

# *Protection against and recovery from cisplatin-induced hearing loss*

Proefschrift C.H.M. Stengs ISBN90-393-1944-8

## **Samenvatting**

De ototoxische bijwerking van cisplatinum is een serieus probleem vooral bij de huidige intensieve behandelingsschema's. De aetiologie van de ototoxiciteit van cisplatinum is nog steeds onbekend, een effectieve profylaxe ontbreekt daarom nog steeds. In het verleden is al veel onderzoek verricht om het ototoxisch effect van cisplatinum te verminderen. Dit proefschrift bevat vier studies met als doel het ototoxisch effect van cisplatinum nader te bestuderen zowel bij de cavia als de mens. Het onderzoek was voornamelijk gericht op het natuurlijk verloop van het door cisplatinum geïnduceerde gehoorverlies, het spontane herstel en de mogelijke preventie.

## **Hoofdstuk 1**

### ***Algemene introductie***

In dit hoofdstuk wordt een kort overzicht gegeven van de klinische toepassingen van cisplatinum en de bijwerkingen, in het bijzonder de ototoxiciteit.

De experimentele methoden voor het bestuderen van ototoxiciteit worden beschreven. Dit betreft in de eerste plaats de elektrofysiologische technieken bij proefdieren, zoals de cavia, die in dit proefschrift zijn toegepast.

Verder worden de morfologische methoden voor de bestudering van ototoxiciteit nader belicht.

Een kort overzicht wordt gegeven van de audiometrische technieken die bij de mens kunnen worden toegepast voor de bestudering van ototoxisch gehoorverlies.

Tenslotte worden de recente ontwikkelingen met betrekking tot de bescherming tegen het ototoxisch effect van cisplatinum nader belicht. Dit betreft met name de beschermende werking van melanocortinen zoals ACTH,  $\alpha$ -MSH en ORG2766.

## **Hoofdstuk 2**

### ***Cisplatinum-ototoxiciteit. Een elektrofysiologische dosis-effect studie bij albino cavia's***

In dit hoofdstuk wordt een dosis-effect studie van cisplatinum beschreven. Het effect van cisplatinum op de Cochleaire Microfonie (CM), Sommatie Potentiaal (SP) en de Samengestelde Actie Potentiaal (CAP) in verschillende groepen cavia's behandeld met verschillende cisplatinum doseringen (0,7, 1,0, 1,25, 1,5 en 2,0 rug/kg/dag (intraperitoneaal geïnjecteerd).

gedurende acht achtereenvolgende dagen) werd gemeten. De cavia's, die behandeld waren met een dosis van 1,5 en 2,0 rug/kg/dag toonden een duidelijk frequentie-afhankelijk verlies voor alle cochleaire potentialen. De dieren, die behandeld waren met de lagere doseringen (0,7, 1,0 en 1,25 rug/kg/dag) toonden weinig verschil ten opzichte van de controle dieren, behalve

bij de hogere frequenties (12 en 16 kHz). Er trad derhalve een duidelijke en scherpe overgang op van nagenoeg geen ototoxisch effect naar een duidelijk ototoxisch effect mssen een dosis van 1,25 en 1,5 rug/kg/dag. Dit impliceert dat studies met betrekking tot de bescherming tegen en herstel van cisplatinum geïnduceerd gehoorverlies het best verricht kunnen worden met een dosis van 1,5 rug/kg/dag (gedurende 8 dagen).

In het algemeen waren de ototoxische effecten groter voor de CAP dan voor de CM. Dit houdt in dat een neurale component een additionele rol speelt bij cisplatinum ototoxiciteit, naast de reeds bekende buitenste haarcel aantasting.

## Hoofdstuk 3

### ***Cisplatinum-geïnduceerde ototoxiciteit. Elektrofysiologisch bewijs van spontaan herstel in albino cavia's***

In dit hoofdstuk wordt een elektrofysiologische studie beschreven waarin op verschillende tijdsintervallen na cisplatinum toediening het functioneren van het gehoor werd bepaald. Achtenveertig albino cavia's werden behandeld met de minimum toxische dosis van 1,5 rug/kg/dag (Hoofdstuk 2). De cochleaire potentialen werden gemeten 1 dag, 1 week, 2, 4, 8 en 16 weken na de cisplatinum behandeling. De metingen verricht 1 dag na de cisplatinum behandeling lieten een duidelijk ototoxisch effect van cisplatinum op de drie cochleaire potentialen zien. Een opmerkelijke herstel van CAP, CM en SP werd evenwel geconstateerd tot en met acht weken na de cisplatinum behandeling. Deze resultaten tonen een spontaan herstel van de cochleaire potentialen na een aanvankelijk ernstige cisplatinum beschadiging. De verbetering van de haarcel-gerelateerde potentialen geeft aan dat het herstel plaatsvindt op haarcelniveau. De vraag blijft of dit herstel het gevolg is van een tijdelijke beschadiging van de haarcellen of van een generatie van nieuwe haarcellen. Deze vraag kan niet beantwoord worden door dit experiment maar mogelijk wel door aanvullend morfologisch onderzoek.

## Hoofdstuk 4

### ***Beschermende effecten van een neurotrofisch ACTH(4,9) analogon op de ototoxiciteit van cisplatinum in relatie tot de cisplatinum dosering. Een elektrofysiologische studie in albino cavia's***

In dit hoofdstuk presenteren we een studie betreffende het beschermend effect van het ACTH 4-9s analogon ORG2766. In een recent onderzoek van Hamers et al. (1994) werd gevonden dat ORG2766 partieel beschermt tegen het ototoxisch effect van cisplatinum. De cisplatinum dosis in dit onderzoek was relatief hoog (2.0 rug/kg/dag; 8 dagen). In Hoofdstuk 2 vonden wij een scherpe overgang van nagenoeg geen ototoxisch effect naar een zeer duidelijk ototoxisch effect tussen 1,25 en 1,5 rug/kg/dag (gedurende 8 dagen). Daarom hebben wij een elektrofysiologische studie uitgevoerd waarbij groepen albino cavia's werden behandeld met de kritische dosis van 1,5 rug/kg/dag (Hoofdstuk 2) en met een dosis van 1.0 rug/kg/dag; bij beide doseringen met of zonder gelijktijdige toediening van ORG2766 (75 µg/kg/dag; 9 dagen). In de 1,0 rug/kg/dag behandelde groep was geen significant effect van ORG2766 aantoonbaar. Dit was mogelijk het gevolg van het geringe en zeer geringe ototoxisch effect van cisplatinum bij deze dosis (Hoofdstuk 2). In de 1,5 rug/kg/dag groep was een statistisch significant effect van ORG2766 aanwezig. De CAP potentialen van drie cavia's van deze groep kwamen ongeveer overeen met de potentialen van de controle dieren behalve bij de hogere frequenties (12 en 16 kHz). De andere drie cavia's van deze groep hadden CAP potentialen,

die overeen kwamen met de potentialen van de groep die alleen met cisplatinum behandeld was. De tweedeling in de resultaten geeft aan dat ORG2766 een partieel beschermend effect tegen de cisplatinum ototoxiciteit bezit, maar dat dit effect mede afhankelijk is van een tot op heden onbekende additionele factor.

## Hoofdstuk 5

### ***Het verloop van cisplatinum-géïnduceerd gehoorverlies bij de mens, gemeten met conventionele en hoogfrequente audiometrie***

In dit hoofdstuk wordt een klinische studie beschreven, waarin 24 patiënten, behandeld met verschillende cisplatinum doseringen in mens aangetoond zou kunnen worden. Herstel na een cisplatinum behandeling is tot nu toe incidenteel in de literatuur beschreven.

Bij 19 van de 24 patiënten werd een perceptief gehoorverlies gevonden bij alle frequenties > 2 kHz, 12 weken na de cisplatinum behandeling. Dit verlies was het grootst bij 8, 10 en 12,5 kHz. De conclusie is dan ook dat de hoogfrequente audiometrie een belangrijk hulpmiddel kan zijn bij de follow-up van cisplatinum ototoxiciteit, maar tevens dat de hoogfrequente audiometrie geen extra voordelen biedt ten opzichte van de conventionele audiometrie indien deze wordt uitgevoerd tot en met een frequentie van 10 kHz.

Het gehoorverlies trad op na de eerste of tweede cisplatinum kuur. Het gehoorverlies bij patiënten behandeld voor een hoofd/hals carcinoom bleek significant groter dan bij de patiënten met een testis of ovarium carcinoom. De dosis cisplatinum per kuur was hierbij de belangrijkste factor. Vooral als toediening over een aantal opeenvolgende dagen werd verdeeld verminderde het ototoxische effect aanmerkelijk.

Een reeds aanwezig gehoorverlies vermindert het ototoxische effect van cisplatinum. Tussen leeftijd, kleur van de ogen en het gehoorverlies kon geen relatie worden aangetoond.

Herstel van het gehoorverlies na het staken van de cisplatinum behandeling kon niet worden aangetoond. Integendeel, bij patiënten behandeld met een dosis van 100 µg/in<sup>2</sup> (hoofd/hals tumoren en testis tumoren) werd een lichte progressie van het gehoorverlies gevonden.