

Natriumthiosulfat til forebyggelse af cisplatin-induceret ototoksicitet hos børneonkologiske patienter (1 måned < alder <18 år) med lokaliserede, ikke-metastatiske solide tumorer. DAPHO kliniske retningslinjer. Version 19042024

Arbejdsgruppens medlemmer: Pernille Wendtland Edslev, Thilde Nordmann Winther, Peder Skov Wehner (tovholder).

Nedenstående retningslinjer for anvendelse af Natriumthiosulfat (NTS) er fremlagt på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO) arbejds Symposium i Nyborg, 19. april 2024.

De kliniske retningslinjer er vejledende, og der kan forekomme velbegrundede afvigelser herfra på de behandlende afdelinger.

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Baggrund	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Indikation	2
Kontraindikation	2
Dosis	3
Administration og overvågning	3
Bivirkninger	3
Overdosering	4
Konklusion	4
Referencer	4

Baggrund

Ototoksicitet

Cisplatin (CIS) og relaterede platinbaserede kemoterapeutiske midler er essentielle i behandlingen af forskellige kræftformer hos pædiatriske patienter. Disse midler udgør dog en betydelig risiko for ototoksicitet, hvor op til 60% af børnene kan udvikle høretab som følge af behandlingen. Ototoksicitet kan manifestere sig som tinnitus, høretab i højfrekvensområdet og i avancerede stadier, nedsat evne til at høre normal samtale. Mekanismer foreslået til at forklare udviklingen af ototoksicitet omfatter direkte og indirekte mekanismer såsom cellulær optagelse af platinmidlet og resulterende direkte cytotoxicitet. Der kan være direkte skade på mitokondrie- og nuklear DNA, der fører til cochleacellers død. Cisplatin kan også inducere apoptose og aktivering af p53 i hårcellerne. Den foreslåede indirekte mekanisme involverer aktiveringen af NADPH oxidase 3 og xanthinoxidase af cisplatin, hvilket fører til dannelsen af reaktive oxygenarter (ROS). Redoxreaktionerne og dannelsen af ROS fører til inflammation og apoptotisk celledød (1,2,3,5).

Overvågning og forebyggelse af ototoksicitet

Protokolleret overvågning af ototoksicitet (audiometri) og effektive forebyggelsesstrategier (herunder præparatskift ved påvirket audiometri) er afgørende for at bevare livskvaliteten hos pædiatriske kræftoverlevende i forbindelse med CIS og relaterede platinbaserede kemoterapeutiske midler. Der er dog en mangel på standardiserede retningslinjer inden for dette område.

Rekommandation for Natriumthiosulfat (NTS)

FDA og EMA har godkendt NTS til at reducere risikoen for ototoksicitet forbundet med CIS hos pædiatriske patienter med lokaliserede, ikke-metastatiske solide tumorer (6, 9). NTS har vist sig at være en lovende forebyggelsesstrategi, især baseret på resultater fra kliniske forsøg, der viser signifikant reduktion i forekomsten af CIS-induceret høretab hos børn (4, 5, 6, 7, 8). Derudover har et ekspertpanel bestående af bl.a. pædiatriske onkologer og audiologer udarbejdet en konsensus guideline (5).

Specifikt er der **dels kraftig rekommandation til støtte for NTS i ikke-metastaserende kræftformer af typen hepatoblastom og dels rekommandation til støtte for NTS i andre ikke metastatiske solide tumorer såsom kimcelletumorer, medulloblastomer, neuroblastomer, osteosarkomer eller andre lokaliserede solide tumorer behandlet med CIS. Dette på baggrund af primært to**

forsøg - det ene udført af International Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL 6) og det andet af Children's Oncology Group (ACCL0431) (4). **Man fraråder/anbefaler ikke brugen af NTS ved metastaserende kræftformer.** Baggrunden for dette forbehold hos børn med metastaserende kræftformer var en reduktionen i overlevelse forbundet med NTS observeret hos børn med metastaserende kræftformer i COG ACCL0431 studiet omtalt nedenfor. Det er således stadig uafklaret, om NTS har en negativ effekt på overlevelse hos patienter med dårlig prognose og metastaserende kræftformer (4,5,11,12).

Klinisk virkning af NTS på ototoksicitet

Effekten af NTS på forekomst af ototoksicitet blev evalueret i to multicenter open-label (ikke-blindede), randomiserede, kontrollerede forsøg med pædiatriske patienter, der var i behandling med CIS-baseret kemoterapi for solide tumorer: SIOPEL 6 (NCT00652132) og COG ACCL0431 (NCT00716976), hvor hhv. 109 børn med hepatoblastom og 104 børn med forskellige solide tumorer blev randomiseret til CIS +NTS eller CIS alene.

Nedenfor præsenteres EMA konklusion for det to studier og en nærmere EMA analyse findes i PEDMARKQSI SmPC (9) og en FDA analyse findes i reference (6,10):

SIOPEL 6 (alene lokaliseret hepatoblastom): Høretab blev defineret som en Brock-grad ≥ 1 , målt ved audiologiske evalueringer efter endt behandling under studiet eller i en alder af mindst 3,5 år, hvor der kunne opnås et pålideligt resultat, alt efter hvilket er senest. Andelen af børn i CIS+NTS-armen med høretab i alderen $\geq 3,5$ år (20 børn [35,1 %]) var ca. halvdelen sammenlignet med CIS alene-armen (35 børn [67,3 %]). **Risikoen for høretab var statistisk signifikant lavere i CIS+NTS-armen end i CIS alene-armen (Relativ risiko (95 % KI) 0,521 (0,349, 0,778), $p<0,001$), hvilket svarer til en klinisk meningsfuld 48 % lavere risiko efter NTS-behandling for høretab.**

COG ACCL0431 (både lokaliserede og metastaserende tumorer): Det primære endepunkt var den proportionale forekomst af høretab mellem CIS+NTS-armen og CIS alene-armen, som defineret ved sammenligning af kriterier fastsat af American Speech-language-Hearing Association (ASHA) vurderet ved baseline og 4 uger efter sidste behandling med CIS. Hos de 104 patienter, der fik foretaget både en vurdering af deres hørelse ved baseline og en opfølgende vurdering af deres hørelse efter 4 uger, var andelen af børn i CIS+NTS-armen med høretab (14 patienter [28,6 %]) ca. det halve af andelen i CIS alene-gruppen (31 patienter [56,4 %]). **Risikoen for høretab var statistisk signifikant lavere i CIS+NTS-armen end i CIS alene-armen (Relativ risiko (95 % KI) 0,516 (0,318, 0,839), $p=0,0040$), hvilket svarer til en klinisk meningsfuld 48 % lavere risiko efter NTS-behandling.**

Klinisk virkning af NTS på EFS og OS

Betydning af NTS for hændelsesfri overlevelse (EFS) dvs. tilstedeværelse eller fravær af tumorprogression eller tilbagefald eller udvikling af efterfølgende malign neoplasme og samlet overlevelse (OS) blev evalueret i SIOPEL 6 (NCT00652132) studiet. EFS og OS blev også evalueret i COG ACCL0431 (NCT00716976) studiet.

Nedenfor præsenteres EMA konklusion for de to forsøg (9) samt resultater fra det specifikke COG studie (4,5):

SIOPEL 6 (alene lokaliseret hepatoblastom): Ved opfølgning efter gennemsnitligt 4,27 år var risikoforholdet mellem behandlingsarmene med hensyn til hændelsesfri overlevelse ([CIS+NTS vs. CIS alene]: 0,96; 95 % KI: 0,42, 2,23) og samlet overlevelse (hazard ratio: 0,48; 95 % KI: 0,09, 2,61). **Dvs. ingen forskel i EFS og OS ved anvendelse af NTS ved lokaliseret hepatoblastom.**

COG ACCL0431 (både lokaliserede og metastaserende tumorer): Ved opfølgning efter gennemsnitligt 5,33 år var risikoforholdet med hensyn til hændelsesfri overlevelse mellem grupperne ([CIS+NTS vs. CIS alene] (hazard ratio: 1,27; 95 % KI: 0,73, 2,18). Der blev observeret en (ikke-statistisk signifikant) forskel i samlet overlevelse (hazard ratio: 1,79; 95 % KI: 0,86, 3,72) ved inklusion af både lokaliserede og metastaserende solide tumorer. Hos patienter efterfølgende kategoriseret som havende lokaliseret sygdom var hazard ratio mellem armene med hensyn til hændelsesfri overlevelse 1,02; 95 % KI: 0,49, 2,15 og i samlet overlevelse hazard ratio: 1,23; 95 % KI: 0,41, 3,66. **Dvs. ingen forskel i EFS og OS ved anvendelse af NTS ved lokaliserede solide tumorer. OS var dog signifikant lavere i den NTS-behandlede gruppe efterfølgende kategoriseret som havende metastaserende sygdom med en hazard ratio 4,1 95% KI: 1.30, 12.97 og $p=0,0090$ (4,5).**

I 2023 blev opdaterede data fra COG ACCL0431 studiet publiceret. Blandt patienter klassificeret som havende lokaliseret sygdom, var 6-års OS stabil og ensartet, observationsgruppen (CIS alene) (84% [95% KI 68–92]) versus NTS-gruppen (CIS+NTS) (80% [63–90]; log rank $p=0.67$). For patienter med metastaseret sygdom, blev OS dokumenteret at være lidt lavere i kontrolgruppen (CIS alene) end først vist, men den tidligere viste signifikant reducerede risiko for død i kontrolgruppen (CIS alene) blev bekræftet. Relativ hazard ratio for NTS (CIS+NTS) vs observation (CIS alene) var 2.74 [95% KI 1.01-7.44, log rank $p=0.040$]. 6-års overlevelsen var 73% (95% CI 48–87) for observationsgruppen (CIS alene) versus 45% (23–65) for NTS-gruppen (CIS+NTS) (12).

Virkningsmekanisme

Mekanismen, hvorved NTS beskytter mod ototoksicitet, er ikke fuldstændig kortlagt. Den kan være forbundet med stigende niveauer af endogene antioxidanter, hæmning af intracellulær oxidativ stress og direkte interaktion mellem CIS og thiolgruppen i NTS medførende inaktive platinarter. Samtidig inkubation af NTS med CIS reducerede *in vitro*-cytotoksiciteten af CIS over for tumorceller; en forsøkt tilsætning af NTS til disse kulturer hæmmede dog den beskyttende virkning (9).

Indikation

På baggrund af resultaterne af disse to forsøg SIOPEL 6 (NCT00652132) og COG ACCL0431 (NCT00716976), godkendte FDA i 2022 NTS (Pedmark, Fennec Pharmaceuticals Inc) og EMA i 2023 NTS (Pedmarqsi, Fennec Pharmaceuticals Inc) til at reducere risikoen for ototoksicitet forbundet med CIS hos **pædiatriske patienter (1 måned < alder < 18 år) med lokaliserede, ikke-metastatiske solide tumorer** (6,9).

DAPHO anbefaler rutinemæssigt NTS til ikke-metastaserende hepatoblastomer. NTS til andre ikke metastatiske solide tumorer anbefales diskuteret ved national MDT.

Kontraindikation

Absolutte:

- Overfølsomhed. Der er rapporteret udslæt, tachycardi, kulderystelser og dyspnø. Antihistaminer og steroider (anafylaksiberedskab) bør være umiddelbart tilgængelige til administration i tilfælde af en allergisk reaktion og infusionen afbrydes umiddelbart. Hvis infusionsreaktionen er af en sådan art (CTCAE infusion related reaction grad 1-2), at patienten skal fortsætte med NTS efter den næste administration af CIS, bør der præmedicineres (antihistaminer og steroid), og patienten bør observeres omhyggeligt.
- Nyfødte under 1 måned pga. risikoen for hypernatriæmi, idet patienter < 1 måned har mindre veludviklet natriumhomeostase.

Relative:

- NTS bør ikke gives, hvis serumniveauet af natrium er > 145 mmol/l ved baseline, før NTS administreres i løbet af en behandlingscyklus.
- NTS anbefales ikke/afvises til metastaserende kræftformer pga. observeret negativ effekt af NTS på OS hos denne patientgruppe i COG studiet.
- Se timing af indgift af NTS i forhold til endt infusion af CIS under punktet administration.

Dosis

Den anbefalede EMA dosis NTS (PEDMARQSI 80 mg/ml infusionsvæske, opløsning med osmolalitet på 980-1200 mOsm/kg) til forebyggelse af CIS-induceret ototoksicitet er baseret på vægt og normaliseret til kropsoverflade i henhold til nedenstående tabel:

Kropsvægt	Dosis	Volumen
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 til 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Bemærk EMA doser (9) angivet i ovenanførte skema er ca. 60% af de anbefalede i FDA doser (10) på baggrund af deres angivelser af NTS doser anvendt i de to studier.

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Men man skal dog være opmærksom på risikoen for hypernatriæmi i sådan et tilfælde, kontraindikationer for NTS (s-Na>145 mmol samt alder<1 mdr) samt at CIS og dermed NTS ikke gives ved svær nedsat nyrefunktion.

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration og overvågning

- NTS administreres under anafylaksiberedskab og antiemetisk behandling (**regime 4 i henhold til DAPHO's kvalmeinstruks**) og under nøje overvågning for infusionsreaktioner samt målinger af BT og væsketal (Na, K, fosfat, Mg, Ca samt kreatinin). Tilskud af K, fosfat og Mg kan være nødvendigt. Natriumniveauet vender tilbage til baseline 18 timer eller 24 timer efter administration (NTS bør ikke gives, hvis serumniveauet af natrium er > 145 mmol/l ved baseline). Elektrolytter tjekkes mindst før CIS, umiddelbart før og efter NTS og igen efter 6 timer.
- På grund af den hypertoniske formulering af NTS anbefales **administration af NTS via CVK.**
- **5 timer og 30 minutter efter endt infusion af CIS:**
 - Antiemetisk forbehandling anbefales for at reducere forekomsten af kvalme og opkastning. Der kan observeres forbigående stigninger i forekomsten og sværhedsgraden af kvalme og opkastning ved infusion af NTS pga. de høje natriumniveauer administreret over en kort periode. Ud over profylaktisk antiemetisk behandling inden administration af CIS, bør der gives **yderligere meget effektiv antiemetisk kombinationsbehandling i 30 minutter forud for administration af NTS (regime 4 i henhold til DAPHO's kvalmeinstruks), dvs. 5,5 timer efter endt infusion af CIS.**
- **6 timer efter endt infusion af CIS:**
 - Stop med CIS-hydreringsvæske, og skyl CVK med NaCl 0,9 %.
 - Administrer den beregnede dosis NTS (PEDMARQSI) 80 mg/ml som en intravenøs infusion fra infusionspose eller sprøjte via CVK over 15 minutter med **start netop 6 timer efter afslutning af CIS-infusion og under anafylaksi beredskab.**
- **6 timer og 15 minutter efter endt infusion af CIS:**
 - Skyl CVK med NaCl 0,9 %, og genoptag CIS-hydrering umiddelbart efter.

Timing af NTS administration i forhold til CIS administration er også vigtig i følgende situationer:

- **Flerdages CIS-regimer.**
 - Indgiv NTS 6 timer efter hver CIS-infusion (**under anafylaksiberedskab**), men **mindst 6 timer før den næste CIS-infusion.**
- **Administrer ikke NTS i følgende situationer**
 1. Mindre end 6 timer efter endt infusion af CIS: Kan reducere effektiviteten af CIS mod svulsten.
 2. Mere end 6 timer efter endt infusion af CIS: Er muligvis ikke effektivt med hensyn til at forhindre ototoksicitet.
 3. Hvis infusionen af CIS varer mere end 6 timer, eller en efterfølgende infusion af CIS er påtænkt inden for 6 timer: Mulig interferens med antitumor effekt.

Bivirkninger

De mest (meget) almindelige (over 10 %) bivirkninger til NTS i de to undersøgelser SIOPEL 6 og COG var opkastning, kvalme, hypernatriæmi, hypokaliæmi, hypofosfatæmi samt overfølsomhedsreaktioner ved infusion (9). Almindelige bivirkninger (1-10 %) var metabolisk acidose, hypocalcæmi, hypertension og hypotension. På grund af natriumindholdet i NTS er der øget risiko for bivirkninger hos patienter med nedsat nyrefunktion. NTS har ingen kendte interaktioner med andre lægemidler og mere end 95 % af NTS udskilles i urinen inden for de første 4 timer efter administration, men NTS er dog en potentiel inducer af CYP2B6 (9).

Overdosering

Store doser NTS kan forventes at medføre svær kvalme og opkastning samt elektrolytforstyrrelser, ændringer i blodtryk, og acidose. Behandling af en overdosis bør bestå af generelle understøttende foranstaltninger, herunder umiddelbar afbrydelse af NTS infusion og administration af væsker og observation af patientens kliniske status. Der er ingen specifik NTS antidot.

Konklusion

Den nylige FDA og EMA godkendelse af NTS til forebyggelse af CIS induceret ototoksicitet hos pædiatriske kræft patienter med lokaliseret ikke-metastatisk solid tumor på baggrund af randomiserede forsøg skaber et grundlag for herværende DAPHO anbefaling. **DAPHO anbefaler rutinemæssigt NTS til ikke-metastaserende hepatoblastomer. NTS til andre ikke metastastiske solide tumorer anbefales diskuteret ved national MDT.**

Fremtidige retningslinjer og forskning bør fokusere på at forfine dosisadministrationen af NTS og evaluere andre potentielle otoprotektive strategier for at forbedre resultaterne og livskvaliteten hos pædiatriske kræftpatienter samt at inkludere patienter med metastatisk sygdom.

Referencer

1. Chatteraj A, Syed MP, Low CA, Owonikoko TK. Cisplatin-Induced Ototoxicity: A Concise Review of the Burden, Prevention, and Interception Strategies. JCO Oncol Pract. 2023;19:278-283. doi:10.1200/OP.22.00710
2. Karasawa T, Steyer PS: An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. Toxicol Lett 237:219-227, 2015
3. Nagy JL, Adelstein DJ, Newman CW, et al: Cisplatin ototoxicity: The importance of baseline audiometry. Am J Clin Oncol 22:305-308, 1999
4. Freyer DR, Chen L, Krailo MD, et al: Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): A multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:63-74, 2017
5. Freyer DR, Brock PR, Chang KW, et al: Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: A clinical practice guideline. Lancet Child Adolesc Health 4:141-150, 2020
6. FDA Approves Sodium Thiosulfate to Reduce the Risk of Ototoxicity Associated with Cisplatin in Pediatric Patients with Localized, Non-metastatic Solid Tumors. FDA, Silver Springs, MD, 2022
7. Duinkerken CW, de Weger VA, Dreschler WA, et al: Transtympanic sodium thiosulfate for prevention of cisplatin-induced ototoxicity: A randomized clinical trial. Otol Neurotol 42:678-685, 2021
8. Brock PR, Maibach R, Childs M, et al: Sodium thiosulfate for protection from cisplatin-induced hearing loss. N Engl J Med 378:2376-2385, 2018
9. pedmarqsi-epar-product-information_SmPC EMA_da
10. pedmark_Natriumthiosulfat SmPC_Sodiumthiosulfate SmPC FDA
11. Orgel E, Knight KR, Villaluna D, Krailo M, Esbenshade AJ, Sung L, Freyer DR. Reevaluation of sodium thiosulfate otoprotection using the consensus International Society of Paediatric Oncology Ototoxicity Scale: A report from the Children's Oncology Group study ACCL0431. Pediatr Blood Cancer. 2023 Jul 7:e30550. doi: 10.1002/pbc.30550. Epub ahead of print. PMID: 37416942; PMCID PMC10771531
12. Orgel E, Villaluna D, Krailo MD, Esbenshade A, Sung L, Freyer DR. Sodium thiosulfate for prevention of cisplatin-induced hearing loss: updated survival from ACCL0431. Lancet Oncol. 2022 May;23(5):570-572.