



GÖTEBORGS UNIVERSITET  
Sahlgrenska Akademi  
Institutionen för neurovetenskap och fysiologi  
Enheten för Audiologi

VT 2014

## SJÄLVSTÄNDIGT ARBETE I AUDIOLOGI, 15 hp

Fördjupningsnivå 1 (C)

Inom audionomprogrammet, 180 högskolepoäng

Titel	
<b>Hörselnedsättning hos barn och ungdomar till följd av platinabaserad kemoterapi</b> <i>- en beskrivande litteraturstudie</i>	
Författare:	Handledare: André Sadeghi
Ino Alagic	Ann-Kristin Espmark
	Examinator: Kim Kähäri
<b>Sammanfattning</b>	
<p>Framgång i behandling med platinabaserad kemoterapi mot olika typer av cancertumörer begränsas av biverkningar i form av bland annat hörselnedsättning som kan ha stor påverkan på den enskildes livskvalité. Det är av stor vikt att fortsätta med studier som lyfter upp denna problematik.</p> <p><b>Syfte:</b> Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka påverkan av platinabaserad kemoterapi på hörseln hos barn och ungdomar som behandlas för olika typer av cancer.</p> <p><b>Metod:</b> En beskrivande litteraturstudie har gjorts baserad på källor från 15 olika studier som behandlar kemoterapins påverkan på hörsel hos målgruppen.</p> <p><b>Resultat:</b> De genomgångna studierna visar på att platinabaserad kemoterapi orsakar förekomst av hörselnedsättning i olika grad hos målgruppen. Dosering av ett platinabaserat ämne visade sig vara den mest betydande faktorn. Behandling med både cisplatin och carboplatin var mer ototoxisk än behandling med enbart en av dem. Större risk för hörselnedsättning observerades i högre grad hos yngre barn. Kön som faktor hade nästan ingen betydelse förutom i en studie som visade att manliga patienter drabbades av större hörselnedsättning än kvinnliga patienter.</p> <p>Slutsats: Trots att graden och förekomsten av hörselnedsättning hos barn och ungdomar som följd av platinabaserad kemoterapi skiljer sig avsevärt i olika studier framstår det tydligt att behandlingen kan påverka hörseln hos målgruppen.</p> <p>Sökord: platinum chemotherapy, ototoxicity, hearing loss, children</p>	



## RESEARCH PROJECT IN AUDIOLOGY, 15 credits, VAU231

Advanced level 1 (C)

Within audiologist program, 180 credits

Title	
<b>Hearing loss in children and adolescents following platinum-based chemotherapy</b> <i>- a descriptive review of the literature</i>	
Author:	Supervisors: André Sadeghi
Ino Alagic	Ann-Kristin Espmark
	Examiner: Kim Kähäri
<b>Abstract</b>	
<p>Success in treatment with platinum-based chemotherapy against different types of cancer tumors is limited by side-effects such as hearing loss which can have a large impact on the individual's quality of life. It is of great importance to continue with studies that address this complex of problems.</p> <p><b>Objective:</b> The aim of this literature review is to investigate the impact of platinum-based chemotherapy on hearing in children and adolescents treated for different types of cancer.</p> <p><b>Method:</b> A descriptive review of literature was made based on sources from 15 different studies on the impact of platinum-based chemotherapy on hearing in the target group.</p> <p><b>Results:</b> The survey of the studies shows that platinum-based chemotherapy causes incidence of hearing loss by differing degree in the target group. Dosage of a platinum-based substance appeared to be the most significant factor. Treatment with both cisplatin and carboplatin was more ototoxic than treatment with only one of these. Greater risk for hearing loss was to a higher degree observed in younger children. Sex as a factor had almost no significance except in one study which showed that male patients suffered greater hearing loss than female patients.</p> <p><b>Conclusion:</b> Despite that degree and impact of hearing loss in children and adolescents following platinum-based chemotherapy differs substantially in different studies it obviously appears that treatment can affect hearing in the target group.</p> <p><b>Key words:</b> platinum chemotherapy, ototoxicity, hearing loss, children</p>	

*Att göra ett självständigt arbete på egen hand var en riktig utmaning.*

*Det gällde att ha fokuset uppe och vara uppmärksam på vilka artiklar som passar till just mig. Jag hoppas att det kommer att visa sig vara väl använd tid.*

*Jag vill tacka mina handledare André Sadeghi och Ann-Kristin Espmark för det stöd och handledning som jag fick under arbetets gång.*

*Trots alla motgångar fick ni mig att kämpa vidare.*

## **FÖRKORTNINGAR**

***CAP*** - Compound Action Potential

***CM*** - Cochlear Microphonic

***DACH*** - diaminocyklohexan. En kemisk förening.

***DNA*** - Deoxiribonukleinsyra

***DPOAE*** - Distortion Product-Evoked Otoacoustic Emission.

***TEOAE*** - Transient-Evoked Otoacoustic Emission.

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND .....	1
<i>Inledning</i> .....	1
<i>Historia</i> .....	2
<i>Hur fungerar behandlingen?</i> .....	2
<i>Allmänt kring ämnet</i> .....	3
<i>Klinisk relevans</i> .....	3
SYFTE.....	4
SPECIFIKA FRÅGESTÄLLNINGAR.....	4
METOD.....	4
<i>Databaser</i> .....	5
MATERIAL .....	5
RESULTAT .....	12
Vilka rapporterade effekter har platinumbaserad kemoterapeutisk behandling på hörseln hos barn? .....	12
<i>Resultat vid tonaudiometri</i> .....	12
<i>Resultat vid otoakustiska emissioner</i> .....	13
På vilka sätt påverkar faktorer som dosering av ett ämne, kön och ålder graden och förekomsten av hörselnedsättning hos behandlade barn? .....	14
<i>Dosering</i> .....	14
<i>Kön</i> .....	15
<i>Ålder</i> .....	15
<i>Behandling med ett eller flera ämnen</i> .....	15
<i>Övriga faktorer</i> .....	16
DISKUSSION .....	16
Metoddiskussion.....	16
Resultatdiskussion.....	17
<i>Sammanfattning av resultat</i> .....	17
<i>Rapporterade effekter</i> .....	18
<i>Viktigaste faktorer</i> .....	20
KONKLUSION.....	21
RELEVANS FÖR AUDIONOMER .....	22
REFERENSER.....	23

## **BAKGRUND**

### ***Inledning***

Fokus för detta arbete är platinabaserad kemoterapi och dess påverkan på hörsel hos behandlade barn och ungdomar från 0 till 18 år.

Platinabaserade ämnen används inom kemoterapi mot cancertumörer hos både barn och vuxna. Dessa innehåller grundämnet platina i sig och de är effektiva inom cancerbehandling. De mest använda platinabaserade ämnen idag är cisplatin, carboplatin och oxaliplatin. Särskilt cisplatin har visat sig vara effektiv mot en rad olika maligna cancertumörer som melanom, lymfom och olika typer av lungcancer samt tumörer i huvud- och nackområdet, nervsystemet och underlivet. Behandlingen med dessa begränsas av det faktum att de kan orsaka olika biverkningar, däribland njurförgiftning, neurotoxicitet samt ototoxicitet som leder till hörselnedsättning. Hörselnedsättning orsakad av platinabaserade ämnen är oftast permanent och har observerats i olika grad hos alla patientgrupper inom alla åldrar. En av de mest utsatta patientgrupper är barn eftersom en hörselnedsättning hos dem kan ha stor påverkan på deras livskvalité då deras socioemotionella utveckling och skolutveckling samt inlärningsförmåga påverkas negativt. Därför är det viktigt att få en klarare bild av hur platinabaserade ämnen påverkar hörseln hos denna utsatta patientgrupp.

## ***Historia***

Cisplatin, en av de första platinabaserade substanser, framställdes redan 1845 och det var inte förrän 1965 som man upptäckte att ämnet kunde hämma tillväxten av tumörceller (Rybak & Whitworth, 2005). Det godkändes 1979 som det första kemoterapiska läkemedlet baserat på grundämnet platina. Sedan cisplatin introducerades har även andra ämnen baserade på platina tillkommit. Dessa inkluderar carboplatin och oxaliplatin som också används globalt inom cancervården samt flera andra platinabaserade ämnen som blivit godkända för användning i enskilda länder. Alla dessa ämnen har samma grundläggande kemiska sammansättning som gör de effektiva mot cancertumörer men som också gör att alla är på ett eller annat sätt toxiska för kroppen. På grund av deras toxicitet begränsas doseringen vilket minskar ämnenas effektivitet i cancerbehandling (Wheate, Walker, Craig, & Oun, 2010).

## ***Hur fungerar behandlingen?***

Cisplatin och carboplatin är idag ett av de mest använda cancerbehandlingsämnen. Båda ämnen fungerar på så sätt att de tas upp av tumörceller där de binder till cellernas DNA-strängar. Platinämnen distorderar DNA och förhindrar bland annat replikation och transkription av DNA, två viktiga mekanismer som möjliggör cellernas delning. Detta orsakar till slut apoptos (programmerad celledöd) (Kelland, 2007; Wheate et al., 2010). Problemet med dessa behandlingar är att ämnen inte kan urskilja cancerceller från friska celler. Dessutom försöker kroppen göra sig av med ämnen. Förutom att detta minskar behandlingars effektivitet kan det också leda till komplikationer som njurförgiftning, neurotoxicitet och ototoxicitet (Wheate et al., 2010). Till skillnad från cisplatin som består av en dikloridförening består carboplatin av en annan kemisk förening som heter 1,1-cyklobutandikarboxylat vilket gör den i regel mindre toxisk än cisplatin. Oxaliplatin som tillkommit under senare tid har visat sig vara lika effektiv mot cancertumörer som cisplatin och carboplatin men med minimal toxisk påverkan. Ämnet innehåller DACH (diaminocyklohexan) molekylgruppen som kan existera i tre olika former (isomerer) (Raymond, Faivre, Chaney, Woynarowski, & Cvitkovic, 2002). Därmed kan ämnet binda till cellens DNA på olika sätt vilket minskar risken för resistens mot ämnet vid vissa cancertyper, något som ibland uppstår när andra platinabaserade ämnen används och som minskar deras behandlingseffektivitet (Wheate et al., 2010).

De flesta studier på djur som utforskar påverkan av platinaämnen på hörseln hos dessa använder en enda stor dos som sprutas in en gång. Detta görs för att studera omedelbar orsak och förhållanden mellan observerade påverkningar samt att på en histologisk, biokemisk samt psykologisk nivå undersöka ototoxiciteten under experimentens gång. Till skillnad från

djurstudier använder sig majoriteten av kliniska studier på människor av flera behandlingssyklar med flera veckors mellanrum. En mindre dos ges då vid varje behandlingstillfälle för att bättre kunna studera ototoxiska processer hos personer som genomgår flera behandlingar utan att få fram stressrespons och utan att aktivera cellernas återhämtningsprocesser under tiden mellan behandlingar (Ding, Allman, & Salvi, 2012).

### ***Allmänt kring ämnet***

Cisplatin och carboplatin är de viktigaste platinabaserade substanser i cancerbehandlingen och de används ofta i multimodala behandlingar där flera behandlingsämnen ingår. Dessa har visat sig vara effektiva mot flera maligna tumörer hos barn och vuxna. Behandlingen med dessa ämnen begränsas ofta på grund av negativa bieffekter som neurotoxicitet, njurförgiftning och ototoxicitet (Rybak & Whitworth, 2005; Wheate et al., 2010). Först i början på 90-talet har ototoxiciteten hos dessa ämnen börjat uppmärksammas. Av alla substanser som används i klinisk praxis är cisplatin den mest ototoxiska man känner till. Påverkan av platinabaserade ämnen på cochlean ger ofta upphov till tinnitus och/eller bilateral permanent hörselnedsättning som dessutom kan vara progressiv. Olika mätningar kan användas för att upptäcka ototoxisk påverkan och den resulterande hörselnedsättning och dessa inkluderar tonaudiometri, Cochlear Microphonic (CM), Compound Action Potential (CAP) och DPOAE samt TEOAE (Peleva et al., 2014).

### ***Klinisk relevans***

Kunskapen rörande hörselnedsättning orsakad av platinabaserad kemoterapi i den kliniska praktiken är nödvändig. Även en mild hörselnedsättning bland höga frekvenser kan påverka barnens livskvalité då deras socioemotionella utveckling och skolutveckling samt inlärningsförmåga påverkas negativt. Till skillnad från vuxna kan barn vanligtvis inte uppmärksamma problem såsom sämre hörsel och taluppfattning samt tinnitus, symptom som kan vara tecken på en skadad cochlea till följd av behandlingen. Dessa effekter är inte uppenbara i början för föräldrar och de som ansvarar för behandlingen och därmed underskattas de ofta (Bellman, 1996).

De flesta studier behandlar platinabaserad kemoterapins påverkan på hörseln hos barn och ungdomar upp till 18 år medan studier kring terapins påverkan hos äldre populationer är få och diskuteras inte i denna uppsats. Den här studien fokuserar på platinabaserad kemoterapins påverkan på hörsel hos barn och ungdomar mellan 0-18 års ålder.



## **SYFTE**

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka påverkan av platinumbaserad kemoterapi på hörseln hos barn och ungdomar som behandlas för olika typer av cancer.

## **SPECIFIKA FRÅGESTÄLLNINGAR**

1. Vilka rapporterade effekter har platinabaserad kemoterapeutisk behandling på hörseln hos barn och ungdomar?
2. På vilka sätt påverkar faktorer som ålder, dosering av ett läkemedel och kön förekomsten och graden av hörselnedsättning hos målgruppen?

## **METOD**

Den tillvägagångssätt som valts är en litteraturstudie. Databaserna PubMed, Cinahl och Scopus genomsöktes för att hitta relevanta vetenskapliga artiklar som publicerats i vetenskapliga tidsskrifter. Med hjälp av sökorden har ett rimligt antal träffar fåtts i varje databas. Därefter har materialet gjorts överskådligt och gallrats genom att läsa titlar och sammanfattningar i artiklarna för att få fram fler artiklar som besvarar de specifika frågeställningarna. Lämpliga artiklar hittades även genom att leta i referenslistorna i några av de valda artiklar. Även Göteborgs Universitetsbibliotekets sökfunktion Supersök och Google Scholar användes för att leta fram artiklar som inte fanns i de största databaserna men som fanns bland referenslistorna.

Vid urval av det samlade materialet användes ett antal inklusions- och exklusionskriterier som svarade mot litteraturstudiens syfte och frågeställningar.

### **Inklusionskriterier:**

- Undersökning av platinabaserad kemoterapins påverkan på hörsel.
- Gruppen som undersöks är barn och ungdomar mellan 0-18 års ålder.
- Separat redovisning för påverkan av enskilda platinabaserade ämnen samt för eventuell påverkan från kombinationer av ämnen.
- Studier skrivna på engelska.

### **Exklusionskriterier:**

- Patienter över 18 års ålder.
- Översiktsartiklar

## Databaser

I tabell I. listas sökresultaten från de tre största databaserna Cinahl, Pubmed & Scopus:

Tabell 1. Sammanställning av sökresultat

Databas	Söktermer	Antal träffar	Granskad	Valda källor (exl. dubletter)
Cinahl	"Platinum chemotherapy" AND "hearing loss" AND "children"	5	5	Ingen av dessa fem artiklar var relevanta för studien.
Pubmed	Adv. Search – "Platinum chemotherapy" AND "Ototoxicity" AND "Children"	44	3	Ej valda då patienter över 18 år undersöktes.
Pubmed	Adv. Search - "Platinum chemotherapy" AND "Hearing loss" AND "Children"	39	6	4 Resten var översiktsartiklar.
Scopus	Adv. Search - "Platinum chemotherapy" AND "Hearing loss" AND "Children"	49	1	Ej vald då det var en översiktsartikel.
Scopus	Adv. Search - "Platinum chemotherapy" AND "Ototoxicity" AND "Children"	65	1	1
Manuell sökning i valda källors referenslistor	Relevans för syfte och frågeställningar	10	10	10
				<b>Totalt 15</b>

## MATERIAL

För materialet valdes totalt 15 artiklar som studerar platinabaserad kemoterapins påverkan på hörsel hos den valda populationen. Det inkluderar såväl retrospektiva som prospektiva observationsstudier om barn och ungdomar med olika typer av cancer som behandlats med platinabaserade kemoterapiska ämnen cisplatin och carboplatin. Eftersom det inte finns tillräckligt med relevanta studier för att begränsa artiklarnas publiceringsdatum presenteras studier från år 1983 till år 2012.

I tabell 2. nedan visas sammanställning av materialet inkluderade i studien ordnat efter författare.

Tabell 2. Sammanställning av materialet ordnat efter författare

Referensnr Publiceringsår Land	Författare	Titel	Syfte	Metod Urval	Resultat	Slutsats
74 2010 Kanada	Al-Khatib T. et al.	Cisplatinum ototoxicity in children, long-term follow up	Att undersöka långsiktiga konsekvenser av platinabaserad kemoterapi på hörsel hos barn samt att utvärdera lämpligheten av nuvarande riktlinjer för screening.	Prospektiv kohortstudie n=31, långsiktig uppföljning av 21 patienter.	Den minimala ototoxiska dosen av cisplatin var 302.06 mg/m <sup>2</sup> . Av 31 barn utvecklade 42 % av de bilateral hörselnedsättning. Av de barn som följdes upp efter behandlingen fick sju bilateral hörselnedsättning med upp till 50 dB i frekvensområdet 4 - 8 kHz.	Ototoxiciteten kan förvärras långt efter genomförd kemoterapi. Därför behövs långsiktig uppföljning.
109 1999 USA	Berg A. L. et al.	Ototoxic Impact of Cisplatin in Pediatric Oncology Patients	Undersöka hörselförändringar hos barn som behandlas med cisplatinterapi.	Kvantitativ studie n=28	Vid audiometriska hörseltester fick nio av barnen (26 %) sensorineural hörselnedsättning som började vid 1.5 kHz på vänster och vid 4 kHz på höger öra. Alla utom en utvecklade symmetrisk hörselnedsättning.	Audiologiska undersökningar borde vara en del av medicinska utvärderingar av ett barns hälsa under pågående kemoterapi. För barn med hörselnedsättning skulle hörapparater eller hörseltekniska hjälpmedel vara lämpliga. Dessutom skulle det kunna vara nödvändigt med expertis från en logoped.
26 2004 Italien	Bertolini P. et al.	Platinum Compound-Related Ototoxicity in Children: Long-Term Follow-Up Reveals Continuous Worsening of Hearing Loss	Utvärdera graden och förekomsten av hörselnedsättning hos unga barn som behandlas med platinaämnen, att följa upp utveckling av hörselnedsättning under längre tid, mäta påverkan av cisplatin respektive carboplatin på hörsel samt att identifiera patient- och substansrelaterade riskfaktorer för ototoxicitet.	Retrospektiv analysstudie n=120, långsiktig uppföljning av 91 patienter.	Hörselnedsättningen fortsatte att förvärras och påverka allt lägre frekvenser hos flera barn även långt efter behandling. Efter 2 år av uppföljning har 44 % utvecklat hörselnedsättning av grad 2 eller högre enligt Brocks skala. Signifikant sämre hörselnedsättning noterades vid behandling av cisplatin med eller utan carboplatin än med enbart carboplatin.	Långsiktig uppföljning av barn som behandlas med höga kumulativa doser av cisplatin behövs för att förhindra övergående av hörselproblem.

Tabell 2. fortsättning

Referensnr Publiceringsår Land	Författare	Titel	Syfte	Metod Urval	Resultat	Slutsats
74 2010 USA	Bhagat S. P. et al.	Monitoring carboplatin ototoxicity with distortion-product otoacoustic emissions in children with retinoblastoma	a) Att undersöka om det på gruppbasis förelåg någon signifikant skillnad i nivåer av DPOAE mellan mätningar innan och efter behandling med carboplatin. b) Om minskningar i DPOAE nivåer kunde observeras hos enstaka barn.	Kvantitativ, prospektiv studie n=10	Hos 4 barn i studien registrerades försämring av DPOAE nivåer vid två eller fler närliggande frekvenser. Försämringen av 6 dB eller mer noterades hos minst ett öra.	DPOAE tester kan användas för att få fram mer information om barn som behandlas med höga doser carboplatin.
29 2007 Brasilien	Coradini P. P. et al.	Ototoxicity From Cisplatin Therapy in Childhood cancer	Identifiera hörselnedsättningen hos barn och tonåringar som behandlats för sin cancer med cisplatin genom tympanometri, Konventionell audiometri, TEOAE och DPOAE.	Kvantitativ studie n=23	Cirka 52 % av patienter utvecklade bilateral hörselnedsättning som var störst i området 4 - 8 kHz. Sambandet mellan DPOAE och audiometri var måttlig till hög vid frekvenserna 2 - 8 kHz. Lägre ålder vid diagnos och högre kumulativa doser var kopplade till graden av nedsatt hörsel men sambandet var inte statistiskt signifikant.	Studiet bevisar att cisplatin kan orsaka hörselnedsättning hos behandlade barn och att det är viktigt med uppföljning av hörselfunktion hos barn. Vidare rekommenderas att DPOAE används vid hörselscreening samt att audiologisk utvärdering tas upp vid upptäckt av hörselnedsättning och att ställning tas till hörapparater och/eller språkterapi.
30 2008 USA	Dean J. B. et al.	Hearing Loss in Pediatric Oncology Patients Receiving Carboplatin-containing Regimens	Förklara hörselnedsättningens natur hos unga patienter som behandlats med carboplatin och att jämföra förekomsten av hörselnedsättning med de patienter som behandlats med enbart cisplatin.	Kvantitativ, retrospektiv studie n=99	Av 47 barn som behandlades med cisplatin utvecklade 57 % hörselnedsättning medan 70 % av 27 som fick både cisplatin och carboplatin drabbades av hörselnedsättning. Bara en av 25 patienter som fick carboplatin drabbades av hörselnedsättning. Ålder, kön, ras, cancerdiagnos eller kraniell bestrålningsterapi påverkade inte hörselnedsättningen.	Studien visar att patienter ofta inte upplever hörselnedsättning även om de administreras höga kumulativa doser med carboplatin. Detta faktum kan utnyttjas inom cancerbehandling i flera medicinska områden.

Tabell 2. fortsättning

Referensnr Publiceringsår Land	Författare	Titel	Syfte	Metod Urval	Resultat	Slutsats
26 1996 USA	Freilich R. J. et al.	Hearing Loss in Children With Brain Tumors Treated With Cisplatin and Carboplatin-Based High-Dose Chemotherapy with Autologous Bone Marrow Rescue	Studera cisplatin och carboplatins påverkan på hörsel hos barn som undergår induktionsterapi med cisplatin följt av konsolideringsterapi med carboplatin, så kallad Head Start behandlingsprotokoll.	Kvantitativ, prospektiv studie n=11	Sju av 11 patienter drabbades av högfrekvent hörselnedsättning, särskilt vid 3 kHz och högre efter induktionsterapin. Graden av nedsatt hörsel var ej kopplad till den totala dosen cisplatin som gavs. Hos 5 barn försämrades hörseln efter konsolideringsterapin med upp till 65 dB från 2 kHz och uppåt.	Studien visar hur viktigt det är med uppföljning av tal och språk hos barn som behandlats med platinumbaserad kemoterapi.
8 1990 USA	Kretschmar C. S. et al.	Ototoxicity of Preradiation Cisplatin for Children With Central Nervous System Tumors	Att utvärdera audiometriska resultat hos barn som genomgår behandlingsperiod med cisplatin och regelbunden dosering av vincristine för malign hjärntumör innan kraniell bestrålningsterapi.	Kvantitativ studie n=29	Behandling med hög dos cisplatin tre gånger vid jämna mellanrum ledde till hörselnedsättning som påverkade taluppfattningen för 3 av 28 patienter. De flesta av de andra patienter drabbades av mild hörselnedsättning främst i diskanten.	Flera uppföljningsstudier av detta slag behövs för att bekräfta deras resultat. Samtidigt anser de att barn med malign hjärntumör borde vara kandidater för behandling med höga effektiva doser med cisplatin innan radiationsterapi men att regelbunden audiologisk uppföljning behövs under behandlingen.
52 2009 USA	Lewis M. J. et al.	Ototoxicity in Children Treated for Osteosarcoma	Att undersöka förekomsten och riskfaktorer för hörselnedsättning hos barn som behandlas med två olika doseringsstrategier av cisplatin.	Kvantitativ, retrospektiv studie n=36	I studien utvecklade 41.6 % av patienter någon grad av hörselnedsättning men ingen som fick grav hörselnedsättning. Kumulativ dosering av cisplatin samt behandling med 120 mg/m <sup>2</sup> av cisplatin med 4 timmars infusion på en dag var signifikanta förutsägare för hörselnedsättning.	Enligt författarna behövs forskning där större stickprov analyseras för att styrka resultaten i denna studie. Inte heller har möjlig påverkan från ämnet ifosfamide undersökts.

Tabell 2. fortsättning

Referensnr Publiceringsår Land	Författare	Titel	Syfte	Metod Urval	Resultat	Slutsats
2 1983 USA	McHaney V. A. et al.	Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy	Undersöka hörseln hos unga patienter med cancer som genomgår behandling med cisplatin.	Kvantitativ, prospektiv studie n=24	De flesta patienter (88 %) utvecklade bilateral högfrekvent hörselnedsättning. Andelen av de drabbade blev allt större med ökande kumulativa doseringar. Nästan alla (10 av 11) som behandlades med 450 mg/m <sup>2</sup> i kumulativa doser fick nedsatt hörsel. Vid större kumulativa doser än så verkade graden och förekomsten av hörselnedsättning stabiliseras. Nio barn följdes upp efter behandlingen och ingen av dessa visade tecken på återhämtning av hörseln.	Eftersom det finns en viss risk för högfrekvent hörselnedsättning vid användning av cisplatin bör uppföljning av hörseln tas när nedsättningen påverkar barnets förmåga att kommunicera. Dock ska effektiva doser av ämnet fortsätta användas för att öka livslängden hos patienterna.
58 2012 USA	Orgel E. et al.	Hearing Loss Among Survivors of Childhood Brain Tumors Treated With an Irradiation-Sparing Approach	Att med audiometri, DPOAE samt BAER undersöka förekomsten och graden av hörselnedsättning hos patienter som under tidig barndom genomgått Head Start eller liknande behandlingsregimer.	Kvantitativ, retrospektiv kohortstudie n=29	Med audiometri och DPOAE upptäcktes hörselnedsättning hos 18 barn. Av dessa hade endast en utvecklat hörselnedsättning i frekvenser över 4 kHz medan andra utvecklade hörselnedsättning i frekvenser inom talområdet. Tröskelförändringar på 30 - 40 dB visade på signifikant sämre resultat vid hörseltest i slutet jämfört med vid början av behandlingen.	Studien visar på betydelsen av regelbunden audiometrisk uppföljning samt visar på behovet för utveckling av hörselskyddande strategier hos populationen.

Tabell 2. fortsättning

Referensnr Publiceringsår Land	Författare	Titel	Syfte	Metod Urval	Resultat	Slutsats
42 2006 Nederländerna	Smits C. et al.	Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma	Att med åldersspecifik audiologisk mätprotokoll utvärdera hörselstatus hos nyfödda och unga barn med retinoblastom som behandlas med carboplatin. Vidare undersöks även fyra olika metoder för kemoterapisk behandling.	Kvantitativ studie n=25	Ingen av barnen i studien utvecklade hörselnedsättning och inte heller har någon av barnen eller föräldrar meddelat om upplevd hörselnedsättning i samband med terapin. Det var en som hade en lätt bilateral sensorineural hörselnedsättning med en kombinerad hörselnedsättning på vänster öra men det är oklart om den sensorineurala hörselnedsättningen berodde på carboplatin.	En mätprotokoll som inkluderar tympanometri, OAE och högfrekvent audiometri rekommenderas för barn som får carboplatin eller andra platinumbaserade ämnen.
59 2001 Grekland	Stavroulaki P. et al.	Evoked otoacoustic emissions — an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children	Att först och främst definiera graden av hörselnedsättning hos barn efter första behandlingssession med cisplatin samt att jämföra TEOAE och DPOAE med konventionell tonaudiometri som metoder för audiologisk uppföljning.	Kvantitativ, prospektiv studie n=12	Efter första sessionen med cisplatin har hälften av barnen (6/12) utvecklat mild till måttlig hörselnedsättning med trösklar på $\leq 50$ dBHL vid 6 - 8 kHz. I området 4 till 8 kHz förelåg statistiskt signifikanta skillnader mellan hörtrösklar innan och efter 1:a cisplatininfusionen. Med TEOAE mättes frekvensområdet 0.8 - 4 kHz. Skillnaden i genomsnittlig svarsnivå av TEOAE mellan bastestet i början och mätningen efter 1:a cisplatinbehandling var statistiskt signifikant.	DP-gram vid DPOAE rekommenderas vid uppföljning av kockleär funktion för att undvika permanent skada av cochlean. Genterapi, ämnen som motverkar kemoterapins påverkan på hörsel samt inhibering av celledöd är också några av förslag som diskuteras i artikeln.

Tabell 2. fortsättning

Referensnr Publiceringsår Land	Författare	Titel	Syfte	Metod Urval	Resultat	Slutsats
109 1995 USA	Wendel Todd N. et al.	Cisplatin in children: hearing loss correlates with iris and skin pigmentation	Undersöka om hypotesen om att barn med mörkare hud- och irispigmentering drabbas mer av hörselnedsättning orsakad av cisplatin än de med ljusare pigmentering är sann.	Kvantitativ, hypotesprövande studie n=19	Trots att alla i studien fick liknande doser av cisplatin utvecklade de med bruna och svarta regnbågshinnor samt de som alltid solade större hörselnedsättning än de med ljusare regnbågshinnor och de som aldrig solade. Skillnader mellan grupperna var inte statistiskt signifikanta.	Författare drar slutsats om att cisplatinbehandlade barn med mörkare pigmentering på regnbågshinnan generellt utvecklar högre frekvent hörselnedsättning. Dessutom menar de att behandlade barn måste följas upp för att tidigt kunna upptäcka en hörselnedsättning.
59 2012 USA	Yancey A. et al.	Risk Factors for Cisplatin-Associated Ototoxicity in Pediatric Oncology Patients	Att utvärdera incidensen och graden av hörselnedsättning hos barn som behandlats med cisplatin och att identifiera kliniska och demografiska förutsägare av cisplatinens ototoxicitet.	Kvantitativ, retrospektiv kohortstudie n=102	I studien utvecklade 42 % av barn någon grad av hörselnedsättning. Signifikant större hörselnedsättning observerades hos det manliga könet. Även hos de som fick både cisplatin och carboplatin var hörselnedsättning signifikant större jämfört med de som enbart fick cisplatin. Övriga ämnen som användes i studien hade inte någon signifikant påverkan. Lägre ålder hos de drabbade var förknippad med större ototoxicitet.	Kön och växande doser av cisplatin kan vara viktiga markörer vid ototoxicitet. Studien är ett försök i att förbättra effektivitet av cisplatin och minimera ototoxicitet.



## RESULTAT

Nedan presenteras resultat från 15 olika studier. Sex av dessa är longitudinella studier där en grupp patienter följs upp under viss tid efter behandlingen. Bland materialet finns sex stycken studier som har fler än ett syfte och vissa av dessa har syften som inte helt överensstämmer med syftet i detta arbete. Dessa studier har trots det bidragit till bidragit till att resultatet i detta arbete redovisas på ett mer fylligt och strukturerat sätt.

### **Vilka rapporterade effekter har platinumbaserad kemoterapeutisk behandling på hörseln hos barn?**

#### *Resultat vid tonaudiometri*

De olika studiernas resultat skiljer sig åt vad gäller rapporterad förekomst av hörselnedsättning orsakad av cisplatin och/eller carboplatin. Det är stora skillnader i andel av de behandlade som utvecklar viss hörselnedsättning, alltifrån 9 av 28 patienter (Berg, Spitzer, & Garvin, 1999) till så många som 21 av 24 patienter (McHaney, Thibadoux, Hayes, & Green, 1983). Smits et al. (2006) konstaterar att ingen av patienter i deras studie drabbades av hörselnedsättning till följd av behandling med carboplatin. I samma studie upptäcktes dock en dubbelsidig hörselnedsättning upp till 50 dBHL hos ett barn men det är oklart om denna hörselnedsättning beror på behandlingen.

Vidare skiljer sig även graden av observerad hörselnedsättning. Todd, Alvarado, and Brewer (1995) redovisar försämring av hörtrösklar med upp till cirka 15 dB och det mest inom normalområdet. Däremot uppvisar övriga studier lätt till grav hörselnedsättning, som exempelvis i studier av Freilich, Kraus, Budnick, Bayer, and Finlay (1996) och McHaney et al. (1983) där 7 av 11 respektive 21 av 24 utvecklade någon grad av hörselnedsättning mellan 2 till 8 kHz. Fyra patienter i Freilichs studie hade hörselnedsättning med upp till 65 dB medan i en annan studie utvecklade endast 3 av 28 stycken signifikant hörselnedsättning som påverkade deras taluppfattning medan de flesta fick utvecklade hörselnedsättning vid behandlingens slut (Kretschmar, Warren, Lavally, Dyer, & Tarbell, 1990). Majoriteten av studierna kom fram till att hörselnedsättning är störst i diskanten. Undantaget är Orgel et al. (2012) studie där endast en av 18 drabbade av 29 patienter fick förhöjda trösklar ovanför 4 kHz medan resten av drabbade uppvisade liknande grad av hörselnedsättning på 30-40 dB i frekvenser under 4 kHz.

Behandling med platinabaserade ämnen orsakar i de flesta fall dubbelsidig symmetrisk sensorineural hörselnedsättning. I artikeln av Berg et al. (1999) framgår det att en av 9 drabbade utvecklade asymmetrisk hörselnedsättning som följd av cisplatinbehandling. Hörselnedsättningen började vid 1.5 kHz på vänster och vid 4 kHz på höger öra.

Al-Khatib, Cohen, Carret, and Daniel (2010) och Bertolini et al. (2004) gjorde långsiktiga uppföljningsstudier.

Al-Khatib et al. (2010) upptäckte att 33% av de 31 undersökta barnen utvecklade en bilateral hörselnedsättning. I Bertolini et al. (2004) studie utvecklade 44% av 82 en hörselnedsättning. Patienterna i Bertolini et al. (2004) studie och 21 barn i Al-Khatib et al. (2010) studie följdes upp till 6.6 år efter behandling med cisplatin och/eller carboplatin och vid uppföljning försämrades hörseln ytterligare jämfört med vid slutet av behandlingen. I den förstnämnda studien var hörselnedsättningen upp till 50 dB stor mellan 4 till 8 kHz vid slutet av uppföljningen. Även i Freilichs et al. (1996) studie försämrades hörseln hos 5 av 11 patienter med högst 65 dB vid 2-8 kHz efter behandling med carboplatin. Detta resultat står i motsats till Smits et al. (2006) studie som också undersökte behandlingen med carboplatin och som kom fram till att ingen av barnen i deras studie drabbades av och inte heller upplevde någon hörselnedsättning under uppföljning på 1-94 månader.

Dessutom i resultatet från de studier som visade på hörselnedsättning över tid kunde ingen återhämtning av hörseln noteras (Al-Khatib et al., 2010; Berg et al., 1999; Bertolini et al., 2004; Freilich et al., 1996; McHaney et al., 1983).

### ***Resultat vid otoakustiska emissioner***

Tre studier som finns inkluderade i materialet undersökte otoakustiska emissioner med TEOAE och DPOAE. I dessa studier upptäcktes större försämring av svaren samt högre incidens av hörselnedsättning högre upp i frekvens, vanligtvis över 2 kHz (Bhagat et al., 2010; Coradini, Cigana, Selistre, Rosito, & Brunetto, 2007; Stavroulaki et al., 2001). Bhagat et al. (2010) noterade försämring av DPOAE svar med 6 dB eller mer vid två eller fler närliggande frekvenser vid minst ett öra hos fyra patienter. Sambandet mellan OAE och audiometri var enligt Coradini et al. (2007) större ju högre frekvenser man mätte med TEOAE och DPOAE och var tydlig vid mätningar mellan 2 till 8 kHz där hörselnedsättning har observerats hos 52 % av urvalet.

Stavroulaki et al. (2001) har genom TEOAE och DPOAE mätningar observerat mild till måttlig högfrekvent hörselnedsättning hos 6 av 12 barn som behandlats med låg dos av

cisplatin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ). Jämfört med testen vid början av terapin var förändringen av nivån på svaren från 0.8 till 4 kHz efter terapin statistiskt signifikant.

Endast 3 patienter i Orgels et al. (2012) studie testades med DPOAE och ingen hörselnedsättning kunde registreras hos någon av dessa.

### **På vilka sätt påverkar faktorer som dosering av ett ämne, kön och ålder graden och förekomsten av hörselnedsättning hos behandlade barn?**

#### ***Dosering***

Olika doseringsstrategier och dosmängder används i studierna och i flera av dessa undersöks deras påverkan på förekomst och grad av hörselnedsättning hos målgruppen.

En av många studier som utforskar påverkan av olika doseringar av cisplatin har kommit fram till att den minimala individuella ototoxiska dosen av cisplatin är  $302,06 \text{ mg/m}^2$  (Al-Khatib et al., 2010). Berg et al. (1999) redovisar samtidigt hörselnedsättning vid så låga individuella doser som  $60 \text{ mg/m}^2$  men intressant nog inte vid dubbelt så höga doser. I samma studie varierar däremot kumulativa ototoxiska doser från  $105 \text{ mg/m}^2$  till så höga som cirka  $525 \text{ mg/m}^2$ .

I studier av Lewis et al. (2009) och Yancey et al. (2012) fick 41,6 % respektive 42 % hörselnedsättning vid  $429,1 \pm 78 \text{ mg/m}^2$  samt vid 210 till  $480 \text{ mg/m}^2$  i kumulativa doser innan kemoterapiens slut. Båda två forskningarna kom fram till att barn med högre kumulativa doser utvecklade större hörselnedsättning. De som fick  $480 \text{ mg/m}^2$  i studien av Lewis et al. (2009) löpte mer än 12 gånger så stor risk att drabbas av hörselnedsättning jämfört med de som fick  $120 \text{ mg/m}^2$ . Till skillnad från de två ovannämnda studierna observerade McHaney et al. (1983) större prevalens och grad av hörselnedsättning samt påverkan på allt lägre frekvenser med högre kumulativa doser cisplatin tills de kom upp vid  $450 \text{ mg/m}^2$  där utvecklingen av hörselnedsättning började avstanna och stabiliseras.

I Dean et al. (2008) studie har vissa av patienter som behandlats med enbart carboplatin även fått ett överskott på  $20 \text{ mg/m}^2$  av carboplatin utöver den genomsnittliga ökade dosering på  $1566 \text{ mg/m}^2$ . Trots detta överskott av ämnet upplevde dessa patienter ingen signifikant hörselnedsättning.

Inga samband hittades mellan individuell samt ökande dos av cisplatin och hörselnedsättning vid någon frekvens i en studie (Berg et al., 1999). Coradini et al. (2007) kom däremot fram till att ökande dosering av ämnet cisplatin var kopplad till graden av hörselnedsättning även om sambandet inte var statistiskt signifikant. I en annan undersökning var den sammanlagda dosen av cisplatin inte kopplad till graden av hörselnedsättning (Freilich et al., 1996). Ökande doseringar av cisplatin och carboplatin var ingen förutsägelse för hörselnedsättning enligt Orgel et al. (2012).

### ***Kön***

I flera studier konstaterades könet ha liten eller ingen påverkan alls på graden och förekomsten av hörselnedsättning (Coradini et al., 2007; Dean et al., 2008; Orgel et al., 2012; Wendell Todd et al., 1995). Yancey et al. (2012) däremot gjorde en större studie med fler patienter och upptäckte betydligt större hörselnedsättning hos det manliga än det kvinnliga könet.

### ***Ålder***

Även ålder har visat sig vara en faktor vid utveckling av hörselnedsättning i samband med behandlingen. De flesta studier kom fram till att hörselnedsättningen förekom oftare hos yngre barn och att graden av hörselnedsättningen var i regel större hos dessa även om kopplingen mellan ålder och hörselnedsättning oftast inte visat sig vara statistiskt signifikant (Lewis et al., 2009; McHaney et al., 1983; Orgel et al., 2012; Yancey et al., 2012). Högre ålder vid cancerdiagnos verkade minska risken för utveckling av hörselnedsättning (Lewis et al., 2009), något som också påvisas i Coradini et al. (2007) till skillnad från Berg m.fl. (1999) som upptäckte att äldre barn drabbades oftare av hörselnedsättning orsakad av cisplatin än yngre barn. Något samband mellan patienternas ålder och förekomsten och graden av hörselnedsättning har Dean et al. (2008) inte kunnat bevisa och inte heller har Wendell Todd et al. (1995) funnit något samband mellan åldern vid första audiogram och hörselnedsättningens förekomst och grad.

### ***Behandling med ett eller flera ämnen***

I Yancey et al. (2012) studie var förekomsten och graden av hörselnedsättning betydligt större vid behandling med både cisplatin och carboplatin än vid behandling med enbart cisplatin till skillnad från Bertolini et al. (2004) och Dean et al. (2008) där skillnaden inte var så stor.

Förekomsten av hörselnedsättning var som lägst vid användning av carboplatin i en forskning där endast en patient utvecklade hörselnedsättning (Dean et al., 2008). I Bertolini et al. (2004) studie fann man att hörselnedsättningen hos de som behandlades med både cisplatin och carboplatin var signifikant större än hos de som enbart behandlades med carboplatin. Behandlingen med flera ämnen utöver platinumbaserade hade ingen signifikant effekt på utveckling av hörselnedsättning varken vid OAE tester (Coradini et al., 2007) eller audiometri (Yancey et al., 2012; Wendell Todd et al., 1995).

### ***Övriga faktorer***

Två patienter i Berg et al. (1999) studie hade innan kemoterapi hörselnedsättning av typ ledningshinder som ej påverkade hörselnedsättningen efter behandlingen.

I de flesta forskningar där kraniell bestrålningsterapi mot huvud och nacke var inkluderad hade denna terapi ingen eller obetydlig påverkan på den resulterande hörselnedsättningen (Al-Khatib et al., 2010; Dean et al., 2008) förutom i Freilich et al. (1996) studie där signifikant påverkan registrerats hos minst en patient.

Wendell Todd et al. (1995) hittade svaga samband mellan pigmentering av iris samt hudens känslighet mot solljus och försämring av hörseln vid 4 kHz. Barn med bruna irisar hade en genomsnittlig försämring av hörseln med 14,2 dB vid 4 kHz medan de med blåa irisar i snitt hade en sänkning på 2,9 dB på samma frekvens. De som vanligtvis har haft solbränna hade i snitt 15 dB större hörselnedsättning vid 4 kHz än barn som aldrig eller sällan haft solbränna. Vid samma studie har cancertyp inte funnits ha samband med graden av hörselnedsättning.

## **DISKUSSION**

### **Metoddiskussion**

Ett beskrivande litteraturstudie har gjorts för att undersöka vad det finns för forskning kring hörselnedsättning hos barn och ungdomar som behandlas med platinabaserad kemoterapi och att på så sätt kunna besvara mina frågeställningar.

Det finns inte mycket forskning kring ämnet men trots det hade jag ändå flera urvalskriterier. Några av inklusionskriterier var att platinabaserad kemoterapis påverkan på hörseln studerades samt att patienterna i de valda studier var mellan 0 till 18 år. Denna population av patienter verkade vara den mest studerade och det rådde ingen brist på artiklar för materialet. Av en mängd artiklar som jag valde i första hand för att de var intressanta, var jag tvungen att

välja bort några av dessa av olika anledningar som t.ex. att åldersgränsen för de valda studierna gick upp till 20 år eller att aktuell information inte matchade det jag studerade lika bra som en annan artikel. Resten av de exkluderade artiklarna var mestadels översiktsartiklar.

För material i denna litteraturstudie användes kliniska observationsstudier som var de allra vanligaste typen av studier inom ämnet.

Utifrån mina urvalskriterier blev det för få studier för att någon begränsning av publiceringsdatum skulle kunna göras så att tidpunkter för när studierna var gjorda skiljer sig åt jättemycket. De flesta artiklar var ändå publicerade under 2000-talet. Mer än hälften av studier är gjorda i USA. Det finns två stycken studier gjorda i Sverige men jag kunde ej inkludera dessa i resultatdelen då vissa av patienterna i studierna var över 18 år. Med tanke på att det finns endast ett fåtal andra studier bland databaserna så tror jag att mitt urval täckte in det mesta av forskningen inom området. Tidpunkter för när studierna gjordes tycker jag var det som mest påverkade resultatens generaliserbarhet. De äldsta artiklar i materialet skrevs under tiden ämnesområdet fortfarande var relativt outforskat vilket gjorde att man i början gjorde övergripande antaganden kring kemoterapins påverkan på barnens hörsel. Först under 90-talet och vidare börjar man förstå de faktorer som påverkar utveckling av hörselnedsättning hos målgruppen och fler uppföljningsstudier även görs för att studera långsiktiga effekter av platinabaserad kemoterapi.

En av uppsatsens styrkor är att den täcker det mesta av forskningen som finns kring ämnet idag och på så sätt kan man få en samlad bild av forskningsläget inom området. Det som är svagheten i studien är att olika typer av studier ingår i urvalet och alla dessa använder olika metoder för att utforska olika typer av behandlingar och deras påverkan på hörsel. De redovisar olika resultat och det blir svårt att få en sammanställning av det författarna kommit fram till.

## **Resultatdiskussion**

### ***Sammanfattning av resultat***

Resultaten i denna uppsats visar att graden och förekomsten av hörselnedsättning orsakad av cisplatin och/eller carboplatin som redovisas i de olika studierna skiljer sig mycket åt. Skillnader i grad och förekomst av hörselnedsättning beror främst på de tre viktigaste faktorer som är dosering av ett ämne, behandling med ett jämfört med flera platinabaserade ämnen samt ålder vid behandling. Av dessa verkar de olika kumulativa samt individuella doseringar

som används i studierna bidra mest till variation i resultat. När det gäller behandling med ett eller flera ämnen bevisar några studier att kombination av både cisplatin och carboplatin orsakar större hörselnedsättning än behandling med enbart en av dessa (Bertolini et al., 2004; Dean et al., 2008; Yancey et al., 2012). Vidare var lägre ålder vid behandling i flera av studier kopplad till större grad och förekomst av hörselnedsättning hos målgruppen. Kön som faktor hade däremot liten eller ingen påverkan alls förutom en större studie av Yancey et al. (2012) som rapporterar att patienter av det manliga könet utvecklade betydligt större hörselnedsättning.

### ***Rapporterade effekter***

Forskningen inom ämnet visar på stora skillnader i rapporterad förekomst och grad av hörselnedsättning hos målgruppen.

För jämförelse vad gäller förekomsten av hörselnedsättning så framgår det i McHaneys et al. (1983) studie att 21 av 24 (88%) barn fick hörselnedsättning i samband med behandling med cisplatin medan motsvarande siffra i Bergs et al. (1996) studie var 9 av 28 barn (cirka 32%). Incidenssiffror skiljer sig mycket även då behandling med både cisplatin och carboplatin undersöks där den största incidensen av hörselnedsättning ligger på 70% av 27 patienter (Dean et al., 2008) medan den lägsta ligger på 43% (18) av 42 patienter i Bertolinis et al. (2004) forskning. Även Yancey och kollegorna (2012) undersöker behandling med både cisplatin och carboplatin men presenterar inte någon incidenssiffra. Som det ser ut så rapporterar de flesta studier att runt hälften av patienterna (50% ±10%) utvecklar hörselnedsättning antingen till följd av behandling med enbart cisplatin eller med både cisplatin och carboplatin.

Däremot har väldigt låg förekomst av hörselnedsättning noterats vid behandling med enbart carboplatin då som högst endast en patient utvecklade hörselnedsättning. Smits et al. (2006) och Bertolini et al. (2004) har dessutom inte kunnat konstatera någon hörselnedsättning hos barn och ungdomar till följd av behandling med carboplatin.

Även grad av rapporterad hörselnedsättning skiljer sig ganska mycket i de olika studier. Wendel Todd et al. (1995) har i sin studie noterat mest tröskelförändringar inom normalområdet medan studier som undersökt behandling med både cisplatin och carboplatin upptäckte mycket större ototoxicitet som ledde till grava hörselnedsättningar över 70 dB SPL i diskanten i enstaka patientfall till följd av behandlingar. Runt hälften av undersökta studier använder Brock-skalan (tabell 3) framtagen av Brock, Bellman, Yeomans, Pinkerton, and

Pritchard (1991) för att klassificera på skalan från 0-4 graden av hörselnedsättning orsakad av cisplatin. Grad 0 klassas som ingen hörselnedsättning och ju lägre frekvenser som drabbas ju högre upp man kommer på skalan.

*Tabell 3. Brock skalan för bedömning av cisplatinens ototoxicitet (Brock et al., 1991)*

Bilateral Hearing Loss	Grade
< 40dB at all frequencies	0
≥ 40 dB at 8kHz only	1
≥ 40 dB at 4kHz and above	2
≥40 dB at 2kHz and above	3
≥40 dB at 1kHz and above	4

Brock-skalan används i studier där man jämför påverkan av både cisplatin och carboplatin med behandling med enbart ett av ämnen. Bertolini et al. (2004) och Dean et al. (2008) har båda kommit fram till att andelen drabbade patienter i regel sjunker med högre grad på skalan men också att större andel av patienter drabbas av högre grad av hörselnedsättning vid behandling med både cisplatin och carboplatin jämfört med enbart någon av dessa. I Yanceys et al. (2012) studie utvecklade de flesta drabbade grad 1 eller 2 oavsett om de behandlades med ett eller båda ämnen.

Lewis et al. (2009) som studerade cisplatin använde i deras studie två skalor där den ena var Brock-skalan och den andra var så kallad Functional hearing loss scale. Vid jämförelse visade sig den senare ha högre sensitivitet då gränsen för hörselnedsättning vid varje grad låg på 20 dB istället för 40 dB som på Brock-skalan.

I de allra flesta studier som redovisas drabbas i regel höga frekvenser först och därmed lägre frekvenser i takt med ökad ototoxicitet. Dessa resultat stämmer överens med teorin som beskrivs av Einar-Jon et al. (2011) som bland annat menar att cisplatin orsakar vanligtvis sensorisk, högfrekvent hörselnedsättning i början av behandlingen. Både behandling med carboplatin samt behandling med både cisplatin och carboplatin i studierna har också visat samma resultat.

Einar-Jon et al. (2011) hävdar i deras studie att även långt efter genomförd behandling med cisplatin kan hörselnedsättningen fortsätta att förvärras och allt lägre frekvenser därmed påverkas. I de flesta uppföljningsstudier i materialet observerades försämring av hörseln långt efter genomgången kemoterapi med cisplatin men också efter behandling med både cisplatin och carboplatin (Al-Khatib et al., 2010; Bertolini et al., 2004; Dean et al., 2008; Freilich et al.,



1996). En möjlig förklaring till varför hörselnedsättningen fortsätter att förvärras långt efter behandlingen ges av van As, van den Berg, and van Dalen (2012). De menar att grundämnet platina fortfarande kan återfinnas i kroppens blodplasma även upp till 20 år efter genomförd behandling vilket kan orsaka försämring av hörseln över lång tid.

I en av studier som undersöker hur DPOAE och TEOAE svaren påverkas i samband med utveckling av hörselnedsättning upptäcktes intressant nog försämring av svaren innan förändringar på tonaudiogrammet. Enligt författarna visar det på att OAE mätningar kan vara ett bra sätt att upptäcka ototoxicitet innan hörselnedsättningen börjar framträda på audiogrammet Stavroulaki et al. (2001). Detta är något positivt eftersom tidiga tecken på hörselnedsättning kan upptäckas och det blir möjligt för de ansvariga för behandlingen att agera utifrån det genom att till exempel minska doseringen ifall det blir nödvändigt.

### ***Viktigaste faktorer***

Utifrån resultaten från de undersökta studier så visar sig dosering av ett ämne, ålder vid behandlingen och behandling med ett eller flera platinabaserade ämnen vara de viktigaste faktorer som påverkar graden och förekomsten av hörselnedsättning hos barn och ungdomar.

Det som kanske mest skiljer studierna åt är de olika doseringar som används vid behandlingar, beroende på patienternas ålder, vilka cancertyper som behandlas och concertumörers utveckling bland annat. Väldigt olika mängder kumulativa och individuella ototoxiska doser registreras i de studier som undersöker dosering som faktor.

Individuella doser cisplatin från så lågt som 60 till så högt som 302,06 mg/m<sup>2</sup> i Al-Khatib et al. (2010) respektive Berg et al. (1999) studie samt kumulativa doser cisplatin från 100 och upp till 525 mg/m<sup>2</sup> (Berg et al., 1999) orsakade ototoxicitet. Det som är intressant är att Berg et al. (1999) i deras studie menar att mängden av kumulativ dosering av cisplatin inte var relaterat till hörsselförsämringen som observerats hos barn i studien. Till skillnad från de har Lewis et al. (2009) och Yancey et al. (2012) i deras studier upptäckt att barnen utvecklade större hörselnedsättning med högre kumulativa doser cisplatin. Deras resultat stöds av Li, Womer, and Silber (2004) som studerade ett mycket större urval patienter i åldrar upp till 20 år uppdelade i två grupper och som fann liknande resultat.

Brock et al. (2012) menar att höga doser av carboplatin kan också vara ototoxiska, särskilt när ämnet ges i samband med patientegen benmärgstransplantation eller osmotisk öppning av blod-hjärn-barriären. Studier av Freilich et al. (1996) och Orgel et al. (2012) bevisar detta då

de kom fram till att de flesta patienter i deras studier fick hörselnedsättning till följd av Head Start och liknande behandlingsprotokoller med cisplatinbehandling följt av hög kumulativ dosering med carboplatin. I den andra studien noterades försämring av hörseln mer än två år efter början av behandlingen.

Några av studier undersökte behandling med både cisplatin och carboplatin och jämförde med behandling med enbart ett av ämnen. I Yancey et al. (2012) studie var graden och förekomsten av hörselnedsättning betydligt större vid behandling med både cisplatin och carboplatin än vid behandling med enbart cisplatin till skillnad från Bertolini et al. (2004) och Dean et al. (2008) där skillnaden inte var så stor. Alla dessa studier är emellertid retrospektiva studier och trots att det inte finns några prospektiva studier som undersöker behandling med ett eller flera ämnen som faktor tillmäter jag ändå studier av Yancey et al. (2012) och Bertolini et al. (2004) störst vetenskapligt betydelse då de har ett större patienturval. Endast studien av Yancey hade patienturvalet uppdelat i två grupper där den ena var en kontrollgrupp. Fler prospektiva kohortstudier med kontrollgrupper behövs däremot för att kunna säkerställa resultaten från studierna.

Många studier undersökte ålder som faktorn och i flera av dessa observerades större hörselnedsättning hos yngre barn (Coradini et al., 2007; Lewis et al., 2009; McHaney et al., 1983; Orgel et al., 2012; Yancey et al., 2012). Två andra studier av Li et al. (2004) samt (Kushner, Budnick, Kramer, Modak, & Cheung, 2006) undersökte förutom barn och ungdomar även patienter över 18 år och även de fann att lägre ålder var kopplat till större grad av hörselnedsättning. Barn under 5 års ålder fick större hns än resten av drabbade medan tonåringar och vuxna var minst drabbade. Kushner et al. (2006) fick samma resultat även efter upprepade mätningar. Endast i artikeln av Berg et al. (1999) i materialet framgår det att äldre barn utvecklade större hörselnedsättning.

## **KONKLUSION**

Resultaten visar att behandling med platinabaserad kemoterapi kan orsaka hörselnedsättning hos barn och ungdomar med olika cancertyper som genomgår behandlingen. Grad och förekomst av hörselnedsättning hos de flesta i målgruppen påverkades betydligt mer vid behandling av både cisplatin och carboplatin jämfört med behandling med endast ett av dessa ämnen där cisplatin var den mest ototoxiska ämnet. Dosering av ett ämne framstår som den mest betydande faktorn vid utveckling av hörselnedsättning. De flesta studier har kommit fram till att yngre barn utvecklade större risk att drabbas av hörselnedsättning orsakad av

platinabaserade ämnen. Endast i studien av Yancey et al. (2012) utvecklade det manliga könet betydligt större hörselnedsättning än det kvinnliga medan i övriga studier förekom det inga signifikanta skillnader i grad och förekomst av hörselnedsättning mellan könen.

### **RELEVANS FÖR AUDIONOMER**

Inom audionomyrket träffar vi patienter i alla åldrar med olika hörsel och olika problematik. Det är kanske inte så ofta man brukar träffa barn och ungdomar med hörselnedsättning orsakad av kemoterapisk behandling men när man träffar dessa är det viktigt att ha i åtanke att det handlar om unga patienter som genomgår eller har genomgått en tuff cellgiftsbehandling. Hörseln hos dessa patienter är särskilt känslig för påverkan från behandlingsämnen och forskningen har visat att även långt efter utförd kemoterapi kan hörseln fortsätta att försämrans. Hörselnedsättning hos barn och ungdomar kan ha stor påverkan på deras livskvalité då deras socioemotionella utveckling och skolutveckling samt inlärningsförmåga påverkas negativt. Inte minst därför har man som audionom skyldighet att regelbundet följa upp dessa barn och ungdomar för att kunna spåra upp de som riskerar hörselnedsättning till följd av behandlingen.

## REFERENSER

- Al-Khatib, T., Cohen, N., Carret, A.-S., & Daniel, S. (2010). Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *74*(8), 913-919. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.05.011
- Bellman, S. C. (1996). Monitoring chemotherapy-induced hearing loss in children (Vol. 32, pp. 1185-1188). ENGLAND: Elsevier Ltd.
- Berg, A. L., Spitzer, J. B., & Garvin, J. H. (1999). Ototoxic Impact of Cisplatin in Pediatric Oncology Patients. *The Laryngoscope*, *109*(11), 1806-1814. doi: 10.1097/00005537-199911000-00016
- Bertolini, P., Lassalle, M., Mercier, G., Raquin, M. A., Izzi, G., Corradini, N., & Hartmann, O. (2004). Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol*, *26*(10), 649-655. doi: 10.1097/01.mph.0000141348.62532.73
- Bhagat, S. P., Bass, J. K., White, S. T., Qaddoumi, I., Wilson, M. W., Wu, J., & Rodriguez-Galindo, C. (2010). Monitoring carboplatin ototoxicity with distortion-product otoacoustic emissions in children with retinoblastoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *74*(10), 1156-1163. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.07.004
- Brock, P. R., Bellman, S. C., Yeomans, E. C., Pinkerton, C. R., & Pritchard, J. (1991). Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Medical and pediatric oncology*, *19*(4), 295-300. doi: 10.1002/mpo.2950190415
- Brock, P. R., Knight, K. R., Freyer, D. R., Campbell, K. C., Steyger, P. S., Blakley, B. W., . . . Neuwelt, E. A. (2012). Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Scale. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(19), 2408-2417. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1110
- Coradini, P. P., Cigana, L., Selistre, S. G. A., Rosito, L. S., & Brunetto, A. L. (2007). Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, *29*(6), 355-360. doi: 10.1097/MPH.0b013e318059c220
- Dean, J. B., Hayashi, S. S., Albert, C. M., King, A. A., Karzon, R., & Hayashi, R. J. (2008). Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens. *J Pediatr Hematol Oncol*, *30*(2), 130-134. doi: 10.1097/MPH.0b013e31815d1d83
- Ding, D., Allman, B. L., & Salvi, R. (2012). Review: ototoxic characteristics of platinum antitumor drugs. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*, *295*(11), 1851-1867. doi: 10.1002/ar.22577
- Einar-Jon, E., Trausti, O., Asgeir, H., Christian, M., Thomas, W., Mans, M., . . . Hannes, P. (2011). Hearing impairment after platinum-based chemotherapy in childhood. *Pediatr Blood Cancer*, *56*(4), 631-637. doi: 10.1002/pbc.22876
- Freilich, R. J., Kraus, D. H., Budnick, A. S., Bayer, L. A., & Finlay, J. L. (1996). Hearing loss in children with brain tumors treated with cisplatin and carboplatin-based high-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue. *Medical and pediatric oncology*, *26*(2), 95-100. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199602)26:2<95::AID-MPO5>3.0.CO;2-P

- Kelland, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*, 7(8), 573-584.
- Kretschmar, C. S., Warren, M. P., Lavalley, B. L., Dyer, S., & Tarbell, N. J. (1990). Ototoxicity of preradiation cisplatin for children with central nervous system tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 8(7), 1191-1198.
- Kushner, B. H., Budnick, A., Kramer, K., Modak, S., & Cheung, N. K. V. (2006). Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer*, 107(2), 417-422. doi: 10.1002/cncr.22004
- Lewis, M. J., DuBois, S. G., Fligor, B., Li, X., Goorin, A., & Grier, H. E. (2009). Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*, 52(3), 387-391. doi: 10.1002/pbc.21875
- Li, Y., Womer, R. B., & Silber, J. H. (2004). Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 40(16), 2445-2451. doi: 10.1016/j.ejca.2003.08.009
- McHaney, V. A., Thibadoux, G., Hayes, F. A., & Green, A. A. (1983). Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *The Journal of pediatrics*, 102(2), 314-317. doi: 10.1016/S0022-3476(83)80551-4
- Orgel, E., Jain, S., Ji, L., Pollick, L., Si, S., Finlay, J., & Freyer, D. R. (2012). Hearing loss among survivors of childhood brain tumors treated with an irradiation-sparing approach. *Pediatr Blood Cancer*, 58(6), 953-958. doi: 10.1002/pbc.23275
- Peleva, E., Emami, N., Alzahrani, M., Bezdjian, A., Gurberg, J., Carret, A. S., & Daniel, S. J. (2014). Incidence of platinum-induced ototoxicity in pediatric patients in Quebec. *Pediatr Blood Cancer*. doi: 10.1002/pbc.25123
- Raymond, E., Faivre, S., Chaney, S., Woynarowski, J., & Cvitkovic, E. (2002). Cellular and molecular pharmacology of oxaliplatin. *Molecular cancer therapeutics*, 1(3), 227-235.
- Rybak, L. P., & Whitworth, C. A. (2005). Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discovery Today*, 10(19), 1313-1321. doi: 10.1016/S1359-6446(05)03552-X
- Smits, C., Swen, S. J., Theo Goverts, S., Moll, A. C., Imhof, S. M., & Schouten-van Meeteren, A. Y. N. (2006). Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 42(4), 492-500. doi: 10.1016/j.ejca.2005.11.004
- Stavroulaki, P., Apostolopoulos, N., Segas, J., Tsakanikos, M., & Adamopoulos, G. (2001). Evoked otoacoustic emissions — an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 59(1), 47-57. doi: 10.1016/S0165-5876(01)00455-4
- Todd, N. W., Alvarado, C. S., & Brewer, D. B. (1995). Cisplatin in children: hearing loss correlates with iris and skin pigmentation. *The Journal of laryngology and otology*, 109(10), 926-929. doi: 10.1017/S002221510013169X

- van As, J. W., van den Berg, H., & van Dalen, E. C. (2012). Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, CD009219. doi: 10.1002/14651858.CD009219.pub2
- Wheate, N. J., Walker, S., Craig, G. E., & Oun, R. (2010). The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *DALTON TRANSACTIONS*, 39(35), 8113-8127. doi: 10.1039/c0dt00292e
- Yancey, A., Harris, M. S., Egbelakin, A., Gilbert, J., Pisoni, D. B., & Renbarger, J. (2012). Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*, 59(1), 144-148. doi: 10.1002/pbc.24138