

**Bruk av Natriumthiosulfat
forebyggende mot
cisplatin-indusert ototoksisitet
- hos barn med solide svulster i CNS**

Implementering i norsk praksis

Mathias Buaas Austli

Klinisk farmasøyt

26.Mars 2026

ID2020_084

Natriumtiosulfat (Pedmarqsi)

Forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos pasienter 1 måned til < 18 år med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster.

| Til beslutning



Metodevurdering

Oppdrag gitt
26.10.2020

Type
Hurtig metodevurdering og tilhørende prisnotat

Utsteder
Direktoratet for medisinske produkter og Sykehusinnkjøp HF

Påbegynt
03.03.2025

Ferdigstilt
12.09.2025



Beslutning

Beslutning tatt

20.10.2025

Ansvarlig

Beslutningsforum for nye metoder

Beslutningsforum for nye metoder (20.10.2025)

1. Natriumtiosulfat (Pedmarqsi) innføres ikke til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos pasienter 1 måned til < 18 år med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.



3

Beslutning

Beslutning tatt

09.02.2026

Ansvarlig

Beslutningsforum for nye metoder



Beslutningsforum for nye metoder (09.02.2026)

1. Natriumtiosulfat (Pedmarqsi) innføres til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos pasienter 1 måned til < 18 år med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.04.2026, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Hensikt

I forkant av «potensiell implementering» av NTS i Norge

Hva er NTS, og hvordan virker det?

Hva er de Kliniske dataene for bruk av NTS?

Hva er indikasjon for NTS?

Hvordan brukes NTS?

Skal vi bruke NTS hos barn i Norge?

Ototoksisitet av cisplatin

Opptil 50-60% av barn som får cisplatin utvikler hørselstap eller tinnitus

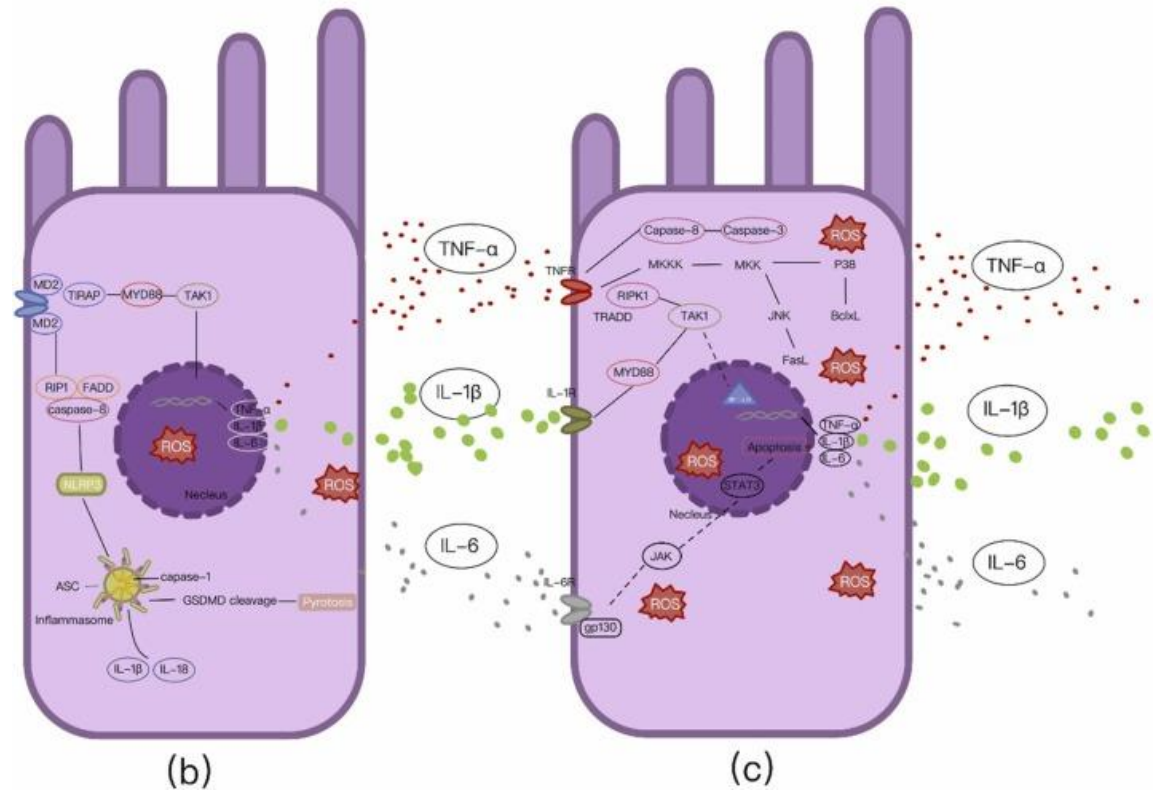
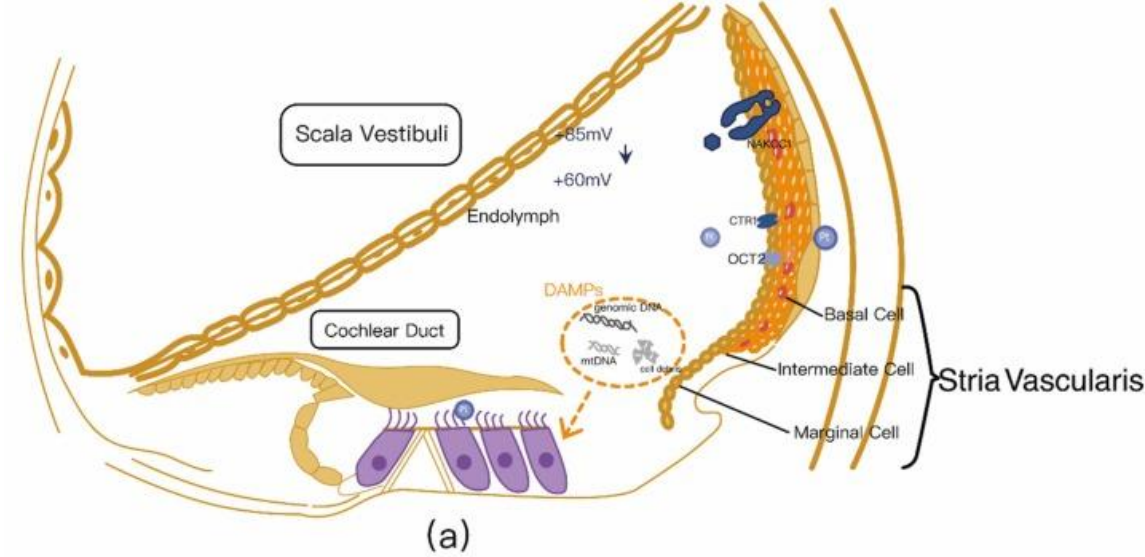
Risikofaktorer

Barn < 5 år

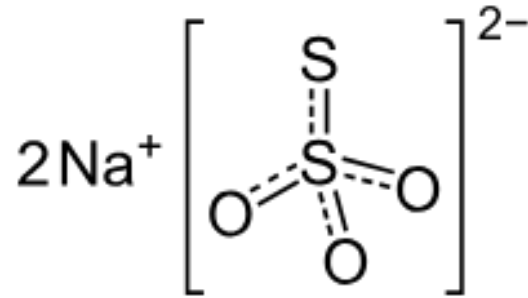
Kumulative Cisplatin doser > 200-400mg/m²

Otoprotektive preparater

- Hindrer at platinum kommer inn i endolympfe
- Hindrer ROS å gjøre skade



Natrium thiosulfat (NTS)



Brukes i tekstil og matproduksjon

Medisinsk bruk

Antidot

Kalsiumbinder

**Cyanid -
behandlingsanbefaling ved
forgiftning**

Natriumtiosulfat

Preparater: Tiosulfat NAF «Apotek» inj. (natriumtiosulfat 150 mg/ml).

Bruksområde: Ved alvorlige [cyanidforgiftninger](#) dersom hydroksokobalamin ikke er tilgjengelig (hydroksokobalamin virker raskere), eller ved mindre alvorlige eksponeringer. Man kan også vurdere å gi natriumtiosulfat etter første dose hydroksokobalamin for å få forlenget behandlingseffekt.

Bruk av Natriuthiosulfat ved OUS

Prosedyre

Administrering av tiosulfat, observasjoner og blodprøver

1. Hensikt og omfang

- Tiosulfat NAF (natriumtiosulfat) administreres for å forhindre hørselstap ved Cisplatinbehandling, først og fremst til bruk ved non-metastatisk hepatoblastom. Behandling indikasjon bestemmer av overlege ved BKB
- Sikrer at tiosulfat administreres riktig

3. Fremgangsmåte



Utføres av	Fremgangsmåte
Overlege	<ul style="list-style-type: none">• Bestemmer hvilke pasienter som skal ha tiosulfat, gir beskjed til lege som tar imot pasienten om å forordne tiosulfat i MetaVision.
Lege	<ul style="list-style-type: none">• Forordner i MetaVison Tiosulfat 15 g/m² - gis 6 timer ETTER avsluttet Cisplantin infusjon, gis uforynnet over 30 minutter• Ordinerer blodprøve takning og observasjoner i MetaVison under plan og mål ev. henviser til denne prosedyren<ul style="list-style-type: none">◦ BT, puls og s-Na på S/B skal tas i forkant av tiosulfat infusjonen◦ BT, puls og s-Na på S/B skal tas 1 time etter endt tiosulfat infusjon◦ BT, puls og s-Na på S/B skal tas 6 time etter endt tiosulfat infusjon
Sykepleier	<ul style="list-style-type: none">• Stopper posthydreringen under administrering av tiosulfat• Måler BT, puls og tar blodprøve s-Na på S/B sprøyte rett i forkant av infusjon av tiosulfat (blodprøven tas som fingerstikk hos pasienter under 1 år). Sjekker at verdier som tas legger seg inn i MetaVision• Administrerer Tiosulfat uforynnet over 30 minutter 6 timer ETTER avsluttet Cisplantin• Re starter posthydreringen etter endt infusjon av tiosulfat• Måler BT, puls og tar blodprøve s-Na på S/B sprøyte 1 time etter endt infusjon av tiosulfat (blodprøven tas som fingerstikk hos pasienter under 1 år). Sjekker at verdier som tas legger seg inn i MetaVison• Måler BT, puls og tar blodprøve s-Na på S/B sprøyte 6 timer etter endt infusjon av tiosulfat (blodprøven tas som fingerstikk hos pasienter under 1 år). Sjekker at verdier som tas legger seg inn i MetaVision

SIOPEL-6

Clinical Trial > N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):2376-2385. doi: 10.1056/NEJMoa1801109.

Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss

Penelope R Brock¹, Rudolf Maibach¹, Margaret Childs¹, Kaukab Rajput¹, Derek Roebuck¹, Michael J Sullivan¹, Véronique Laithier¹, Milind Ronghe¹, Patrizia Dall'Igna¹, Eiso Hiyama¹, Bénédicte Brichard¹, Jane Skeen¹, M Elena Mateos¹, Michael Capra¹, Arun A Rangaswami¹, Marc Ansari¹, Catherine Rechnitzer¹, Gareth J Veal¹, Anna Covezzoli¹, Laurence Brugières¹, Giorgio Perilongo¹, Piotr Czauderna¹, Bruce Morland¹, Edward A Neuwelt¹

Affiliations + expand

PMID: 29924955 PMCID: PMC6117111 DOI: 10.1056/NEJMoa1801109

SIOPEL-6

Standard Risk Hepatoblastom

Behandlet med 6 kurer

Cisplatin 80 mg/m², 6 timers infusjonstid

N = 109

57 barn i NTS gruppen, 52 barn i gruppen uten NTS

NTS protokoll

20 g/m² gitt som intravenøs infusjon over 15 minutter

6 timer etter avsluttet cisplatin infusjon

Hørselstap var tilstede hos 33% i NTS gruppen

Hørselstap var tilstede hos 63% i IKKE-NTS gruppen

Signifikant forskjell

Sykdoms progressjon eller tilbakefall iløpet av 3 år observasjon

NTS Gruppe: 11/57

IKKE-NTS gruppe: 10/52

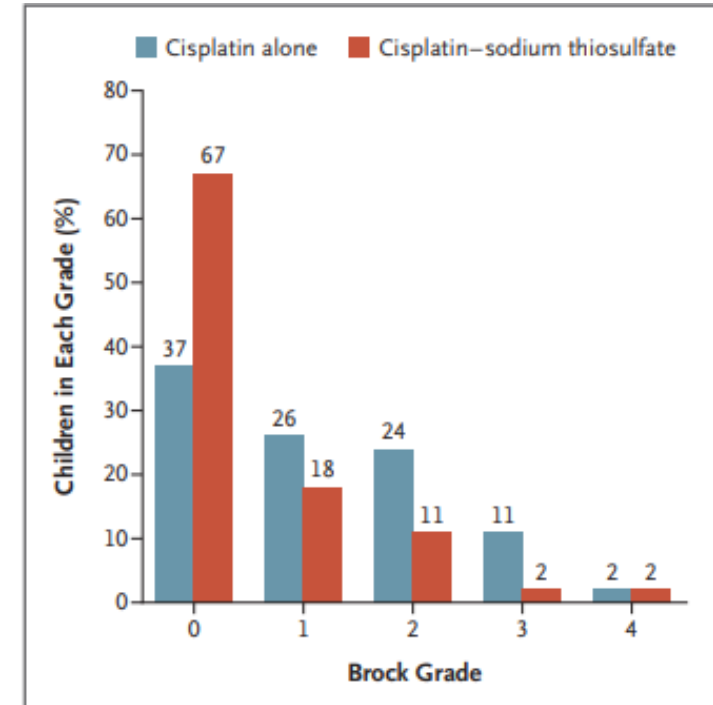


Figure 1. Hearing Level among 101 Children Who Could Be Evaluated.

A Brock grade of 0 indicates hearing at less than 40 dB at all frequencies and does not necessarily equate to completely normal hearing. Grades 1, 2, 3, and 4 indicate hearing levels at 40 dB or higher at 8 kHz, 4 kHz, 2 kHz, and 1 kHz and above, respectively.¹⁰ The grade was determined according to the hearing level in the child's better ear. The numbers of children with each Brock grade are provided in Table S2 in the Supplementary Appendix.

ACCL0431

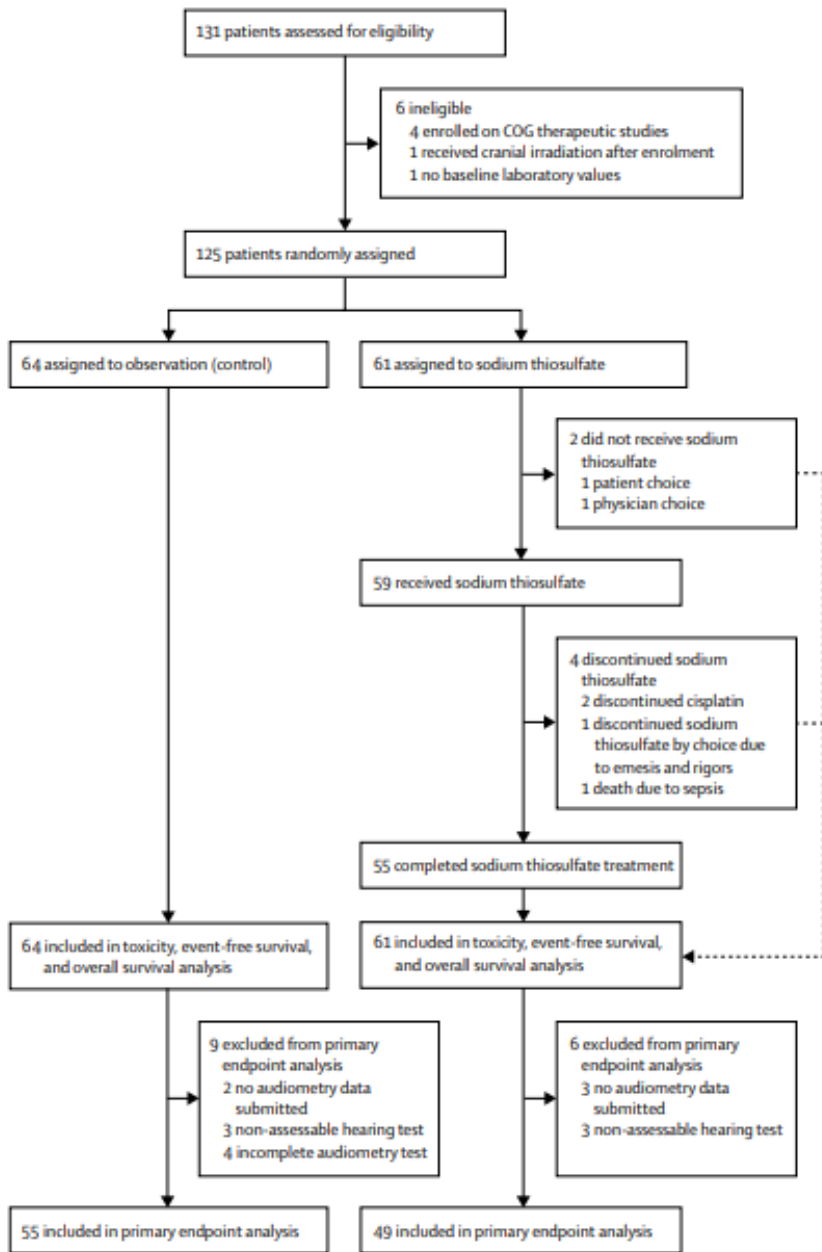
Clinical Trial > [Lancet Oncol.](#) 2017 Jan;18(1):63-74. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30625-8.

Epub 2016 Dec 1.

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

David R Freyer ¹, Lu Chen ², Mark D Krailo ³, Kristin Knight ⁴, Doojduen Villaluna ², Bonnie Bliss ², Brad H Pollock ⁵, Jagadeesh Ramdas ⁶, Beverly Lange ⁷, David Van Hoff ⁸, Michele L VanSoelen ⁸, John Wiernikowski ⁹, Edward A Neuwelt ⁴, Lillian Sung ¹⁰

ACCL0431



Resultat
 Hørselstap NTS: 28,6%
 Hørselstap Ikke-NTS: 56,4%
 Signifikant forskjell

	Control (n=64)	Sodium thiosulfate (n=61)
Age (years)		
<5	22 (34%)	22 (36%)
5-9	13 (20%)	7 (11%)
10-14	14 (22%)	16 (26%)
15-18	15 (23%)	16 (26%)
Sex		
Male	41 (64%)	35 (57%)
Female	23 (36%)	26 (43%)
Race		
White	39 (61%)	42 (69%)
Black	10 (16%)	5 (8%)
Asian	2 (3%)	1 (2%)
Hawaiian/Pacific Islander	1 (2%)	1 (2%)
American Indian/Aleutian/Eskimo	0	1 (2%)
Other	8 (13%)	11 (18%)
Unknown	4 (6%)	0
Ethnicity		
Non-Hispanic	46 (72%)	41 (67%)
Hispanic	15 (23%)	18 (30%)
Unknown	3 (5%)	2 (3%)
Diagnosis		
Germ cell tumour	16 (25%)	16 (26%)
Metastoblastoma	5 (8%)	7 (11%)
Medulloblastoma or CNS PNET	14 (22%)	12 (20%)
Neuroblastoma	12 (19%)	14 (23%)
Osteosarcoma	15 (23%)	14 (23%)
Other	2 (3%)	3 (5%)
Extent of disease*		
Localised	38 (59%)	39 (64%)
Disseminated	26 (41%)	21 (34%)
Unknown	0	1 (2%)

Data are n (%). PNET=primitive neuroectodermal tumour. *Determined post hoc (ie, retrospectively during the preliminary data analysis after completion of accrual).

Table 1: Baseline characteristics

NTS protokoll

16 g/m² gitt som intravenøs infusjon over 15 minutter
 6 timer etter avsluttet cisplatin infusjon

Figure 1: Trial profile
 COG=Children's Oncology Group.

Sekundær endepunkt: OS og EFS

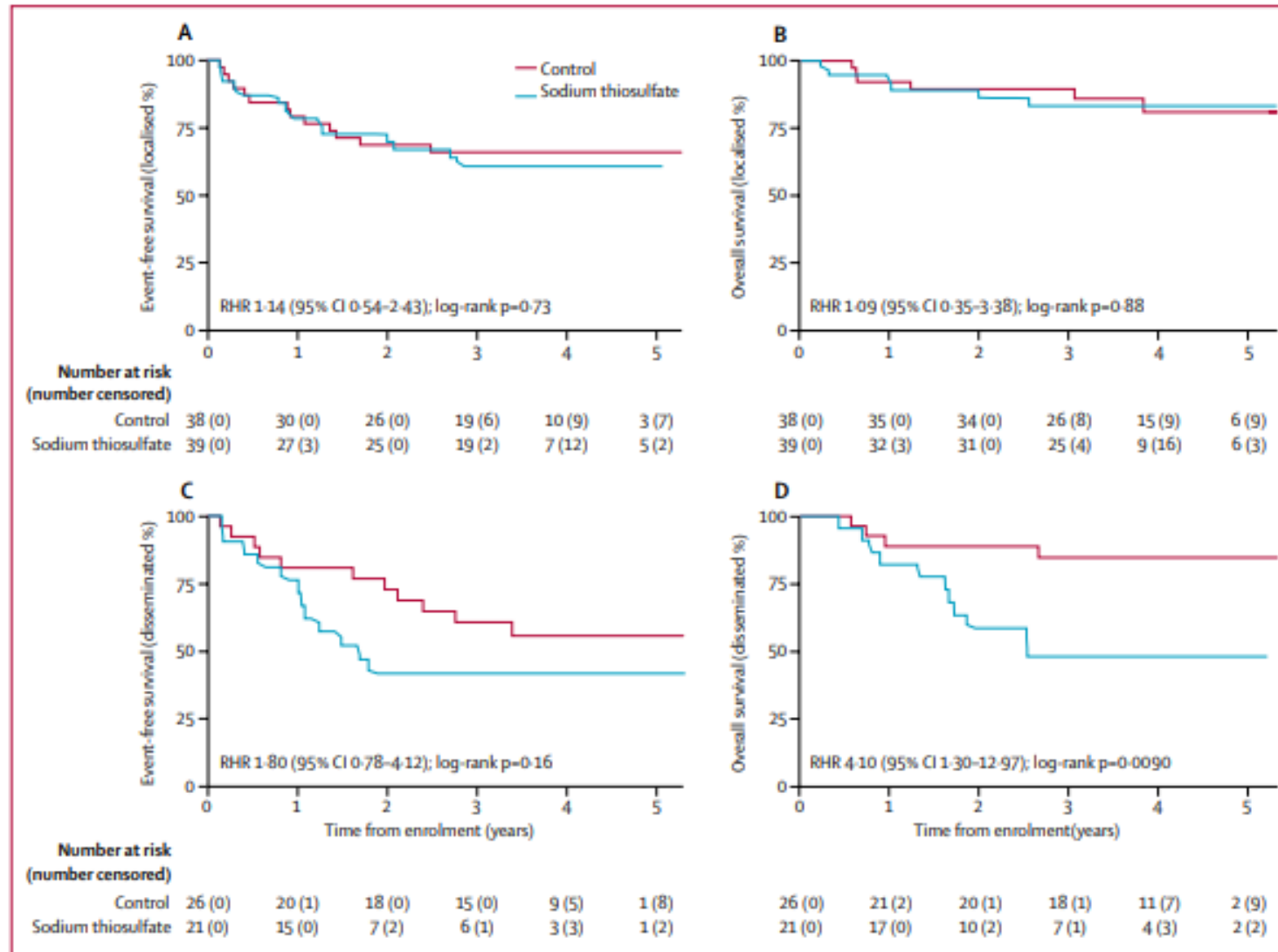


Figure 3: Event-free and overall survival by extent of disease*


(A, B) Participants with localised disease (n=77). (C, D) Participants with disseminated disease (n=47). RHR=relative hazard ratio. *Extent of disease unknown for one participant.


ACNS0331

Recruiting 

A Study of Treatment for Medulloblastoma Using Sodium Thiosulfate to Reduce Hearing Loss

ClinicalTrials.gov ID  NCT05382338

Sponsor  Children's Oncology Group

Information provided by  Children's Oncology Group (Responsible Party)

Last Update Posted  2026-02-24

Use of Sodium thiosulfate with Cisplatin in Medulloblastoma patients: A Single Institute Study in an LMIC

Authors: • Naureen Mushtaq • Farrah Bashir✉ • Anjaleen Agrawalla • Ahsan Ahmad • Soha Zahid
• Nadia Ayoub • Anam Fatima • Eric Bouffet

Indikasjoner for NTS ved solide svulster

**Til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med
lokaliserte, ikke-metastatiske solide svulster**

Godkjent europeisk preparatomtale Pedmarqsi

Indikasjoner for NTS ved solide svulster i Sverige

Sterk indikasjon for NTS

Ikke metastasert
Hepatoblastom

Relativ indikasjon

Neuroblastom
Osteosarkom
Germinal-celle tumor
Medulloblastom

Metastaserende solide svulster

IKKE indikasjon for NTS

For Hepatoblastom har man sett god otoprotektiv effekt uten påvirkning på antitumor effekt

For andre solide svulster har man sett god otoprotektiv effekt, men ikke spesifikt undersøkt påvirkning på antitumor effekt



Kontraindikasjoner mot NTS

Absolutte kontraindikasjoner

Tidligere anafylaktisk reaksjon på NTS

Barn < 1 måned (På grunn av umoden natrium-homeostase)

Relative kontraindikasjoner

S-natrium > 145 mmol/l ved start av NTS infusjon

Timing



Virkestoff	Grunndose	Adm.måte	Oppløsningsvæske	Adm.tid	Beh.dager
Δ Lomustine (CCNU)	75 mg/m ²	po	Kapsler à 10, 40 og 100 mg		dag 1
Δ Vinkristin	1,5 mg/m ² (maks 2 mg)	iv infusjon	50 ml NaCl 9 mg/ml	30 min	dag 1
Mannitol (gis rett før cisplatin)	7500 mg/m ²	iv infusjon	Dosen tilsvarer 50 ml/m ² av mannitol 150 mg/ml	iv bolus	dag 1
Δ Cisplatin	70 mg/m ²	iv infusjon	100 ml NaCl 9 mg/ml	6 timer	dag 1

NTS må infunderes

Tidligst 6 timer etter endt cisplatin infusjon

Senest 8 timer etter endt cisplatin infusjon

NTS infusjon må være avsluttet senest 6 timer før cisplatin infusjon

Medulloblastoma

Protocol adaptation example (including anti-emetics)

CCLG/SIOPE guidelines for low/standard-risk medulloblastoma:¹

Chemotherapy: Regimen A

- Cisplatin 70 mg/m² (6-hour infusion)
 - Vincristine 1.5 mg/m² (max dose 2 mg)
 - Lomustine (CCNU) 75 mg/m² PO
- Day 1**

With appropriate anti-emetics; hyperhydration, with addition of calcium, magnesium and potassium, and use of mannitol to enhance urine output

URL: <https://siope.eu/media/documents/escp-medulloblastoma.pdf>



GOSH adapted the protocol and to accommodate STS on Day 1²

Chemotherapy: GOSH-adapted Regimen A

- | | |
|--|----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin 70 mg/m² (6-hour infusion) • STS (15-minute infusion, given 6 hours after the end of the cisplatin infusion) | Day 1 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vincristine 1.5 mg/m² (max dose 2 mg) • Lomustine (CCNU) 75 mg/m² PO | Day 2
(24 h post STS) |

EXPERT
OPINION

As per the expert's opinion for precaution using STS with alkylating agents, lomustine was moved to Day 2. In addition, the expert had an unrelated concern that vincristine in combination with cisplatin increases the risk of ototoxicity, and therefore vincristine was also moved to Day 2.

Anti-emetics before/after cisplatin start:

- T = -3h: Ondansetron IV; metoclopramide IV stat
- T = 0 at cisplatin start: aprepitant PO; cyclizine IV
- T = +4h: Ondansetron IV; metoclopramide IV stat
- T = +8h: Cyclizine IV stat

Anti-emetics 1 hour before STS:

- Ondansetron IV; metoclopramide IV stat;
- **Additional anti-emetics for STS:** chlorpheniramine IV stat

CCLG, The Children & Young People's Cancer Association; GOSH, Great Ormond Street Hospital; IV, intravenous; PO, orally; stat, in one dose; SIOPE, The European Society for Paediatric Oncology; STS, sodium thiosulfate.

1. CCLG/SIOPE Clinical Practice Recommendations: Medulloblastoma. Available online: <https://siope.eu/media/documents/escp-medulloblastoma.pdf> [accessed July 2025].

2. GOSH Guidelines for the use of Sodium Thiosulfate (STS) in patients with Standard Risk Medulloblastoma > 3 years old. April 2025. Kindly shared by Dr Samia Lamrin.



Behandlingsprotokoll med NTS

Timer etter avsluttet cisplatin infusjon	Gjøremål
5 timer 30 minutter	Gi forsterket antiemetisk profylakse Hvis tidligere allergisk reaksjon på NTS, gi premedikasjon med antihistamin
6 timer	Kontroll av BT og puls Stopp hydrering og skyll SVK løp med NaCl 0,9% Administrer NTS som intravenøs infusjon over 15 minutter Anafylaksiberedskap tilgjengelig
6 timer 15 minutter	Avslutt NTS infusjon og skyll SVK løp med NaCl 0,9% Start posthydrering etter endt NTS Kontroll av BT og puls Lab kontroll av elektrolytter (Natrium, Kalium, Fosfat, Kalsium, Magnesium) og kreatinin
6 timer 30 minutter	Kontroll av BT og puls
7 timer	Kontroll av BT og puls Lab kontroll av elektrolytter (Natrium, Kalium, Fosfat, Kalsium, Magnesium) og kreatinin
12 timer	Kontroll av BT og puls Lab kontroll av elektrolytter (Natrium, Kalium, Fosfat, Kalsium, Magnesium) og kreatinin
24 timer	Kontroll av BT og puls Lab kontroll av elektrolytter (Natrium, Kalium, Fosfat, Kalsium, Magnesium) og kreatinin

Dosering av NTS

Kroppsvekt	Dose	Volum av <u>Pedmarqsi</u>
>10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 – 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Table 1. Recommended Dose for PEDMARK

Actual Body Weight	PEDMARK Dose
Less than 5 kg	10 g/m ²
5 to 10 kg	15 g/m ²
Greater than 10 kg	20 g/m ²

OBS! NTS pentahydrat vs NTS anhydrat
Dosene er likt for de som er brukt i SIOPEL 6

Bivirkninger av Natriumthiosulfat

Allergiske
reaksjoner

Kvalme og
oppkast

Hypernatremi

Allergiske reaksjoner

>10% av pasienter får hypersensitivitetsreaksjoner

Utslett, Takykardi, frostrier og dyspne

Anbefalt med anafylaksiberedskap

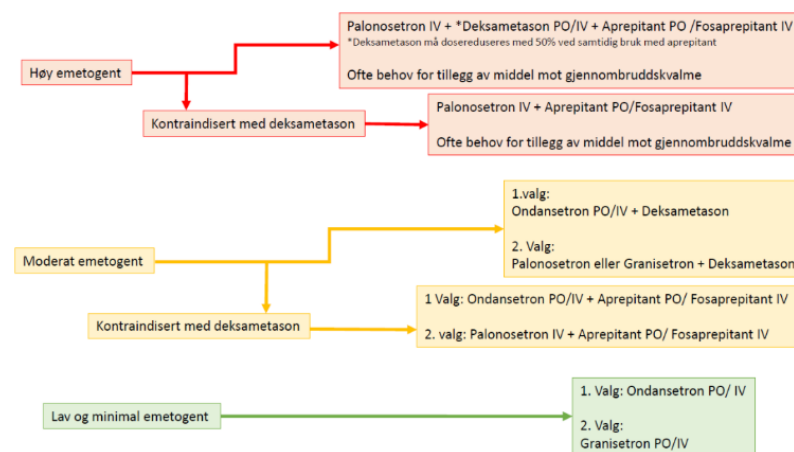
IKKE rutinemessig anbefalt premedikasjon

Kvalme og oppkast

NTS gir betydelig tilleggsrisiko for kvalme/oppkast
Anbefales ekstra antiemetika 30 minutter før NTS start

Typiske er oppkast under infusjon

Tabell 2.



Hypernatremi

Natriumthiosulfat NAF 150 mg/ml inneholder **1,28 mmol/ml Na⁺**

Eksempel

Vekt 15 kg

Overflate ca 0,6 m²

Dose NTS 7,5g

50 ml NTS infunderes over 15 minutter

Dosen tilsvarer 64 mmol Na⁺

17 mmol/kg/time

Til sammenligning

Ved alvorlig symptomatisk hyponatremi hos barn:

0,5 mmol/ml, 3-5 ml/kg over 30-60 minutter

For samme pasient:

5 mmol/kg/time



Akuttveileder i pediatri

Relative kontraindikasjoner

S-natrium > 145 mmol/l ved start av NTS infusjon

Videre implementering i Norge

Bruk av NTS

Indikasjoner for bruk

Retningslinje for bruk



Kilder

- Wang, X. *et al.* Cisplatin-induced ototoxicity: From signaling network to therapeutic targets. *Biomed. Pharmacother.* **157**, 114045 (2023).
- 2. Nissen, T. N. *et al.* Epidemiological Study of Malignant Paediatric Liver Tumours in Denmark 1985–2020. *Cancers* **15**, 3355 (2023).
- 3. Waissbluth, S., Chuang, A., Valle, Á. D. & Cordova, M. Long term platinum-induced ototoxicity in pediatric patients. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **107**, 75–79 (2018).
- 4. DeBacker, J. R. *et al.* Ototoxicity prognostic models in adult and pediatric cancer patients: a rapid review. *J. Cancer Surviv.* **17**, 82–100 (2023).
- 5. Romano, A. *et al.* Early and Long-Term Ototoxicity Noted in Children Due to Platinum Compounds: Prevalence and Risk Factors. *Biomedicines* **11**, 261 (2023).
- 6. Brock, P. R. *et al.* Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N. Engl. J. Med.* **378**, 2376–2385 (2018).
- 7. Freyer, D. R. *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).
- 8. Orgel, E. *et al.* 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* **70**, e30550 (2023).
- 9. Brock, P. *et al.* Sodium thiosulfate as cisplatin otoprotectant in children: The challenge of when to use it. *Pediatr. Blood Cancer* **70**, e30248 (2023).
- 10. Freyer, D. R. *et al.* Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline. *Lancet Child Adolesc. Heal.* **4**, 141–150 (2020).
- 11. EMA. Pedmarqsi: EPAR - medicine overview (EMA/201917/2023). (2023).
- 12. FDA. Pedmark prescribing information. (2022).