn er vele variabelen die van invloed zijn op de klinische consequenties van deze metingen. Zo speelt het vroeg opsporen van ototoxisch gehoorverlies een belangrijke rol bij patienten met een reeds beschadigd gehoor. De levensverwachting van de patient alsmede de eventuele hobbies en beroepsmatige activiteiten zijn hierbij van belang. De nog geplande ototoxische vervolgbehandelingen kunnen bovendien extra gewicht geven aan een vroege detectie van ototoxiciteit. En tenslotte, is deze uitbreiding van de audiometrische mogelijkheden van groot belang voor het onderzoek naar de ototoxische bijwerkingen van nieuw te ontwikkelen (cystostatica-)behandelingen in de kliniek.

Om nu uiteindelijk conclusies te kunnen verbinden aan de resultaten van de hoge tonen audiometrie zullen de, in hoofdstuk 5 beschreven, meetgegevens aan een slotbeschouwing worden onderworpen.

Het aanbod van "voor onderzoek beschikbare" patienten bleek zodanig verdeeld, dat alleen de cisplatinum 20 mg/m²-groep (n=85) aan een uitgebreide analyse kon worden onderworpen. De cisplatinum 50 mg/m²-groep (n=34) en de carboplatinum 350 mg/m²-groep (n=25) konden alleen worden onderzocht als totale behandelgroep en lieten geen verdere uitsplitsing toe. Over de presentatie van de resultaten - het ototoxiciteitspatroon en de ernst van de ototoxiciteit - werd uitvoerig gesproken in hoofdstuk 5.

De ototoxiciteitspatronen van de drie platinum-behandelgroepen zullen nu met elkaar worden vergeleken.

Het percentage oren dat bij de gemiddeld vier controle-audiogrammen - exclusief het uitgangsaudiogram - geen tekenen van ototoxiciteit vertoonde, verschilde met name in de cisplatinum 20 mg/m²-patientengroep ten opzichte van de cisplatinum 50 mg/m²- en carboplatinum 350 mg/m²-groep, en wel van 9% geen schade in de cisplatinum 20 mg/m²-groep, tot 29% respectievelijk 24% geen schade in de cisplatinum 50 mg/m²- en de carboplatinum-groep. Over het begrip wisselende schade werd reeds geschreven in paragraaf 4.2.3. De groep wisselende schade omvatte in de cisplatinum 20 mg/m²-groep 5% van de onderzochte oren, in de cisplatinum 50 mg/m²-groep 10% en in de carboplatinum-groep 16% van de onderzochte oren.

Volgens de in dit onderzoek gehanteerde definitie van wisselende schade (geen gehoorschade meer aanwezig ten tijde van het laatste audiogram),

kan het percentage onderzochte oren van deze categorie worden opgeteld bij het percentage onderzochte oren zonder schade, bij het beoordelen van het uiteindelijke effect van de respectievelijke chemotherapie-kuren. In de cisplatinum 20 mg/m²-groep zou dan 14% van de onderzochte oren uiteindelijk schadevrij zijn tegenover 39% in de cisplatinum 50 mg/m²-groep en 40% in de carboplatinum-groep. Hoewel, volgens de door ons gebruikte definitie van ototoxiciteit, deze toevoeging aan de groep "geen schade" volstrekt verantwoord kan worden gedaan, bestaat toch de mogelijkheid dat in de groep wisselende schade de toekomstige definitieve gehoorschades latent aanwezig zijn. Het is aldus van belang deze groep in geval van het continueren van een potentieel ototoxische therapie, consequent te blijven audiometreeren. Immers door het begrip ototoxiciteit zeer scherp te definiëren, vormt zich altijd een groep patiënten (oren) die, onder invloed van de deviaties in de psychofysische gehoordrempel-metingen, afwisselend net wel voldoen aan het criterium ototoxiciteit om vervolgens (bij een volgende meting) weer net niet te voldoen aan het criterium ototoxiciteit. De groep wisselende schade kan derhalve een subpopulatie omvatten die zich ophoudt aan de ondergrens van de groep met definitieve ototoxiciteit en verdient daarom zeker verdere aandacht bij toekomstige ototoxiciteit-studies. Overigens is de categorie "wisselende schade" beperkt gebleven in dit onderzoek. Hierin mag een extra bevestiging worden gezien van het feit dat de plaatsingsproblematiek van de geluidsbron in de hoge tonen audiometrie, met behulp van de hoofdtelefoonmethode van Fausti overwonnen kon worden. Dat in aanvang de gehoorschade overwegend optreedt in de hoge tonen (10.000 tot en met 18.000 Hertz), blijkt vervolgens het geval te zijn bij ieder van de drie kuursoorten; de verschillen onderling zijn echter opvallend. In de cisplatinum 20 mg/m²-groep betreft het 71% van de onderzochte oren, in de cisplatinum 50 mg/m²-groep en carboplatinum 350 mg/m²-groep 35% respectievelijk 38% van de onderzochte oren. Er bestaat daarnaast geen belangrijk verschil tussen de onderzochte kuurgroepen voor wat betreft de LF-ontstaanshade en de LF + HF ontstaanshade: een LF-ontstaanshade komt voor bij 9 tot 15% van de onderzochte oren, en een LF + HF ontstaanshade bij 6 tot 9% van de oren.

Hoe de gehoorschade zich vervolgens ontwikkelt - tijdens het continueren van de cytostatica-kuren - varieert eveneens per kuursoort. Wanneer wordt gekeken naar het beloop van een in het HF-gebied ontstane gehoorschade, dan blijkt dat in iedere patiëntengroep minstens de helft van de onderzochte oren deze gehoorschade - beperkt tot het HF-gebied - behoudt. In de carboplatinum-groep betreft dit zelfs tweederde deel van de oren met een HF-ontstaanshade. Het resterende percentage onderzochte

oren met een HF-ontstaanshade beëindigt de chemotherapie- behandeling met een LF + HF gehoorschade. Deze uitbreiding van het gehoorverlies betrof in de cisplatinum 20 mg/m²-populatie 32% van de gehele groep, tegenover 16% van alle onderzochte oren in de cisplatinum 50 mg/m²-groep en 12% in de carboplatinum 350 mg/m²-groep. Het percentage van de onderzochte oren met een ontstaanshade in het LF of het LF + HF gebied is voor ieder van de drie behandelgroepen gering. Het geringe percentage belemmert een betrouwbare analyse van de verschillen tussen ontstaan- en eindschade in de drie behandelgroepen voor wat betreft het LF-gebied en het LF + HF gebied. Over het algemeen bleef een LF-ontstaanshade ofwel beperkt tot een LF-schade ofwel ontwikkelde zich tot een BF-schade als uiteindelijk gehoorverlies; de onderzochte oren met een BF-ontstaanshade behielden veelal deze gehoorschade.

Uiteindelijk kan nu aan de hand van het ototoxiciteitspatroon van de eindfase worden bepaald in hoeverre de ene platinumkuur meer ototoxiciteit veroorzaakt dan de ander. De cisplatinum 20 mg/m²-behandeling blijkt dan bij 41% van de onderzochte oren een HF-eindschade teweeg te brengen, ten opzichte van 22% respectievelijk 26% in de twee resterende kuurgroepen. Ook een BF-eindschade wordt in de cisplatinum 20 mg/m²-behandeling zeer frequent vastgesteld: 42%, ten opzichte van 26% respectievelijk 24% in de overige kuren. De LF-eindschade komt zelden voor (3%) in vergelijking met 11% LF-eindschade in de cisplatinum 50 mg/m²-groep en 10% eindschade in de carboplatinum 350 mg/m²-groep. De genoemde percentages in de drie behandelgroepen bleken in de X²-toetsing sterk significant te verschillen ($p < 0.001$).

Op basis van deze ototoxiciteitspatronen kan dus geconcludeerd worden dat een cisplatinum 20 mg/m²-behandeling significant meer ototoxiciteits-gehoorschade veroorzaakt. Daarnaast is het met name voor het spraakverstaan van belang dat deze gehoorschade vaak in het LF + HF gebied gelocaliseerd is. Zoals eerder is gesteld, dient echter voor een uiteindelijk oordeel over de ototoxiciteit van platinum-derivaten het ototoxiciteitspatroon te worden bestudeerd in combinatie met de analyse van de ernst van de gehoorverliezen per kuur. Immers hoe "dreigend" het schadeverloop zich gedurende een behandeling ook kan ontwikkelen in de richting van de - voor het spraakverstaan belangrijke - lagere frequenties, het aantal decibels, dat zo'n gehoorverlies bedraagt, is evenzo van grote betekenis.

In hoofdstuk 5 werden reeds enige kanttekeningen gemaakt bij het tot stand komen van de grafieken behorend bij de ernst van het ototoxisch gehoorverlies. Gesproken werd over het feit dat patiënten die een kuurreductie ondergingen van meer dan 25% werden uitgesloten voor dit deel van de studie. Daarnaast bleek dat ofwel door een grote terugval van

het aantal oren, ófwel door de (vanaf het begin van de studie aanwezige) beperkte omvang van de gehele kuurgroep, de grafiek een teruglopen van het schadepercentage kon vertonen. Hierover en over de standaarddeviaties bij de verschillende curven werd reeds geschreven in paragraaf 5.1.3. en 5.1.4.

Uit de figuren 12, 13 en 14 valt nu te concluderen dat de cisplatinum 20 mg/m²- en de cisplatinum 50 mg/m²-behandelingen duidelijk meer gehoorverlies veroorzaken dan de carboplatinum 350 mg/m²-kuren, zowel in het HF-gebied als in het LF-gebied. Zelfs als de carboplatinumgrafiek met enige terughoudendheid wordt bekeken, naar aanleiding van het kleine aantal beschikbare oren, blijken de verschillen tussen de genoemde kuren opvallend groot. De verschillen tussen de cisplatinum 20 mg/m²- en cisplatinum 50 mg/m²-behandeling zijn complexer van aard. Wanneer gekeken wordt naar de ernst van het gehoorverlies ná een aantal kuren, dan veroorzaken cisplatinum 20 mg/m²-behandelingen evident meer hoge tonen gehoorverlies (decibels). In het LF-gebied bestaan deze verschillen minder. Daarnaast lijkt in het LF-gebied de gehoorschade voor wat betreft de cisplatinum 50 mg/m²-kuur langzamer te ontstaan. Dit patroon wordt met name uitgebeeld door de curve LF=2 (figuur 13). Door de cumulatieve dosis/m² in absolute zin, (bijv. 250 mg cisplatinum/m²) uit te zetten in de bestaande grafieken, figuur 12 en 13, tegen het percentage schadevrije oren, kan ook bestudeerd worden of het kuurregime en dan met name de infusiesnelheid, een rol speelt in het ototoxiciteits-gebeuren. Het 5 daagse schema (à 4 uur per dag) van 20 mg/m²-kuur veroorzaakt dan nog wel meer hoge tonen schade dan de cisplatinum 50 mg/m²-behandeling (1 dag à 4 uur). In het LF-gebied wordt daarentegen in enige mate meer gehoorverlies veroorzaakt door de cisplatinum 50 mg/m²-kuur, waarin met dezelfde infusiesnelheid (4 uur) een grotere hoeveelheid cisplatinum wordt toegediend, weliswaar gedurende slechts 1 dag per kuur.

Op basis van de ernst van de gehoorverliezen per kuur kan derhalve worden geconcludeerd dat carboplatinum de minste ototoxiciteit veroorzaakt. De verschillen tussen de cisplatinum 20 mg/m²-kuur en de cisplatinum 50 mg/m²-kuur zijn met name in het frequentiegebied tot en met 8.000 Hertz veel minder duidelijk (figuur 12 en 13: LF curven). In combinatie met de resultaten afkomstig van de analyse van het ototoxiciteitspatroon leidt deze conclusie tot de voorlopige uitspraak dat de cisplatinum-behandelingen schadelijker zijn dan de carboplatinum-behandeling.

Aan de hand van de gegevens behorend bij de ernst van de gehoorschade kon ook worden berekend hoe de verdeling was in unilaterale en bilaterale gehoorverliezen binnen de groep patienten met ototoxisch gehoorverlies na een bepaalde kuur. Het voorkomen van unilaterale gehoorschade

varieerde in de drie kuurgroepen van 14% tot 44%. Het optreden van bilaterale gehoorschade varieerde van 56% tot 86% van de patienten met ototoxische gehoorschade. Een opvallend verschijnsel was het optreden van een ongelijkmatige verdeling tussen het gehoorverlies beperkt tot het rechter oor en het gehoorverlies beperkt tot het linker oor. Met name in de cisplatinum 20 mg/m²-groep en in de carboplatinum-groep bestond er een "voorkeur" voor het optreden van ototoxiciteit aan het linker oor. Ondanks het feit dat de cisplatinum 20 mg/m²-groep een omvangrijke onderzoekspopulatie betreft, bleek het niet mogelijk dit verschijnsel te relateren aan het voorkomen van bepaalde - in de studie onderzochte - parameters van belang bij het ontstaan van ototoxiciteit. Een aanvullend onderzoek zal hieromtrent nog verricht dienen te worden.

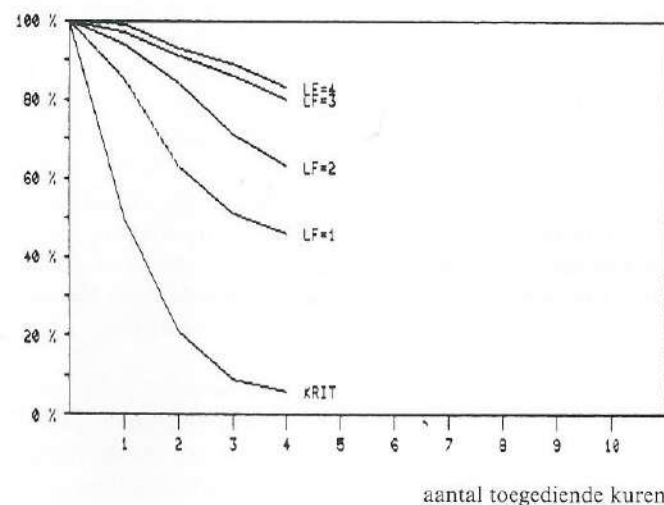
Hoe groot is nu de invloed van de verschillende parameters op de bovengenoemde resultaten, waarbij als beperking geldt, dat met betrekking tot deze parameters alleen gewerkt kon worden met de cisplatinum 20 mg/m²-groep en de analyse naar het ototoxiciteits-patroon.

De invloed van de factor leeftijd blijkt omvangrijk en sterk significant te zijn ($p < 0.001$, χ^2 -test). In de leeftijdsgroep 15 - 35 jaar, treedt het HF-gehoorverlies zowel in de onstaanfase als in de eindfase sterk op de voorgrond. In de leeftijdsgroep 35 - 55 jaar, en met name in de leeftijdsgroep ouder dan 55 jaar, verdwijnt de HF-gehoorschade veel meer naar de achtergrond (vooral in de eindfase), en treedt met name het LF + HF gehoorverlies op als eindschade.

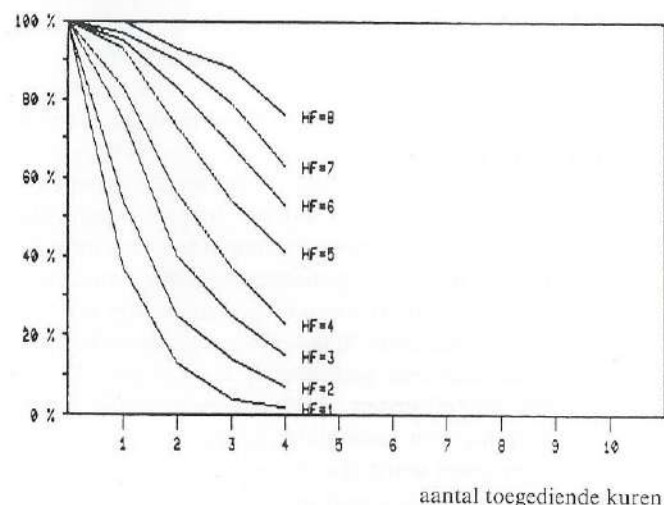
De vraag dringt zich nu op of de drie onderzochte groepen, met hun uiteenlopende leeftijds- en geslachtsopbouw nog wel onderling mogen worden vergeleken. Immers in opbouw bestaat de cisplatinum 20 mg/m²-groep uit 114 oren van mannelijke patienten met een gemiddelde leeftijd van 29 jaar en uit 56 oren van vrouwelijke patienten met een gemiddelde leeftijd van 51 jaar; de cisplatinum 50 mg/m²-groep bestaat uit 68 oren van vrouwelijke patienten met een gemiddelde leeftijd van 57 jaar en de carboplatinum 350 mg/m²-groep tenslotte bestaat uit 50 oren van vrouwelijke patienten met een gemiddelde leeftijd van 55 jaar.

Wanneer nu aangenomen wordt dat de parameter geslacht geen invloed uitoefent op de resultaten (in de literatuur bestaan geen aanwijzingen voor het tegendeel en het eigen onderzoek laat een dergelijke uitsplitsing niet toe), dan is het op grond van de gegevens over de parameter leeftijd juist de resultaten van de cisplatinum 20 mg/m²-groep per leeftijdsgroep gescheiden te houden. Op basis hiervan dient dan het ototoxiciteitspatroon en de ernst van het ototoxisch gehoorverlies van de gehele cisplatinum 50 mg/m²-groep en de gehele carboplatinum 350 mg/m²-groep vergeleken te worden met de resultaten uit de leeftijdsgroep 35 tot 55

% schadevrije oren



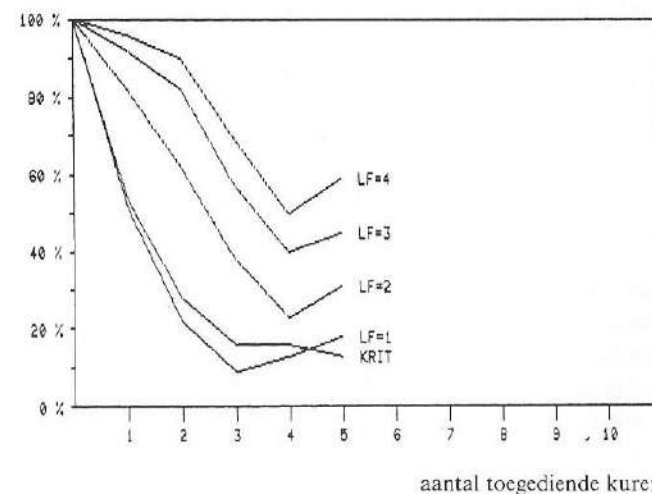
% schadevrije oren



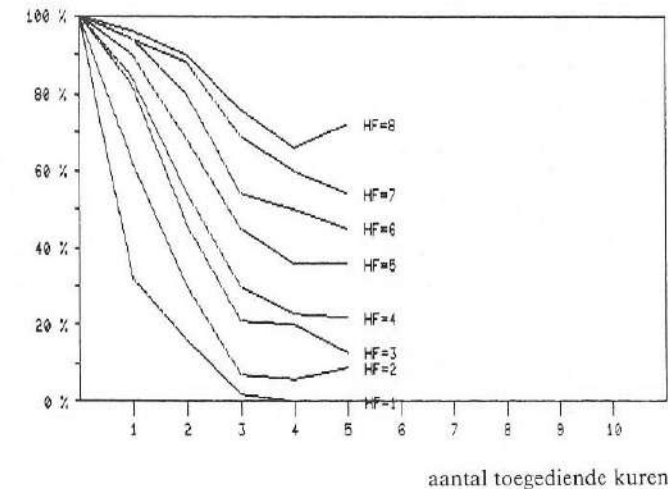
Figuur 24.

De ernst van het ototoxisch gehoorverlies in de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter geslacht = mannen (leeftijd gemiddeld 29 jaar, n = 110 oren). Het percentage schadevrije oren is gerelateerd aan het aantal toegediende kuren (cumulatieve dosis (mg)/m²). Iedere curve representeert een schade-code (zie paragraaf 4.2.3.). De LF-schade (1 kHz tot en met 8 kHz) en de HF-schade (10 kHz tot en met 18 kHz) zijn in een aparte grafiek weergegeven. In de LF-schade-grafiek staat de curve weergegeven behorend bij het criterium voor ototoxiciteit (gehoorverlies > schade-code 2).

% schadevrije oren



% schadevrije oren



Figuur 25.

De ernst van het ototoxisch gehoorverlies in de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter geslacht = vrouwen (leeftijd gemiddeld 51 jaar, n = 50 oren). Het percentage schadevrije oren is gerelateerd aan het aantal toegediende kuren (cumulatieve dosis (mg)/m²). Iedere curve representeert een schade-code (zie paragraaf 4.2.3.). De LF-schade (1 kHz tot en met 8 kHz) en de HF-schade (10 kHz tot en met 18 kHz) zijn in een aparte grafiek weergegeven. In de LF-schade-grafiek staat de curve weergegeven behorend bij het criterium voor ototoxiciteit (gehoorverlies > schade-code 2).

jaar, de leeftijdsgroep ouder dan 55 jaar of een combinatie van deze twee ototoxiciteits-patronen uit de cisplatinum 20 mg/m²-groep. In plaats van het combineren van de resultaten van de twee oudere leeftijdsgroepen kan voor een gemakkelijke vergelijking ook gebruik worden gemaakt van de resultaten passend bij de parameter: geslacht = vrouwen. Het betreft hier immers de 28 vrouwen uit de cisplatinum 20 mg/m²-groep met een gemiddelde leeftijd van 51 jaar. Een vergelijk tussen de resultaten van de cisplatinum 50 mg/m²- en carboplatinum 350 mg/m²-behandeling onderling zou gezien de leeftijdsopbouw op deze wijze wel gerechtvaardigd zijn.

Concluderend kan nu gesteld worden dat door rekening te houden met de parameter leeftijd, de figuren 19, 10 en 11 vergeleken dienen te worden voor wat betreft de ototoxiciteits-patronen van de drie kuursoorten. Voor wat betreft de ernst van de ototoxische schade moet gekeken worden naar de hier weergegeven figuur 24 (de ernst van de gehoorschade bij de vrouwen uit de cisplatinum 20 mg/m²-groep) en naar de figuren 13 en 14 (paragraaf 5.1.3. en 5.1.4.).

Naast figuur 24 staat in figuur 25 bovendien de ernst van het gehoorverlies weergegeven voor wat betreft de parameter geslacht = mannen met een gemiddelde leeftijd van 29 jaar. De verschillen tussen de drie behandelingen blijken nu in alle opzichten duidelijker te worden.

De cisplatinum 20 mg/m²-behandeling blijkt een nog ongunstiger ototoxiciteits-patroon te veroorzaken ten opzichte van de twee andere kuursoorten dan aanvankelijk werd gesteld ($p < 0.05$, χ^2 -test). Ook bij de beoordeling van de ernst van het ototoxisch gehoorverlies blijkt cisplatinum 20 mg/m² méér gehoorverlies (decibels) te veroorzaken ten opzichte van de andere kuren, dan eerder werd vermeld. Dit geldt met name voor de ernst van de gehoorschade, gezien per kuur, voor elk van de drie behandelgroepen. Wanneer de ernst van de gehoorschade wordt gerelateerd aan de cumulatieve dosis/m² in de twee cisplatinumgroepen, dan blijkt wederom dat de cisplatinum 20 mg/m²-behandeling duidelijker meer schade veroorzaakt in het HF-gebied, terwijl ongeveer evenveel schade wordt berokkend in het LF-gebied. De eerder getrokken conclusie op pagina 82 kan derhalve worden bevestigd.

Tenslotte kan aan de hand van de figuren 24 en 25 worden geconstateerd, dat ook voor wat betreft de ernst van het ototoxisch gehoorverlies de parameter leeftijd een belangrijke rol speelt. In combinatie met de resultaten afkomstig van de analyse van het ototoxiciteitspatroon, leidt deze constatering tot de uitspraak dat er bij jongere patienten minder ototoxiciteit optreedt als gevolg van een behandeling met cisplatinum 20 mg/m²-kuren, dan bij oudere patienten.

Wanneer nu de slotbeschouwing wordt voortgezet, dan blijkt de analyse

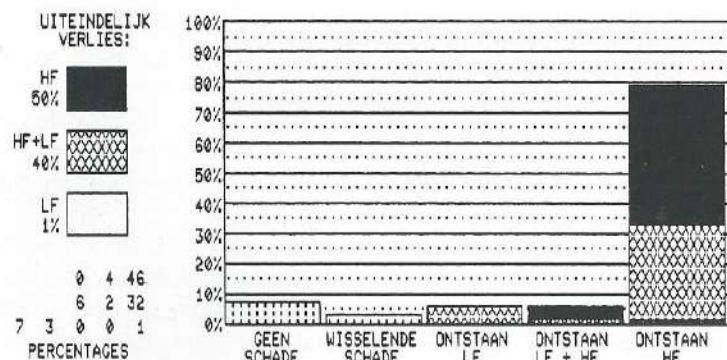
van het ototoxiciteits-patroon voor wat betreft de parameter geslacht, door een niet evenwichtige verdeling binnen de cisplatinum 20 mg/m²-groep in absolute zin geen bruikbare resultaten op te leveren voor de vraagstelling van het onderzoek. Immers de, inmiddels zo belangrijk gebleken, leeftijdsverdeling tussen de groep mannelijke patienten en vrouwelijke patienten belemmert een vergelijkend onderzoek tussen beide sexen.

In een poging om een (voor de praktijk) gemakkelijk te hanteren risicofactor op te sporen - een afwijkend uitgangsaudiogram - waren de resultaten bij de gebruikte definitie (meer dan 10 dB gehoorverlies gemiddeld over alle frequenties) nogal teleurstellend. Er werden geen significante verschillen gevonden. Om deze reden werd alsnog het ototoxiciteits-patroon onderzocht van dezelfde parameter, nu gedefinieerd als het al dan niet bestaan van een gemiddeld gehoorverlies ten opzichte van de normaalwaarden, van meer dan 10 dB, respectievelijk meer dan 20 dB in de hogere frequenties (HF: 10.000 t/m 18.000 Hertz).

Behalve het verschijnsel dat een afwijkend HF-uitgangsaudiogram frequent bleek voor te komen ($n=67$ oren in figuur 27 en $n=31$ oren in figuur 29) kon zo beter worden aangetoond, dat de gehoorschade in deze gevallen verschuift van de HF-regioenen naar de LF- en BF-regioenen ($p < 0.1$, χ^2 -test). Daarnaast was er in de groepen "geen schade" en "wisselende schade" tesamen genomen, bijna sprake van een verdubbeling van het percentage voor wat betreft de oren met een afwijkend HF-uitgangsaudiogram; eveneens opvallend is een toename van het percentage oren met een LF-ontstaanshade, terwijl deze toename in de BF-ontstaanshade groep uitblijft. Wanneer een afwijkend uitgangsaudiogram aldus als risico-factor wordt gehanteerd, dan lijkt deze parameter teweeg te brengen dat een ototoxische gehoorschade de "reeds beschadigde hoge frequenties" aanvankelijk minder treft en ófwel uiteindelijk in het geheel geen gehoorverlies veroorzaakt, ófwel eerst de LF-regioenen beschadigt (LF-onstaanshade), om vervolgens alsnog in de HF-regioenen aan te grijpen (LF + HF eindschade).

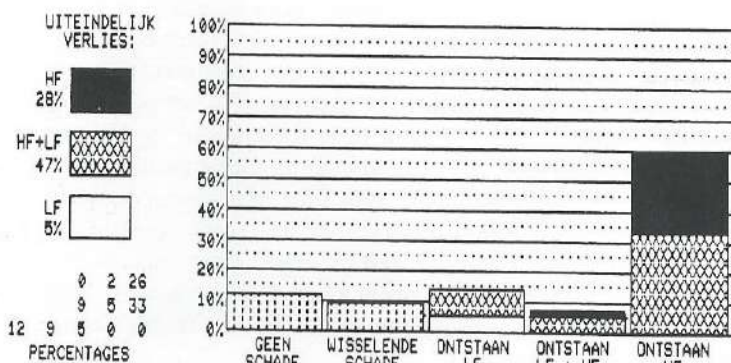
Er ontstaat aldus een patroon waarbij schade in de hoge frequenties pas na het óplopen van de hoeveelheid toegediend ototoxisch cisplatinum, verder toeneemt, maar dan als ototoxische gehoorschade. Dit opmerkelijke fenomeen zal later nog opnieuw worden belicht. Bij de twee resterende behandelgroepen bleek tenslotte, dat in de cisplatinum 50 mg/m²-groep een identiek fenomeen kon worden waargenomen met betrekking tot het afwijkende HF-uitgangsaudiogram. Deze ototoxiciteit-patronen zijn daarom alsnog in de studie betrokken en staan afgebeeld in een appendix.

Voor wat betreft de laatste parameter liet het ototoxiciteits-patroon van de eerder "ototoxisch" behandelde oren groep ($n=48$) zien, dat met name



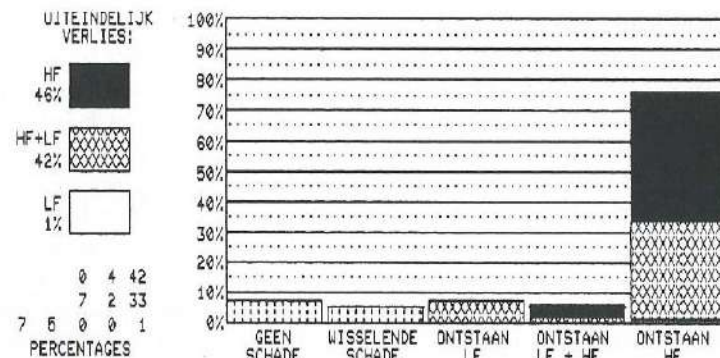
Figuur 26.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is niet afwijkend volgens het criterium: > 10 dB gehoorverlies opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied HF (n = 104 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



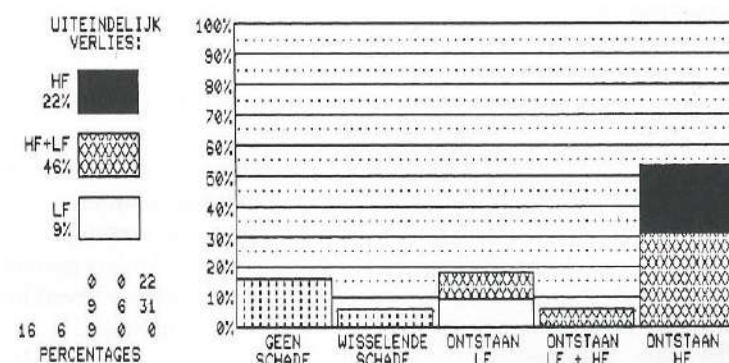
Figuur 27.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is afwijkend volgens het criterium: > 10 dB gehoorverlies opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied HF (n = 66 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



Figuur 28.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is niet afwijkend volgens het criterium: > 20 dB gehoorverlies opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied HF (n = 138 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



Figuur 29.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 20 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is afwijkend volgens het criterium: > 20 dB gehoorverlies opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied HF (n = 32 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.

het uiteindelijk verlies meer LF + HF gehoorschade en minder HF-gehoorschade vertoonde dan het patroon van de niet eerder behandelde groep ($p < 0.1$, X^2 -test). Het lijkt gerechtvaardigd conclusies hieraan te verbinden, temeer gezien het feit dat in deze groep van 48 oren de verdeling naar leeftijd en geslacht identiek is aan de verdeling in de gehele cisplatinum 20 mg/m²-groep. Daarnaast is in de afbeelding van het ototoxiciteits-patroon van figuur 23 wederom het fenomeen te herkennen zoals dit bij de parameter "afwijkend uitgangsaudiogram" reeds werd besproken: een toename van het percentage onbeschadigde oren, minder HF-schade en meer LF-ontstaanschade. De mogelijkheid dat in de groep "afwijkend uitgangsaudiogram" veel van de patienten (oren) zijn opgenomen met "eerdere kuren" werd reeds eerder genoemd (4.1.1.5.). Inderdaad bleek 70% van de patienten met voorafgaande kuren in de anamnese een afwijkend uitgangsaudiogram te hebben volgens het criterium > 10 dB gehoorverlies ten opzichte van de normaalwaarden in het frequentiegebied BF. Van deze 70% heeft de helft van de patienten dit afwijkend uitgangsaudiogram slechts unilateraal. Het ototoxiciteitspatroon van figuur 23 gaf een ongunstiger schadeverlies te zien dan het patroon van figuur 21 (paragraaf 5.2.3.) bij bovengenoemd criterium. Bij een criterium > 20 dB gehoorverlies (figuur 29) in het frequentiegebied HF bleken deze ototoxiciteitspatronen nagenoeg identiek. Het ototoxisch effect uitgaande van eerdere kuren bleek dan ook met name gelocaliseerd in de hogere frequenties tot 20.000 Hertz.

Aan het einde van deze beschouwing dient nog een belangrijke vraag aan de orde te komen alvorens tot een afrondende conclusie en een toekomstvisie kan worden gekomen. De vraag doet zich namelijk voor of de grote invloed van de parameter leeftijd op het ototoxiciteitspatroon, een reële invloed betreft ofwel - zij het slechts gedeeltelijk - een verschijnsel is passend bij het audiometreren van zeer hoge frequenties. Anders gesteld, zijn oudere patienten gevoeliger voor ototoxisch gehoorverlies of levert het meten van hoge tonen bij deze patientengroep een schijnbeeld op.

Het is zeker dat, bij het toenemen van de leeftijd, minder HF-meetpunten beschikbaar zijn. De referentiecurven in dit onderzoek bewijzen dit. Hierbij moet nog rekening worden gehouden met een marge in de metingen voor de standaarddeviaties en met het maximale bereik van het hoge tonen apparaat. Daarnaast is het vastleggen van een gehoordrempel op de grens van het frequentiebereik, voor ieder individu, en zeker voor een individu met een reeds ototoxisch beïnvloed binnenoor, een marginale zaak voor wat betreft de betrouwbaarheid. Kortom, oudere mensen hebben minder betrouwbaar te meten HF-punten en daarom minder kans op het vastleggen van hoge tonen gehoorverlies. Theoretisch

gezien zou het ototoxiciteitspatroon van oudere patienten er dan als volgt uit moeten zien: minder HF-schade, minder BF-schade (de HF-component wordt ook hier kleiner), en meer LF-schade (omdat een bepaald percentage van de BF-regio naar de LF-regio verschuift); ook de geen schade-groep zou kunnen toenemen in omvang (met een percentage afkomstig van de HF-eindschade). Wanneer nu naar figuur 17 (55 jarigen en ouder) wordt gekeken, dan blijken een aantal van deze theoretisch te verwachten ototoxiciteitspatronen te zijn terug te vinden. Er is minder HF-schade en meer LF-schade. De BF-eindschade is daarentegen fors toegenomen ten opzichte van de jongste leeftijdsgroep (figuur 15: 15 - 35 jarigen), en de "geen schade"-groep is verdubbeld. De bovengenoemde theorie zou hierdoor deels bevestigd kunnen worden: er is sprake van een misleidende invloed van de hoge tonen meettechniek op het vastleggen van het ototoxiciteitspatroon.

Wanneer echter de parameter leeftijd als een reële factor wordt betrokken bij het opsporen van risicogroepen voor het ontwikkelen van ototoxische gehoorverliezen, dan zou het ototoxiciteitspatroon van figuur 17 (55 jarigen en ouder) gezien kunnen worden in relatie met het op pagina 87 beschreven fenomeen. Dit fenomeen suggereerde dat reeds beschadigde hoge frequenties (in dit geval door presbycusis) pas na het oplopen van de hoeveelheid toegediend ototoxisch cisplatinum, verder beschadigd raken. Voor zover de hoge frequenties bij deze oudere patienten nog beschadigd kunnen raken, zou dit fenomeen ook terug gevonden moeten worden in het ototoxiciteitspatroon van de oudere patienten: minder HF-schade (zijn oudere patienten nog niet toegekomen aan verder toegenomen HF-schade?); meer BF-eindschade; en tenslotte meer LF-ontstaanschade en meer oren in de geen-schade groep.

In tabel 9 zijn de percentages gehoorverliezen nog eens samengevat van het ototoxiciteitspatroon bij de parameter leeftijd. Er zijn 7 categorieën vermeld.

Wanneer deze percentages bestudeerd worden in een poging de waarden te bepalen van de laatstgenoemde theorieën, dan blijkt aanvankelijk sprake van enige getalsmatige ondersteuning voor beide denkbeelden: met name categorie I, II en VI kunnen hier als bevestiging worden gezien, zonder dat er onderscheid kan worden gemaakt tussen de twee theorieën. Het geringe percentage HF-eindschade in categorie III zou kunnen duiden op een tekortkoming in de hoge tonen metingen, het is ook mogelijk dat de "vertraagde" HF-schade nog moet ontstaan. Op grond van de percentages in categorie V en met name VII lijkt de eerstgenoemde theoretische mogelijkheid te worden tegengesproken. Als de BF-eindschade toeneemt ten opzichte van de jongere patienten en dan vooral door categorie VII, dan betekent dit dat er zeker HF-gehoorschade meetbaar is bij de oudere

	15 - 35 jarigen	55 jaar en ouder
I. oren zonder schade aan het einde van de behandeling	11%	20%
II. HF-ontstaanshade	86%	43%
III. HF-eindschade	58%	7%
IV. BF-eindschade	31%	66%
V. HF-ontstaanshade, later ook LF-schade (BF-eindschade)	30%	33%
VI. LF-ontstaanshade	1%	26%
VII. LF-ontstaanshade, later ook HF schade (BF-eindschade)	1%	23%

Tabel 9: 7 schade-categorieën uit de cisplatinum 20 mg/m²-groep: de percentages "oren" van het ototoxiciteitspatroon gerangschikt per leeftijdsgroep.

patienten. Hoewel niet onomstotelijk bewezen, is hiermee toch zeer aannemelijk geworden dat ook in reeds beschadigde ofwel gepredisponeerde binnenoren een verandering optreedt in het ototoxiciteitspatroon, na toediening van cisplatinum. Bij patienten met presbycusis (en/of een afwijkend uitgangsaudiogram en/of eerdere kuren in de anamnese) treedt de ototoxische gehoorschade - in aanvang - minder éénsluitend op in de HF-regio, maar treedt ook op in de LF-regio. Dat in de eindfase van de schade, de BF-regio een grote rol speelt, wijst op een, vaak pas in latere instantie optredende, belangrijke HF-eindschade. Er is dus wel degelijk HF-schade meetbaar bij de oudere patienten, zij het mogelijkerwijs, verspreid over minder HF-meetpunten. Dat de hoge tonen audiometrie ook voor wat betreft de vroege detectie van ototoxiciteit bij de oudere patient een rol speelt, blijkt ook onder meer uit de percentages HF-ontstaanshade van de categorieën II en V (55 jaar en ouder): er wordt - in tegenstelling tot bij de conventionele audiometrie - 43% HF-ontstaanshade gemeten, terwijl bij 33% van de onderzochte oren de ototoxiciteit hierdoor in een vroeger stadium wordt ontdekt.

Wat zijn nu de conclusies en met name de klinische consequenties gebaseerd op de resultaten van dit deel van het hoge tonen onderzoek?

De drie behandelkuren met platinum-derivaten verschillen onderling op

significante wijze in hun ototoxische bijwerking. De parameter leeftijd bleek een zeer belangrijke rol hierin te spelen. Onder invloed van een niet evenwichtige verdeling van de beschikbare patienten-populatie naar leeftijd en geslacht, konden de drie behandelgroepen niet onverdeeld met elkaar worden vergeleken.

De ototoxiciteit bij jongere mannen kon alleen bij de cisplatinum 20 mg/m²-kuur worden onderzocht en kon niet worden vergeleken met de ototoxische bijwerking van andere platinumbehandelingen. De ototoxiciteit bij oudere vrouwen kon in ieder van de drie behandelgroepen worden vastgelegd en vergeleken.

Bij de jongere (mannelijke) patienten - leeftijd gemiddeld 29 jaar - bleef de ototoxiciteit veelal beperkt tot de hogere frequenties (10.000 tot en met 18.000 Hertz). Bij ongeveer éénderde deel van de onderzochte oren trad gehoorschade op in het frequentiegebied van 1.000 tot en met 18.000 Hertz. De ernst van deze gehoorschade in het LF-gebied bleef echter van beperkte omvang en was zelden zodanig, dat de behandeling moest worden herzien.

Bij de oudere (vrouwelijke) patienten - leeftijd gemiddeld 54 jaar - vertoonden de carboplatinum 350 mg/m²-behandeling en de cisplatinum 50 mg/m²-behandeling op significante wijze een gunstiger ototoxiciteitspatroon dan de cisplatinum 20 mg/m²-kuur. Ook voor wat betreft de ernst van het ototoxisch gehoorverlies (decibels) verdienen deze eerstgenoemde kuren de voorkeur.

Voor de kliniek is het verschil tussen de cisplatinum 20 mg/m²-kuur en de carboplatinum 350 mg/m²-kuur het belangrijkste. De grote verschillen, zowel in ototoxiciteitspatroon als in ernst van het gehoorverlies ten gunste van de carboplatinum-kuur, vormen een waardevolle aanvulling op de actuele cytostatica-onderzoeken, waarin de werking (en de bijwerking) van de beide platinumderivaten wordt vergeleken. Daarnaast is tot op heden in de literatuur nog niet zo uitvoerig verslag gedaan van de ototoxische effecten van het carboplatinum; het carboplatinum zou nauwelijks enige ototoxiciteit veroorzaken (Evans e.a. 1983, Calvert e.a. 1985, Ozols e.a. 1985, Schweitzer e.a. 1986).

Een vergelijking tussen de beide cisplatinum-kuren heeft minder klinische consequenties, omdat de beide kurengeregimes niet bij gelijksoortige patienten-populaties worden toegediend. Wanneer echter gesteld wordt dat patienten met een gemetastaseerd ovarium-carcinoom en patienten met een gemetastaseerd cervix uteri carcinoom even gevoelig zijn voor het optreden van ototoxiciteit bij de behandeling met cisplatinum, dan zou het toch van belang kunnen zijn een voorkeur uit te spreken over het te volgen behandelregime. Uit dit onderzoek komt dan naar voren dat de cisplatinum 50 mg/m²-behandeling minder ototoxiciteit per kuur veroorzaakt

dan de cisplatinum 20 mg/m²-behandeling. Wanneer in dit verband wordt gekeken naar het ototoxisch effect van de beide kuren bezien per absolute hoeveelheid cisplatinum (bijv. 250 mg cisplatinum/m²) dan blijven deze verschillen gehandhaafd voor de hoogste frequenties; in het LF-gebied echter verdwijnt het verschil nagenoeg. Het kuurregime, en met name de infusie-snelheid, heeft dus meer effect op de frequenties tot en met 8.000 Hertz. Van de bestudeerde parameters die een rol kunnen spelen in het ontstaan van ototoxiciteit bleek de parameter leeftijd van groot belang. In de cisplatinum 20 mg/m²-groep kon op zeer significante wijze worden aangetoond dat het ototoxiciteitspatroon in ongunstige zin wordt beïnvloed door het oplopen van de leeftijd. Ook voor wat betreft de ernst van het gehoorverlies vertonen oudere patienten een duidelijk ongunstiger beeld dan de jongere patienten.

Tenslotte mag uit deze gevolgtrekking geconcludeerd worden dat een afwijkend hoge tonen uitgangsaudiogram (10.000 tot en met 18.000 Hertz) van voorspellende waarde kan zijn voor het verloop van het ototoxiciteitspatroon. Zeker ook gezien het feit dat binnen deze parameter veelal de patienten resorteren met een afwijkende KNO-anamnese, een afwijkend KNO-onderzoek en/of voorafgaande ototoxische behandelingen in de anamnese, is deze parameter voor de praktijk bruikbaar, bij het vaststellen van een audiometrisch controle-protocol. Het hoge tonen uitgangsaudiogram kan - arbitrair - als afwijkend worden geklassificeerd bij een gemiddelde afwijking van meer dan 20 dB ten opzichte van de leeftijdsgebonden referentie-curven.

Hoe ernstig moet een ototoxisch gehoorverlies nu zijn, alvorens een waarschuwing dient uit te gaan naar de behandelend internist. Over de klinische consequenties van de vroege detectie van ototoxiciteit werd reeds gesproken aan het begin van deze slotbeschouwing. De beslissing om in deze studie niet bij iedere audiometrische controle een spraakaudiogram te vervaardigen werd toegelicht in paragraaf 4.2.3. Spraakaudiogrammen werden vastgelegd bij ernstige achteruitgang van de gehoordrempel zonder dat deze achteruitgang scherp was gedefinieerd. Ook bij subjectieve klachten van de patient en/of bij oorsuizen werd regelmatig een spraakaudiogram vervaardigd. Het valt niet te ontkennen, dat in deze studie, met de beschikbare kuursoorten, uiteindelijk zelden een belangrijke achteruitgang in het spraakverstaan kon worden vastgesteld. Slechts incidenteel bleek een aanpassing van de cytostatica-behandeling noodzakelijk. Toch kan er, met behulp van de grafieken behorend bij de ernst van het ototoxisch gehoorverlies, een punt worden vastgesteld, waarop de gemeten gehoorschade noopt tot een waarschuwing naar de internist en tegelijkertijd tot een stringenter controle.

Hoewel arbitrair, werd gekozen voor het punt HF-schadecode 5 (2x 30 dB of 1x 35 dB perceptief verlies) en/of LF-schadecode 2 (2x 15 dB of 1x 20 dB perceptief verlies) bij 40 á 50% van de onderzochte oren. Dit betekent dat - met inachtneming van de standaarddeviaties - de aangetoonde gehoorschade klinische consequenties krijgt volgens de onderstaande verdeling:

cisplatinum 20 mg/m²-kuur:

- de jongere patienten groep (mannen: circa 30 jaar) na de 4e kuur,
- de oudere patienten-groep (vrouwen: circa 50 jaar) na de 3e kuur.

cisplatinum 50 mg/m²-kuur:

- na de 5e kuur,

carboplatinum 350 mg/m²-kuur:

- het criterium wordt niet bereikt in dit onderzoek.

Uit het bovenstaande volgt dan een hoge tonen audiometrie-protocol, waarin bij alle behandelingen een uitgangsaudiogram wordt aanbevolen, teneinde de risico-groepen op te kunnen sporen. Bij een cisplatinum 20 mg/m²-kuur kan in principe worden volstaan met een conventioneel én hoge tonen audiogram na de 4e kuur (jongere patienten) of na de 3e kuur (oudere patienten). Bij een cisplatinum 50 mg/m²-kuur dient na de 5e kuur gecontroleerd te worden, terwijl de carboplatinum-kuur nauwelijks een controle audiogram vereist na de 5e kuur.

7. - CONCLUSIES

1. De hoge tonen audiometrie (tot en met 18 kiloHertz) vormt een bruikbare en betrouwbare aanwinst in de audiometrische diagnostiek, wanneer gebruik wordt gemaakt van een aangepaste hoofdtelefoon.
2. De normaalwaarden voor de gehoordrempels van 10 kiloHertz tot en met 20 kiloHertz, zoals in deze studie werden vastgelegd, bleken sterk afhankelijk te zijn van de leeftijd.
3. Met behulp van de hoge tonen audiometrie kon bij 34% tot 68% van de onderzochte oren in dit onderzoek, een ototoxische gehoorschade vroegtijdig worden aangetoond.
4. Het ototoxiciteitspatroon van de drie onderzochte platinumbehandelingen (waar begint de gehoorschade en hoe ontwikkelt dit gehoorverlies zich gedurende de behandeling?) verschilt op significante wijze. Ook voor wat betreft de ernst van het gehoorverlies (decibels) is er een duidelijk verschil tussen de drie kuursoorten. Het carboplatinum blijkt in beide opzichten aanzienlijk minder ototoxisch dan het cisplatinum.
5. De ernst van het ototoxisch gehoorverlies is direct gerelateerd aan het oplopen van de cumulatieve dosis van het platinum-derivaat per m² patientenoppervlak.
6. De factor leeftijd speelt een zeer belangrijke rol bij het ontstaan van ototoxiciteit. Jongere patienten ontwikkelen een ototoxisch gehoorverlies, veelal beperkt tot de hogere frequenties (10 kiloHertz tot en met 18 kiloHertz). Oudere patienten vertonen een ototoxische gehoorschade over een breder frequentie-bereik (1 kiloHertz tot en met 18 kiloHertz). Het gehoorverlies bij de oudere patienten is veelal ernstiger (decibels).
7. Bij het toenemen van de leeftijd vermindert het aantal betrouwbaar te meten hoge frequenties. Toch is de hoge tonen audiometrie van grote diagnostische waarde voor de oudere patientengroep.

8. Bij patienten met een uitgangsaudiogram dat in de hoge tonen afwijkt ten opzichte van de leeftijdsgebonden normaalwaarden treedt een afwijkend ototoxiciteitspatroon op. De gehoorschade treedt - in aanvang - minder eensluitend op in het HF-gebied, maar wordt ook gemeten in de LF-regioenen. In tweede instantie, bij het oplopen van de cumulatieve platinum-dosis, lijkt de hoge tonen schade pas weer toe te nemen. Patienten met een afwijkend uitgangsaudiogram waren patienten met presbycusis, met een belaste otologische voorgeschiedenis of patienten die reeds eerder behandeld waren met ototoxische geneesmiddelen. Verder onderzoek hieromtrent is noodzakelijk.
9. Door de ototoxiciteit van de cisplatinum 20 mg/m²-behandeling en de cisplatinum 50 mg/m²-behandeling te vergelijken kan een uitspraak worden gedaan over het effect van de verschillende kuurregimes op de ototoxische bijwerking. Het 5-daagse infusieschema (5 x 4 uur) van de cisplatinum 20 mg/m²-kuur veroorzaakt significant meer gehoorschade in de hoge tonen (10 kiloHertz tot en met 18 kiloHertz). In het LF-gebied (1 kiloHertz tot en met 8 kiloHertz) veroorzaken beide kuurregimes evenveel schade. Het is zeer aannemelijk dat deze verschillen gerelateerd zijn aan de hoeveelheid (mg) cisplatinum die per tijdseenheid wordt geïnfundeerd.
10. Het is niet goed mogelijk strak omlijnde criteria vast te leggen voor de ernst van het ototoxisch gehoorverlies en de consequenties die hieraan verbonden dienen te worden. De individuele gevoeligheid van de patient, alsmede de levensverwachting van de patient en/of de resultaten van de reeds gevolgde behandeling spelen een grote rol. De klinische consequenties van het vaststellen van ototoxiciteit dienen per individu te worden bepaald in overleg met de behandelend internist.
11. Naar aanleiding van de resultaten van dit onderzoek kon een voorstel worden geformuleerd voor een controleprotocol met behulp van hoge tonen audiometrie (zie: slotbeschouwing).

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt een klinisch onderzoek beschreven naar de bruikbaarheid en reproduceerbaarheid van hoge tonen audiometrie tot 20.000 Hertz. Met name wordt verslag gedaan van de resultaten van routinematig verrichte hoge tonen audiometrie bij 144 patienten (288 oren), die vanwege een maligniteit behandeld werden met ototoxische platinumderivaten.

Hoofdstuk 1 omvat een algemene inleiding, waarin wordt beschreven door welke impulsen de behoefte ontstond aan een gemakkelijk toepasbaar controle-protocol op ototoxiciteit. Omdat gelijktijdig binnen de vakliteratuur werd gewezen op het mogelijk belang van hoge tonen audiometrie bij de detectie van ototoxiciteit, werd besloten de bestaande audiometrische testen uit te breiden naar een frequentiegebied tot 20.000 Hertz.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven over de historie van de hoge tonen audiometrie als meetmethode. Vervolgens wordt het fenomeen ototoxiciteit toegelicht, waarbij met name wordt gesproken over de ototoxiciteit van het cytostaticum cisplatinum. Uitvoerig wordt ingegaan op de factoren die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van cisplatinum-ototoxiciteit. In hoofdstuk 3 worden de vragen geformuleerd, die de leiddraad vormen voor het onderzoek. In deze probleemstelling zijn drie hoofdlijnen te onderscheiden:

1. Vormt de hoge tonen audiometrie - zoals in deze studie toegepast - een bruikbare en reproduceerbare meetmethode?
2. Levert deze hoge tonen audiometrie een waardevolle aanvulling op de reeds bestaande meettechnieken en kan er sprake zijn van een vroege detectie van ototoxische gehoorverliezen, zoals in de literatuur wordt gesuggereerd?
3. Kan er op grond van het eigen onderzoek een uitspraak worden gedaan over verschillen in ototoxiciteit tussen de platinumderivaten, cisplatinum en carboplatinum in diverse kuursoorten toegediend? Hoe groot is de invloed van parameters als leeftijd, geslacht, otologische voorgeschiedenis en voorafgaande ototoxische behandelingen op deze platinum-ototoxiciteit?

Hoofdstuk 4 bevat allereerst een uitgebreide weergave van de samenstelling van het onderzoeksmateriaal. In deze studie konden 85

patienten worden onderzocht op ototoxiciteit per oor tijdens een cisplatinum 20 mg/m²-behandelingsschema, 34 patienten gedurende een cisplatinum 50 mg/m²-therapie en 25 patienten tijdens een carboplatinum 350 mg/m²-behandelingsprotocol. Vervolgens is een gedeelte van hoofdstuk 4 gewijd aan de meetmethoden. De hoge tonen audiometer volgens Fausti wordt beschreven en er wordt verslag gedaan van een onderzoek naar de reproduceerbaarheid van de hoge tonen audiometrie. Tevens worden eigen normaalwaarden weergegeven, gerangschikt per leeftijdsdecade. Een belangrijk deel van hoofdstuk 4 behandelt de definities en de gehanteerde begrippen. De gemeten frequenties worden verdeeld in 3 frequentiegebieden: LF (1-10 kiloHertz), HF (10-20 kiloHertz) en LF + HF ofwel BF (1-20 kiloHertz). De ototoxiciteits-analyses worden gesplitst in twee hoofdlijnen; allereerst een onderzoek naar het ototoxiciteitspatroon: waar grijpt de gehoorschade in eerste instantie aan en hoe gedragen deze ototoxische invloeden zich gedurende de behandeling; vervolgens een onderzoek naar de ernst van het ototoxisch gehoorverlies (decibels), weergegeven in relatie met het aantal kuren ofwel in relatie met de cumulatieve dosis van het platinumderivaat. Tenslotte wordt de gebruikte methode van statistische toetsing toegelicht.

In hoofdstuk 5 staan de resultaten van het onderzoek weergegeven en in hoofdstuk 6 worden deze resultaten aan een slotbeschouwing onderworpen en worden de vragen uit hoofdstuk 3 beantwoord.

De hoge tonen audiometrie - zoals toegepast in dit onderzoek - is een praktisch bruikbare en tevens goed reproduceerbare meettechniek gebleken. Er blijkt ten opzicht van de conventionele audiometrie sprake van een vroege detectie van ototoxisch gehoorverlies. Bij 34% tot 68% van de onderzochte oren in dit onderzoek kan een ototoxische gehoorschade vroegtijdig worden aangetoond in de frequenties boven de 8.000 Hertz. Het ototoxiciteitspatroon van de drie onderzochte platinum-behandelingen blijkt op significante wijze te verschillen. Het carboplatinum blijkt in dit opzicht aanzienlijk minder ototoxisch te zijn dan het cisplatinum. In het algemeen kan gesteld worden dat, bij ieder van de drie kuursoorten, de gehoorschade zich aanvankelijk presenteert in de hoge tonen (10-20 kiloHertz), waarna de schade zich ofwel handhaaft in de HF-regio, ofwel zich uitbreidt naar de LF + HF regio (1-20 kiloHertz) tijdens het continueren van de cytostatica-behandeling. Ook voor wat betreft de ernst van de gehoorschade blijkt de carboplatinum-behandeling minder ototoxiciteit te veroorzaken dan de twee cisplatinum-kuren. De beide cisplatinum-kuren onderling verschillen met name in ototoxiciteit, wanneer gekeken wordt naar de veroorzaakte gehoorschade per kuur. De cisplatinum 20 mg/m²-behandeling blijkt meer gehoorschade teweeg te brengen per kuur, dan de cisplatinum 50 mg/m²-behandeling. Indien de

ototoxische effecten per absolute hoeveelheid cisplatinum (bijvoorbeeld 250 mg/m²) worden vergeleken, blijken deze verschillen veel minder duidelijk.

Het onderzoek naar het effect van eerder genoemde parameters op het ototoxiciteitspatroon kan alleen worden verricht in de cisplatinum 20 mg/m²-groep, toch levert dit deel van het onderzoek enige belangrijke conclusies op. De parameter leeftijd blijkt van groot belang te zijn bij het ontstaan van ototoxiciteit. Jongere patienten ontwikkelen een ototoxisch gehoorverlies, veelal beperkt tot de hogere frequenties (10-20 kiloHertz). Oudere patienten vertonen een ototoxische gehoorschade over een breder frequentiebereik (1-20 kiloHertz). Het gehoorverlies bij de oudere patienten is veelal ernstiger (decibels). Teneinde verschillende ototoxiciteitsfenomenen goed te kunnen vergelijken, dient aldus rekening te worden gehouden met de leeftijdsverdeling binnen de betreffende patientengroepen. Van de overige parameters blijken het hoge tonen uitgangsaudiogram en het bestaan van een belaste voorgeschiedenis voor wat betreft eerdere ototoxische behandelingen op significante wijze het ototoxiciteitspatroon te beïnvloeden. Tevens wordt bij de bespreking van deze parameters een fenomeen gesignaleerd, waarbij ondermeer het percentage schadevrije oren en het percentage oren met een LF-ontstaanschade toe lijken te nemen. Deze verschuiving in het schadepatroon wordt in hoofdstuk 6 nader besproken.

Tenslotte wordt naar aanleiding van de resultaten van dit onderzoek een voorstel gedaan voor een controle-protocol met toepassing van de hoge tonen audiometrie.

SUMMARY

This thesis describes a clinical research on the usefulness and reproducibility of high-frequency audiometry up to 20.000 Hertz. This study will mainly report on the results of routine high-frequency audiometry performed on 144 patients (288 ears), who were all treated for a malignant disease with ototoxic platinum derivatives.

Chapter 1 contains a general introduction which describes how the need for an easily applicable system to check ototoxicity has arisen. As it was expected that high-frequency audiometry could possibly be of importance for the early detection of ototoxicity, the standard audiometric tests were extended to a frequency range of 20.000 Hertz.

Chapter 2 gives a general survey of the history of high-frequency audiometry. Subsequently the phenomenon of ototoxicity is elucidated, especially where the antineoplastic drug cisplatin is concerned. Moreover the various factors that can possibly contribute to the onset of cisplatin ototoxicity are discussed in detail.

Chapter 3 states the major questions which constitute the general outline of this study:

1. Does high-frequency audiometry, as applied in this study, provide a useful and reliable measuring method?
2. Does high-frequency audiometry constitute a valuable extension to the conventional audiometric techniques? And if it does, will it be possible to detect ototoxicity at an early stage?
3. Can, on the basis of this study, any conclusions be reached as to point out the differences between the platinum derivatives cisplatin and carboplatin, administered in various forms of treatment? To what extent do additional factors such as age, sex, former otological problems and previous ototoxic treatment influence this platinum ototoxicity?

The details of the clinical experiments are described in chapter 4. 85 patients were frequently examined on ototoxicity during a cisplatin 20 mg/m² treatment-schedule, 34 patients during a cisplatin 50 mg/m² treatment and 25 patients during a carboplatin 350 mg/m² treatment schedule. Subsequently the methods of measuring pure-tone thresholds are mentioned. The reproducibility of the high-frequency thresholds as well as the age-related reference curves for frequencies above 8 kiloHertz,

which can be obtained by means of Fausti's procedure, are presented.

An important part of chapter 4 deals with definitions and concepts used in this study. Three frequency-regions are distinguished: LF (1-10 kiloHertz), HF (10-20 kiloHertz) and LF+HF (= BF: 1-20 kiloHertz). In this experiment ototoxicity is analysed in two major ways. First of all the different ototoxicity patterns are examined, in order to ascertain in which frequency-region hearing-deterioration can be measured at the earliest stage of ototoxicity and to find out in which frequency-region the hearing-loss is stabilized finally. Secondly an analysis is made of the seriousness of the hearing-deterioration (decibels) for each frequency-region. This has been registered in relation to the number of treatments and in relation to the drug dosage. Finally the method of statistical analysis is elucidated.

In chapter 5 the results of this study are reported and chapter 6 contains a general discussion in which the main questions, mentioned above, are answered.

High-frequency audiometry - as performed in this study - proves to be a useful and reproducible method in routine ototoxicity-screening. In comparison to the conventional audiometric techniques, ototoxicity can be detected at an earlier stage: in 34% to 68% of the ears, investigated in this study, ototoxic hearing-loss started first in the frequency-range over 8.000 Hertz. The pattern of ototoxicity is significantly different for all three platinum-treatment schedules and carboplatin causes far less ototoxicity than cisplatin. Nevertheless all three platinum cures have shown a tendency to cause an ototoxic damage, which is at first limited to the higher frequencies (10-20 kiloHertz). Later the hearing-loss either stabilizes in this HF-region, or extends to the LF+HF region (1-20 kiloHertz) during the continuation of the anti-neoplastic treatment. In relation to the seriousness of the hearing-loss (decibels), carboplatin proves to be less damaging as well, while differences between the two cisplatin-cures are caused, in this respect, by unidentical schedules of infusion. The importance of some additional factors - as mentioned above - could only be investigated in the largest patientgroup, the cisplatin 20 mg/m² treatment group (n = 170 ears). The factor age proves to be of significant importance. Younger patients develop an ototoxic hearing-loss, mainly limited to the higher frequencies (10-20 kiloHertz), while older patients show a more substantial deterioration covering a broader frequency range (1-20 kiloHertz). Therefore, one should always take this factor into account, when comparing different-ototoxicity-phenomena. Furthermore, the hearing-deterioration measured on the first high-frequency audiogram and the existence of a history with former ototoxic treatments prove to be of significant influence on the pattern of ototoxicity. While monitoring ototoxic hearing-loss in relation to the latter

factors a shift in the pattern of ototoxicity is registered with an increase of the number of undamaged ears and an increase of the LF-onset damage. This phenomenon is discussed in chapter 6 as well.

Finally a scheme for early detection of ototoxicity is suggested making use of high-frequency audiometry.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- Aguilar-Markulis N.V., Beckley S., Priore R.e.a. (1981). Auditory toxicity effects of long term C.D.D.P. II therapy in genito-urinary cancer patients. *J.Surg.Oncol.* 16, 111-123.
- Ahonen J.E., McDermott J.C. (1984). Extended high-frequency hearing loss in children with cleft palate. *Audiol.* 23, 467-476.
- Bagger-Sjoberg D., Filippek C.S., Schacht J. (1980). Characteristics and drug responses of cochlear and vestibular adenylate cyclase. *Arch.Otorhinolaryngol.* 228, 217-222.
- Beiter R.C., Talley J.M. (1976). High-frequency audiometry above 8000 Hertz. *Audiol.* 15, 207-214.
- Boheim K., Bichler E. (1985). Cisplatin-induced ototoxicity: audiometric findings and experimental cochlear pathology. *Arch.Otorhinolaryngol.* 242, 1-6.
- Brown R.L., Nuss R.C., Patterson R., e.a. (1983). Audiometric monitoring of cisplatin ototoxicity. *Gynaecol.Oncol.* 16, 254-262.
- Calvert A.H., Harland S.J., Newell D.R., e.a. (1985). Phase I studies with carboplatin at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treat.Rev.* 12, suppl. A, 51-57.
- Carriere E. (1980). Gehoorbeschadiging door gentamycine; een klinisch en dierexperimenteel onderzoek. Thesis.Leiden. Uitg.Meinema BV Delft.
- Catlin F.I. (1985). Prevention of hearing impairment from infection and ototoxic drugs. *Arch.Otolaryngol.* 111, 377-384.
- Chapman P. (1982). Rapid onset hearing loss after cisplatin therapy: case reports and literature review. *J.Laryngol.Otol.* 96, 159-162.
- Collins M.J., Cullen jr. J.K., Berlin C.I. (1981). Auditory signal processing in a hearing-impaired subject with residual ultra-audiometric hearing. *Audiol.* 20, 347-361.
- Cunningham D.R., Vise L.K., Jones L.A. (1983). Influence of cigarette smoking on extra-high-frequency auditory thresholds. *Ear and Hearing*, Vol. 4, no. 3, 162-165.
- Dierhoff H.G. (1982). Behaviour of high-frequency hearing in noise. *Audiol.* 21, 83-92.
- Dreschler W.A., Hulst R.J.A.M. van der, Tange R.A., e.a. (1985). The role of high-frequency audiometry in early detection of ototoxicity. *Audiol.* 24, 387-395.
- Dreschler W.A., Hulst R.J.A.M. van der (1986). Audiometrie van de hoge frequenties en ototoxiciteit. *Logopedie en Foniatrie*, 58, nr. 6, 166-170.
- Egorin M.J., Echo D.A. van, Tipping S.J., e.a. (1984). Pharmacokinetics and dosage reduction of CBDCA in patients with impaired renal function. *Cancer Res.* 44 (11), 5432-5438.
- Evans B.D., Raju K.S., Calvert A.H., e.a. (1983). Phase II study of J.M.8, a new platinum analog, in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Treat. Rep.*, 67 (11), 997-1000.
- Fausti S.A., Frey R.H., Erickson D.A., e.a. (1979). A system for evaluating auditory function from 8000-20.000 Hertz. *J.Acoust.Soc.Am.*, 66 (6), 1713-1718.
- Fausti S.A., Erickson D.A., Frey R.H., e.a. (1981). The effects of impulsive noise upon human hearing sensitivity (8 to 20 kiloHertz). *Scand.Audiol.* 10, 21-29.

- Fausti S.A., Schechter M.A., Rappaport B.Z., e.a. (1984). Early detection of cisplatin ototoxicity; selected case reports. *Cancer* 53, 224-231.
- Fleming S.M., Peters G.M., Weaver A.W., e.a. (1983). Ototoxicity associated with C.D.D.P. in three chemotherapy multi-drug regimens. *Cancer* 51, 610-613.
- Fletcher J.L. (1965). Reliability of high-frequency thresholds. *J.Audit.Res.* 5, 133-137.
- Fletcher J.L., Cairns A.B., Collins F.G., e.a. (1967). High frequency hearing following meningitis. *J.Audit.Res.* 7, 223-227.
- Foster B.J., Clagett-Carr K., Leyland-Jones B., e.a. (1985). Results of N.C.I.-sponsored phase I trials with carboplatin. *Canc.Treat.Rev.* 12 (suppl.A), 43-49.
- Gale G.R., Walker jr. E.M., Atkins L.M. e.a. (1974). Antileukemic properties of dichloro (1,2-diaminocyclohexane) platinum (II). *Res.Comm.Chem.Pathol. Pharmacol.* 7, 529-538.
- Groeningen C.J. van, Pinedo H.M. (1986). Cisplatine bij de behandeling van testiscarcinomen. *Ned.Tijdschr.Geneesk.* 130, nr. 44, 1980-1984.
- Guarino A.M., Miller D.S., Arnold S.T., e.a. (1979). Platinatotoxicity; past, present and prospects. *Cancer Treat.Rep.* 63, 1475-1483.
- Guthrie T.H., Gynther L. (1985). Acute deafness. A complication of high-dose cisplatin. *Arch.Otolaryngol.* 111, 344-345.
- Harris J.D., Ward M.D. (1967). High frequency audiometry to 20 KC/s in children of age 10-12 years. *J.Audit.Res.* 1, 241-252.
- Hartwig S., Petterson U., Stahle J. (1983). Cis-diamminedichloroplatinum: a cytostatic with an ototoxic effect. *O.R.L.* 45, 257-261.
- Hawkins jr. J.E., Johnson L.G. (1975). Microdissection and surface preparations of the inner ear. In: *Handbook of the auditory and vestibular research methods*. Smith C.A., Vernon J.A. (eds). Thoman Springfield, Ill. 1975, 5-52.
- Helson L., Okonkwo E., Anton L., e.a. (1979). Cis-platinum ototoxicity. *Clin.Toxicol.* 13 (4), 469-478.
- Hulst R.J.A.M. van der, Dreschler W.A., Urbanus N.A.M. (1987). High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum-derivates. *Annals of O.R.L.* Accepted for publication.
- International Organization for Standardization: Acoustics-standard reference zero for the calibration of pure-tone audiometers. *ISO Standard 389* (1975).
- Jacobson E.J., Downs M.P., Fletcher J.L. (1969). Clinical findings in high-frequency thresholds during known ototoxic drug usage. *J.Audit.Res.* 9, 379-385.
- Johnson D.W., Sherman R.E., Aldridge J., e.a. (1986). Extended high frequency hearing sensitivity; a normative threshold study in musicians. *Ann.Otol.Rhinol.Lar.* 95, no. 2, 196-202.
- Komune S., Snow J.B. (1981). Potentiating effects of cisplatin and ethacrynic acid in ototoxicity. *Arch.Otolaryngol.* 107, 594-597.
- Laukli E., Mair I.W.S. (1985). High frequency audiometry: normative studies and preliminary experiences. *Scand.Audiol.* 14, 151-158.
- Laurell G., Borg E. (1986). Cisplatin ototoxicity in previously noise exposed guinea pigs. *Act.Otolaryngol.* 101, 66-74.
- Leyvraz S., Ohnuma T., Lassus M., e.a. (1985). Phase I study of carboplatin in patients with advanced cancer; intermittent intravenous bolus, and 24-hour infusion. *J.Clin.Oncol.* 3(10), 1385-1392.
- Manaka R.C., Wolf W. (1978). Distribution of cis-platin in blood. *Chem.Biol.Interact.* 22, 353-358.
- Marco-Algarra J., Basterra J., Marco J. (1985). Cis-diamminedichloro platinum ototoxicity; an experimental study. *Acta Otolaryngol.* 99, 343-347.

- McHancey V.A., Thibadeau G., Hayes F.A., e.a. (1981). Auditory function of children receiving cis-platinum chemotherapy. *Asco abstracts*. March 1981, C-270.
- Melamed L.B., Selim M.A., Schuchman D. (1985). Cisplatin ototoxicity in gynecologic cancer patients; a preliminary report. *Cancer (U.S.A.)* 55(1), 41-43.
- Meyer S. (1982). Cis-platinum and the kidney. Renal function during treatment with cis-diamminedichloroplatinum. Thesis. Groningen, Uitgeverij van Denderen b.v.
- Myers C.K., Harris J.D. (1970). Comparison of seven systems for high-frequency air-conduction audiometry. *J.Speech.Hear.Res.* 13, 254-270.
- Nakai Y., Konishi K., Chang K.C., e.a. (1982). Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin; an experimental study. *Acta Otolaryngol.* 93, 227-232.
- Northern J.L., Downs M.P., Rudmose W., e.a. (1972). Recommended high-frequency audiometry threshold levels (8000-18.000 Hertz). *J.Acoust.Soc.Am.* 52, 585-595.
- Ohtani I., Ohbuki K., Aikawa T., e.a. (1985). Reduction of cisplatin ototoxicity by fosfomycin in animal model. *O.R.L.* 47, 229-235.
- Ongerboer de Visser B.W., Tiessens G. (1985). Polyneuropathy induced by cisplatin. *Prog.Exp.Res.* 29, 190-196.
- Osterhammel D., Osterhammel P., Terkildsen K. (1977). A quasi-free-field transducer system for high-frequency audiometry. *Scand.Audiol.* 6, 91-95.
- Osterhammel D. (1978). High-frequency thresholds using a quasi-free-field technique. *Scand.Audiol.* 7, 27-30.
- Osterhammel D. (1979). High-frequency audiometry and noise-induced hearing loss. *Scand.Audiol.* 8, 85-90.
- Osterhammel D., Osterhammel P. (1979). High-frequency audiometry. Age and sex variations. *Scand.Audiol.* 8, 73-81.
- Osterhammel D. (1980). High-frequency audiometry. *Scand.Audiol.* 9, 249-256.
- Ozols R.F., Behrens B.C., Ostchega Y., e.a. (1985). High dose cisplatin and high dose carboplatin in refractory ovarian cancer. *Canc.Treat.Rev.* 12 (suppl A), 55-65.
- Patton T.F., Himmelstein K.J., Belt R., e.a. (1978). Plasma levels and urinary excretion of filterable platinum species following bolus injection and I.V. infusion of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Canc.Treat.Rep.* 62, 1359-1362.
- Piel Z.J., Meyer D., Perlia Ch.P., e.a. (1974). Effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) on hearing function in man. *Cancer Chemother.Rep.* 58, 871-875.
- Prieve B.A., Yanz J.L. (1984). Age-dependent changes in susceptibility to ototoxic hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 98, 428-438.
- Reddel R.R., Kefford R.F., Grant J.M., e.a. (1982). Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Canc.Treat.Rep.* 66(1), 19-23.
- Rosen S., Plester D., El-Mofty A., e.a. (1964). High-frequency audiometry in presbycusis. *Arch.Otolaryngol.* 79, 18-32.
- Rybak L.P. (1981). Cis-platinum associated hearing loss. *J.Laryngol.Otol.* 95, 745-747.
- Schacht J., Weiner M. (1986). Aminoglycoside-induced hearing loss: a molecular hypothesis. *O.R.L.* 48, 116-123.
- Schaefer S.D., Wright Ch.G., Post J.D., e.a. (1981). Cis-platinum vestibular toxicity. *Cancer* 47, 857-859.
- Schweitzer V.G., Rarey K.E., Dolan D.F., e.a. (1986). Ototoxicity of cisplatin vs platinum analogs CBDCA (JM-8) and CHIP (JM-9). *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 94(4), 458-470.
- Seta E. de, Bertoli G.A., Filipo R. (1985). High-frequency audiometry above 8 kiloHertz. *Audiol.* 24, 254-259.

- Sigdestad C.P., Grdina D.J. (1981). In vivo cell cycle phase-preferential killing of murine fibrosarcoma cells by cisplatin. *Canc.Treat.Rep.* 65, 845-851.
- Stadnicki S.W., Fleischman R.W., Schaeppi U., e.a. (1975). Cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875): hearing loss and other toxic effects in Rhesus monkeys. *Cancer Chemother.Rep.* part I, vol. 59, No 3, 467-480.
- Strauss M., Towfighi J., Lord S., e.a. (1983). Cis-platinum ototoxicity: clinical experience and temporal bone histopathology. *Laryngoscope* 93, 1554-1559.
- Tange R.A., Conijn E.A.J.G., Zeyl L.G.P.M. van (1982). The corti-toxic effects of cis-platinum in the guinea pig. *Arch. O.R.L.* 237, 17-26.
- Tange R.A., Vuzevski V.D. (1984a). Changes in the stria vascularis of the guinea-pig due to cis-platinum. *Arch. Otorhinolaryngol.* 239, 41-47.
- Tange R.A. (1984b). Differences in the cochlear degeneration pattern in the guinea pig as a result of gentamicin and C.D.D.P. intoxication. *Clin. Otolaryngol.* 9, 323-327.
- Tange R.A., Dreschler W.A., Hulst R.J.A.M. van der, (1985). The importance of high-tone audiometry in ototoxicity monitoring. *Arch. O.R.L.* 242, 77-81.
- Vermorken J.B., Vijgh W.J.F. van der, Klein I. (1982). Pharmacokinetics of free platinum species following rapid, 3-hr and 24-hr infusions of cis-diamminedichloroplatinum (II) and its therapeutic implications. *Eur.J.Canc.Clin.Oncol.* 18, no 11, 1069-1074.
- Vermorken J.B., Kapteyn T.S., Hart A.A.M., e.a. (1983). Ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II): influence of dose, schedule and mode of administration. *Eur.J.Canc.Clin.Oncol.* 19, no 1, 53-58.
- Von Hoff D.D., Schilsky R., Reichert C.M. e.a. (1979). Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat.Rep.* 63, 1527-1531.
- Wolf W., Manaka R.C. (1977). Synthesis and distribution of 195 m pt- cisdichlorodiammine-platinum II. *J.Clin.Hematol. and Oncol.* 7, 79-95.
- Woodman R.J. (1974). Enhancement of antitumor effectiveness of ICRF-159 (NSC-129943) against early L1210 leukemia by combination with cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) or daunomycine (NSC-82151).
- Zajic G., Anniko M., Schacht J. (1983). Cellular localization of adenylate cyclase in the developing and mature inner ear of the mouse. *Hearing Res.* 10, 249-261.
- Zeyl L.G.P.M. van, Conijn E.A.J.G., Rodenburg M., e.a. (1984). Analysis of hearing loss due to cis-diamminedichloroplatinum II. *Arch.Otorhinolaryngol.* 239, 255-262.

CURRICULUM VITAE

De auteur van dit proefschrift werd op 17 september 1952 geboren te Amsterdam. Na het volgen van de gymnasium β -opleiding aan het St. Ignatiuscollege te Amsterdam, werd in 1971 met de studie geneeskunde aangevangen aan de Vrije Universiteit in de hoofdstad. Het artsexamen werd behaald in juni 1979. Vanaf september 1979 werd de militaire dienstplicht vervuld en was de auteur gelegerd te Hollandsche Rading. In deze periode van 16 maanden verrichtte hij eveneens immunologisch onderzoek op de research afdeling van het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam. Van december 1980 tot en met februari 1982 was hij werkzaam als assistent-chirurgie in het Burgerziekenhuis te Amsterdam. Van maart 1982 tot juni 1983 werkte hij als arts-assistent op de afdeling Hoofd- en Halstumoren van het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam. In het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam werd hij opgeleid tot Keel-, Neus- en Oorarts van juni 1983 tot juni 1987. Thans is de auteur als stafid verbonden aan deze kliniek.

R			R	L
		Fl. Spr.		
		Rinne		
L		Weber		
		Schwab.		
		Barany		

APPENDIX C

academisch ziekenhuis bij de
universiteit van amsterdam
academisch medisch centrum

meibergdreef 9
1105 AZ amsterdam zuidoost
telefoon (020) 566 9111
telefax (020) 568 4440
telex 11944 azua nl
keel-neus-oorziekten
prof. dr. N.A.M. Urbanus



doorkiesnummer 5663724

datum

te retourneren aan
poli audiologie D-2

FORMULIER PATIENTEN-GEGEVENS
OTOTOXICITEITSONDERZOEK

afdruk
ponsplaatje

BEHANDELEND ARTS:

DIAGNOSE:

VOORHEEN BEHANDELD MET (potentieel ototoxische) CYTOSTATICA:

BEHANDELPROTOCOL:

kuur-type:

gepland aantal kuren:

naam platinum-derivaat:

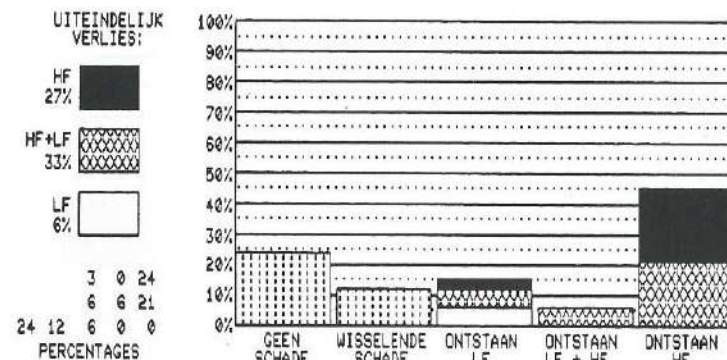
- dosis per m²/dag/kuur:
- dosis genoemde patient/kuur:
- inloopsnelheid v/h platinum-derivaat:

dosis reductie / escalatie %, per datum

N.B. BIJ BEEINDIGEN KUUR, TOTALE (CUMULATIEVE) DOSIS OPGEVEN, SVP.

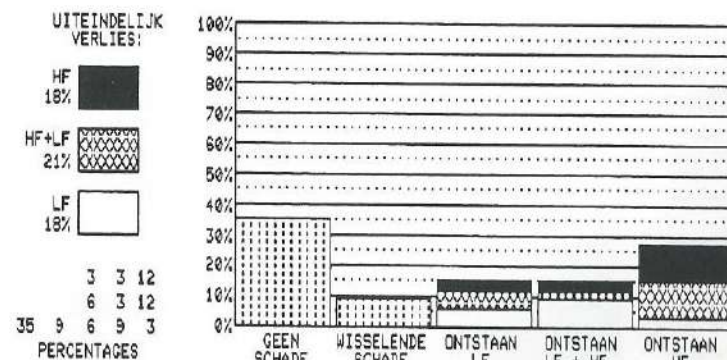
APPENDIX D

113



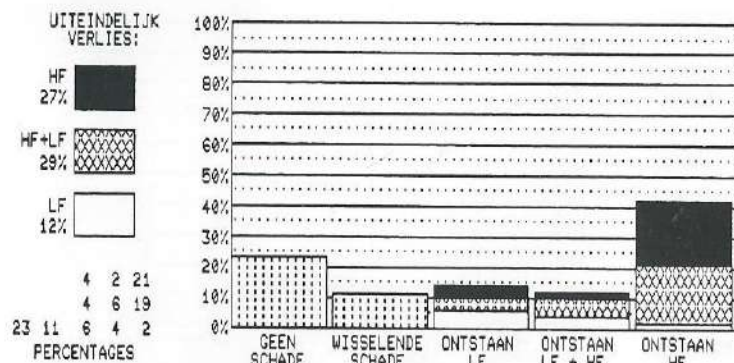
Figuur 30.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 50 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is niet afwijkend volgens het criterium: > 10 dB gehoorverlies ten opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied HF (n = 34 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaansfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



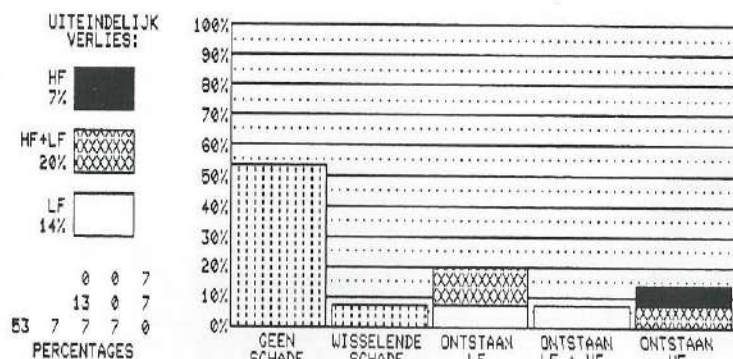
Figuur 31.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 50 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is afwijkend volgens het criterium: > 10 dB gehoorverlies ten opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied HF (n = 34 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademogelijkheden voor wat betreft de ontstaansfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



Figuur 32.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 50 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is niet afwijkend volgens het criterium: > 20 dB gehoorverlies ten opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied HF (n = 53 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademoogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.



Figuur 33.

Het ototoxiciteitspatroon van de cisplatinum 50 mg/m²-groep; gezien per parameter: het uitgangsaudiogram is afwijkend volgens het criterium: > 20 dB gehoorverlies ten opzichte van de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in het frequentiegebied HF (n = 15 oren). Op de verticale as staat het percentage onderzochte oren aangegeven. Op de horizontale as zijn de categorieën weergegeven: geen schade, wisselende schade en de schademoogelijkheden voor wat betreft de ontstaanfase. Per kolom is door middel van arcering aangegeven hoe de ontstaanschade zich ontwikkelt tot een uiteindelijk gehoorverlies. Links-boven naast de grafiek staan de percentages uiteindelijk gehoorverlies per categorie vermeld.

Stellingen

1. De hoge tonen audiometrie tot 20 kiloHertz is een belangrijke aanwinst voor de audiometrische diagnostiek.
2. Met behulp van hoge tonen audiometrie kan een ototoxisch gehoorverlies op basis van behandeling met platinum-derivaten vroegtijdig worden opgespoord.
3. De leeftijd is een belangrijke factor bij het ontstaan van cisplatinum-ototoxiciteit.
4. Het hoge tonen-uitgangsaudiogram verschaft een goede leidraad voor het vaststellen van het controle-schema op ototoxiciteit per individu.
5. Het vaststellen van een perceptief gehoorverlies bij kinderen als complicatie van een meningitis staat onvoldoende in de belangstelling.
6. Het praktijkmodel, zoals het gehanteerd wordt bij de opleiding tot keel-, neus- en oorarts in het Academisch Medisch Centrum biedt de assistent-arts vele voordelen.
7. De invloed van het sigaretten roken op de hoge tonen perceptie verdient meer aandacht bij anti-rook campagnes (Ear and Hearing 1983, vol.4, No.3).
8. In vergelijkbare chemotherapie-kuren bij patienten met een gemetastaseerd ovarium-carcinoom, verdient voor wat betreft de ototoxiciteit, het carboplatinum de voorkeur boven het cisplatinum.
9. Het verrichten van een adenotonsillectomie volgens de Sluder methode dient bij voorkeur plaats te vinden onder intubatie-anaesthesie.
10. Van een thuisbevalling kan een positieve invloed uitgaan op het gezin; dit mag echter niet ten koste gaan van de gezondheid van het kind. De natale zorg moet hierop voldoende inspelen.
11. Het zou de staatssecretaris van volksgezondheid een veel gezonder beleidsplan kunnen opleveren, wanneer hij voor een "second opinion" te rade zou gaan bij een gerenomeerd medicus-practicus.
12. Ook medisch-specialisten dienen te aanvaarden dat bij het verkrijgen van goede "public relations", ter bestrijding van de huidige negatieve publiciteit, de kost voor de baat uitgaat.

R.J.A.M. van der Hulst, 8 oktober 1987