

Prospectieve studie naar de prevalentie van en risicofactoren voor gehoorschade bij kinderen tijdens hun behandeling voor kanker.

Gepubliceerd: 20-08-2020 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Primaire doel:-Het vaststellen van de prevalentie van gehoorverlies, dat ontstaat tijdens kinderkankerbehandeling, in een nationaal prospectief cohort van 600 kinderen met een solide tumor of tumor van het centrale zenuwstelsel.Secundaire doelen:-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Binnenoor- en VIIIe hersenzenuwaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54993

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

de SOUND studie

Aandoening

- Binnenoor- en VIIIe hersenzenuwaandoeningen

Synoniemen aandoening

aandoeningen aan het gehoor- en evenwichtsorgaan, ototoxiciteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum

Overige ondersteuning: Funding van stichting Kinderen Kanker Vrij (KiKa) om onderzoek te

kunnen doen binnen het Prinses Máxima Centrum.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: audiologie, kinderkanker, ototoxiciteit, platinol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de prevalentie van gehoorverlies in een prospectief cohort van 600 patiënten met solide tumoren of tumoren van het centraal zenuwstelsel aan het einde van hun behandeling.

Gehoorverlies wordt gedefinieerd als

Zuivere toon audiometrie: sensorineuraal gehoorverlies > 40 dB bij ≥ 4 kHz.

(overeenkomend met Munster grade $\geq 2B$)

Hersenstamaudiometrie en visuele bekrachtiging audiometrie: sensorineuraal gehoorverlies loss >40 dB bij ≥ 4 kHz.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten: tinnitus, vertigo.

Variabelen: comedicaatie, cisplatin/ carboplatin spiegels en dosis, leeftijd,

geslacht, bestraling van het hersen-/kno gebied, hersenchirurgie, keel-neus-oor chirurgie.

Nier-en leverfuncties worden gedurende de kankerbehandeling bepaald, dit is standaard zorg, deze standaard bepaalde serumwaarden worden binnen dit onderzoek geregistreerd omdat cisplatin en comedicaatie renaal en/of via de

lever geklaard worden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks worden in Nederland circa 600 kinderen gediagnosticeerd met kanker. Door verbeterde stratificatie en behandeling overleeft ongeveer 75-80% van deze kinderen. Een van de directe en late effecten van de behandeling van kinderkanker is ototoxiciteit (gehoorverlies, vertigo en tinnitus). Platinum bevattende chemotherapie, neurologische chirurgie, keel-neus-oor chirurgie en/of bestraling van het hoofd-/kno gebied zijn bekende risicofactoren voor het ontstaan van ototoxiciteit. Uit recent gepubliceerd onderzoek blijkt dat 17% van de kankerpatiënten en overlevenden last heeft van oorsuizen en dat tot 80% van de met cisplatin behandelde patiënten last heeft van irreversibel gehoorverlies. Echter nationale cohort studies ontbreken en het is op dit moment onduidelijk wat de echte prevalentie van ototoxiciteit is, wat de rol van comedicaatie is en in welke mate ototoxiciteit voorkomt bij kinderen die niet behandeld worden met cisplatin maar wel dergelijke comedicaatie voorgeschreven krijgen. Antibiotica en diuretica worden binnen oncologische behandelprotocollen frequent voorgeschreven. Het vaststellen van de prevalentie, en het vinden van risicofactoren voor ototoxiciteit, zal inzicht geven in welke kinderen gescreend dienen te worden in de toekomst, en welke maatregelen genomen kunnen worden om deze ernstige toxiciteit te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

-Het vaststellen van de prevalentie van gehoorverlies, dat ontstaat tijdens kinderkankerbehandeling, in een nationaal prospectief cohort van 600 kinderen met een solide tumor of tumor van het centrale zenuwstelsel.

Secundaire doelen:

-Het bestuderen van de mogelijkheid om standaard audiologisch onderzoeken (voor gehoorverlies, tinnitus en vertigo) bij alle kinderen met een hersentumor of solide tumor, die behandeld worden met platinol, hersen-/kno bestraling en/of hersen/kno chirurgie, af te nemen zowel voor als na kankerbehandeling (stratum 1).

-Inzicht verkrijgen in de relatieve bijdrage van kankerbehandeling componenten, klinische karakteristieken en supportieve care behandeling bij het ontstaan van gehoorverlies bij kinderen met een hersentumor of solide tumor behandeld met platinol, hersen-/kno-bestraling en/of hersen-/kno chirurgie, door middel van het uitvoeren van gestandaardiseerde audiologische onderzoeken voor en na

kankerbehandeling (stratum 1).

-Inzicht verkrijgen in de relatieve bijdrage van supportive care co-medicatie (aminoglycosides, lisdiuretica, vancomycine) bij het ontstaan van gehoorverlies bij kinderen met een hersentumor of solide tumor die geen behandeling met platinol, hersen-/kno bestraling en/of hersen-/kno chirurgie krijgen, door middel van het uitvoeren van gestandaardiseerde audiologische onderzoeken voor en na kankerbehandeling (stratum 2).

-Bepalen wat de invloed is van platinol dosering, platinol spiegels, bestralingsdosis en dosering van comedicaatie op het ontstaan van ototoxiciteit tijdens kankerbehandeling (stratum 1).

- Inzicht verkrijgen in de frequentie en karakteristieken van patiënten met afwijkingen bij audiologisch onderzoek (gehoorverlies, tinnitus en vertigo) die zijn ontstaan tijdens hersentumor-/ solide tumorbehandeling (stratum 1 en 2).

-Het creëren van een database (register) met uitkomsten van audiologische evaluaties en potentiële determinanten voor ototoxiciteit tijdens kankerbehandeling (stratum 1 en 2). Deze database kan gebruikt worden voor toekomstig onderzoek.

Onderzoeksopzet

Alle nieuw gediagnosticeerde kinderen met een solide tumor of tumor van het centraal zenuwstelsel zullen worden geïdentificeerd door een research verpleegkundige/ arts-onderzoeker. Alle patiënten wordt een standaard audiologische onderzoek aangeboden zoals gedefinieerd in het protocol (stratum 1 en 2)

Screening voor tinnitus en vertigo:

Screening voor tinnitus en vertigo zal als standaard onderdeel van de audiologische evaluatie plaatsvinden, zowel voor als na de behandeling van kinderkanker middels ja/nee vragen tijdens het gehooronderzoek. Dit staat beschreven in het studieprotocol op pagina 25-26.

Bepalen van platijnspiegels:

Voor inclusie van cisplatin en carboplatin spiegels van patiënten geïnccludeerd in stratum 1, zal samengewerkt worden met onderzoekers van de PINOCCHIO studie (coördinerend onderzoekers: Prof dr. C.M. Zwaan, Prof. dr. A.D.R. Huitema, en dr. A. Lalmohamed; registratienummer NL63037.078.18; gesubsidieerd door het Prinses Máxima Centrum). Deze studie is gestart in februari 2019 met als doel de farmacokinetiek van 9 soorten chemotherapie in kaart te brengen waaronder carboplatin en cisplatin. Van deelnemende patiënten worden reeds bloed monsters afgenomen na de chemotherapie en geanalyseerd in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam in het kader van de PINOCCHIO studie. Dit is terug te vinden in het studieprotocol op pagina 26.

Statistiek:

Basiskarakteristieken tussen patiënten met en zonder ototoxiciteit zullen

geëvalueerd worden met de chi-kwadraat test (voor categoriale variabelen), student t-test (voor normale distributie en continue variabelen) of Mann-Whitney test (voor ongepaarde variabelen). Middels een logistiek regressie model zal onderzocht worden wat de geschatte bijdrage is van bestudeerde risicofactoren. Om het effect van prognostische factoren op het ontstaan van ototoxiciteit te kunnen kwantificeren zullen odds ratios bepaald worden met een 95% betrouwbaarheidsinterval. Dit is terug te vinden in het studieprotocol op pagina 29.

Sampling design process:

In 2 jaar tijd zullen 600 patiënten geïncludeerd worden, 400 patiënten in stratum 1 en 200 patiënten in stratum 2.

Van de 400 patiënten in stratum 1 verwachten we dat 10% niet mee kan doen en 15% uitvalt (drop-out) tijdens de studie. Er zullen in stratum 1 dus 306 patiënten beschikbaar zijn voor eindanalyses. Patiënten in stratum 1 krijgen audiologische onderzoeken in het kader van standaard zorg, ouders en/ of patiënten hebben een Biobank PIF getekend (=informed consent formulier) waarmee zij toestemming geven behandeldata te verzamelen.

In stratum 2 verwachten we dat 10% geen deel wil of kan nemen aan de studie en 15% uitvalt tijdens de studie, er zijn in dat geval 153 patiënten beschikbaar voor eindanalyse. Omdat audiologische onderzoeken geen onderdeel zijn van standaard zorg zal een tussentijdse analyse plaatsvinden na inclusie van de eerste 100 patiënten. Indien $< 5\%$ van deze patiënten gehoorverlies heeft ($\geq$ Muenster 2b) zullen de overige 100 patiënten niet geïncludeerd worden in stratum 2. Er blijven in dat geval 77 patiënten over voor eindanalyses in stratum 2. Ouders en/ of patiënten zullen een studiespecifieke PIF ontvangen en zullen informed consent worden gevraagd voor deelname aan de studie.

In 2 jaar tijd zullen ten minsten 383 (306 van stratum 1 en 77 van stratum 2) patiënten beschikbaar zijn voor eindanalyse, indien het percentage patiënten met gehoorverlies in stratum 2 bij tussentijdse analyse $\geq 5\%$, zal het aantal patiënten voor eindanalyse 459 bedragen (306 van stratum 1 en 153 van stratum 2). Dit is terug te vinden op pagina's 19 en 20 van het studieprotocol.

Poweranalyse:

We verwachten 35% gehoorverlies in de totale groep patiënten (stratum 1 en 2), een univariate en multivariate regressie analyse zal uitgevoerd worden en inzicht geven welke variabelen bijdragen aan gehoorverlies. Een poweranalyse gebaseerd op een 95% betrouwbaarheidsinterval geeft weer dat 367 patiënten nodig zijn voor deze analyses. Wij verwachten met ten minste 383 patiënten beschikbaar voor eindanalyse voldoende power te hebben om univariate en multivariate regressie analyses uit te kunnen voeren. Dit is terug te vinden op pagina 21 van het studieprotocol.

Inschatting van belasting en risico

Kinderen ontvangen hun standaard behandeling conform nationaal vigerende behandelprotocollen. Er is een minimale belasting voor patiënten in stratum 2 aangezien patiënten 2x een gehooronderzoek moeten ondergaan. Dit neemt voor ouders en patiënt twee keer circa 1 uur aan tijd in beslag. Het audiologisch onderzoek kent geen bijwerkingen of risico's.

Bij kinderen in stratum 1 worden geen extra gehooronderzoeken verricht.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria om te participeren in stratum 1 van het onderzoek:

1. De patiënt is gediagnosticeerd met een tumor van het centraal zenuwstelsel of solide tumor en start met behandeling in Prinses Máxima Centrum en
2. Er staat een behandeling gepland met cisplatin en/of carboplatin en/of oxaliplatin en/of bestraling van de hersenen/KNO gebied en/of keel-neus-oor chirurgie en/of hersenchirurgie en patiënt krijgt gehooronderzoek in het kader van standaard zorg.
3. Het betreft kinderen in de leeftijd van 0 tot 19 jaar oud op moment van diagnose.
4. Biobank/ "over de drempel" PIF met informed consent formulier is getekend voor de verzameling van data in het kader van standaard zorg.

Inclusiecriteria om te participeren in stratum 2 van het onderzoek:

1. De patiënt is gediagnosticeerd met een tumor van het centraal zenuwstelsel of solide tumor en start met behandeling in het Prinses Máxima Centrum en
2. Er staat een behandeling gepland zonder cisplatin en/ of carboplatin en/of oxaliplatin en/of bestraling van de hersenen/ kno gebied en/of keel-neus-oor chirurgie en/of hersenchirurgie of er staat een behandeling gepland met bestraling van de hersenen/kno gebied en/ of hersenen/kno chirurgie zonder gehooronderzoek in het kader van standaard zorg.
3. Het betreft kinderen in de leeftijd van 0 tot 19 jaar oud op moment van diagnose en
4. Er is schriftelijk toestemming verkregen voor participatie aan het onderzoek middels een studie-specifiek informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. patiënt in kritieke toestand, opgenomen op de Intensive Care afdeling
2. Aanwezigheid van een solide tumor/ CNS tumor waarvoor geen behandeling middels chemotherapie, die behandeld wordt middels chirurgie of bestraling op andere gebieden dan het hersen/kno gebied of waar een "watch and waith" beleid wordt gevoerd.
3. Patiënten met terugkeer/ terugval van tumor ten tijden van identificatie.
4. infauste prognose ten tijden van diagnose/ enkel palliatieve behandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 08-01-2021

Aantal proefpersonen: 600

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL71985.041.20