



Nimorazol

Behandling med hypoxisk strålesensitizer Nimorazol til patienter med hoved-halskræft

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

31. oktober 2019 (DAHANCA)

Administrativ godkendelse

11. november 2019 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2020.

INDEKSERING

DAHANCA Hoved halskræft, strålebehandling, hypoxi.

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	4
4. Referencer	7
5. Metode	8
6. Monitoreringsplan.....	9
7. Bilag	10

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. Den hypoxiske strålesensitizer Nimorazol bør anvendes konkomitant med kurativt intenderet ekstern strålebehandling/kemostrålebehandling af planocellulært carcinom i sinonasal regionen, cavum oris, pharynx og larynx (excl stadium I glottisk tumor) (A).
2. Nimorazol skal gives 90 minutter (+/- 30 min) før hver strålebehandlingsfraktion. Dosis er ca. 1,2g/m² kropsoverflade. I forbindelse med en evt. anden daglig fraktion gives en reduceret dosis på 1 g uafhængigt af kropsoverflade (A).
3. Kvalme som er den væsentligste bivirkning til nimorazol bør behandles maksimalt antiemetisk forud for evt. seponering (D).
4. Genprofilering (herunder hypoxisk status), kan være en relevant del af udredningen på den diagnostiske biopsi (B).

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Det konkrete formål er at modvirke hypoxisk stråleresistens ved at optimere og individualisere strålebehandlingen af hovedhals-kræft hos den enkelte patient i højest mulige grad.

Patientgruppe

Denne retningslinje er målrettet patienter med makroskopisk planocellulært cacinom i sinonasal regionen, cavum oris, pharynx eller larynx (excl stadium I glottisk tumor), hvor der i henhold til DAHANCA er indikation for konkomitant nimorazol i forbindelse med planlagt kurativ intenderet ekstern strålebehandling/kemostrålebehandling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Primære målgruppe er læger og sygeplejersker, som er involverede i strålebehandlingen af hovedhals-kræft.

3. Grundlag

- 1. Den hypoxiske strålesensitizer Nimorazol bør anvendes konkomitant med kurativt intenderet ekstern strålebehandling/kemostrålebehandling af planocellulært carcinom i sinonasal regionen, cavum oris, pharynx og larynx (excl stadium I glottisk tumor) (A).**
- 2. Nimorazol skal gives 90 minutter (+/- 30 min) før hver strålebehandlingsfraktion. Dosis er ca. 1,2g/m² kropsoverflade. I forbindelse med en evt. anden daglig fraktion gives en reduceret dosis på 1 g uafhængigt af kropsoverflade (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Baggrunden for DAHANCA's anbefaling 1 er det kliniske randomiserede prospektive fase III DAHANCA 5 studie, som inkluderede 422 patienter og viste en signifikant forbedret lokoregional kontrol efter 5 år (49% vs 33%, P 0,002), hvis konventionel strålebehandling af hovedhals-kræft blev suppleret med konkomitant nimorazol. Også sygdomsspecifik overlevelse blev signifikant forbedret (OR 1,92 (1,30-2,84)), hvorimod man kun fandt en insignifikant trend mod bedret overall survival (1)[1b].

Efterfølgende metaanalyser har underbygget relevansen af at supplere strålebehandling med hypoxisk modifikation både hvad angår lokoregional kontrol, sygdomsspecifik overlevelse og overall survival (2,3)[1a]. Se desuden bilag 1 for dosis og administrativ i øvrigt.

Rationale

Efter indførelsen af nimorazol som del af standard strålebehandlingen ved de fleste typer af hovedhals-kræft er behandlingen tillige modificeret og optimeret med accelereret fraktionering og konkomitant kemoterapi, hvilket sideløbende med udviklingen af IMRT har forbedret behandlingsresponsen yderligere (4-6). Effekten af disse forskellige strålebiologiske modifikationer er stort set uafhængige, og en multivariat analyse af de patientkohorter som indgår er beskrevet i (6) påviste at nimorazol har en individuel effekt, uafhængig af accelereret fraktionering og kemo-stråleterapi, med en hazard ratio for loco-regional tumor kontrol på 0.64 (0.52-0.80) (7).

3. Kvalme som er den væsentligste bivirkning til nimorazol bør behandles maksimalt antiemetisk forud for evt. seponering (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på god klinisk praksis og konsensus i arbejdsgruppen/DAHANCA, da der ikke er fundet nogen studier der har undersøgt kvalmestillende behandling forud for seponering af nimorazol

Pharmakokinetik, compliance, bivirkninger, og tolerance er grundigt gennemgået og beskrevet i et ph.d studie (8). Konklusivt beskriver denne afhandling, at der er tale om en behandling, der som udgangspunkt kan administreres samtidig med kemo- og strålebehandling, men som også er behæftet med en række (væsentligst) akutte, reversible bivirkninger. Dette medfører at compliance til nimorazol er begrænset og kun ca. 60% af patienterne modtog den fulde ordinerede dosis i løbet af deres stråleforløb. Hyppigste bivirkning og årsag til seponering var kvalme (87%), og alle bivirkninger ophørte hurtigt efter seponering (9,10)[2b].

Patientværdier og – præferencer

Hyppigste bivirkning til nimorazol er kvalme, hvilket kan være problematisk i forhold til en i forvejen bivirkningstung behandling, hvor den ernæringsmæssige situation hos patienten ofte kompromitteres.

Rationale

For at sikre bedst mulig behandling af den enkelte patient, anbefales ved kvalme i første omgang optimal understøttende behandling. Er dette ikke tilstrækkeligt, bør nimorazol seponeres.

Rationalet er at patienten skal modtage behandling med størst mulig effekt, men samtidig med acceptable bivirkninger. For øvrige bivirkninger og administration se bilag 1.

4. Genprofilering (herunder hypoxisk status), kan være en relevant del af udredningen på den diagnostiske biopsi (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Genprofilering med hypoxisk profil har vist prognostisk impact (11) og vurderes yderligere at kunne optimere individualisering af behandlingen til den enkelte patient og supplere med information ud over de allerede kendte tumorkarakteristika (ex. TNM, differentieringsgrad).

Hypoxi genprofil har retrospektivt vist at kunne differentiere imellem respondere og non-respondere til nimorazol i DAHANCA 5 kohorten (12)[2b]. Og der foreligger også data fra et prospektivt, dog inkomplet randomiseret studie som støtter relevansen af hypoxisk modifikation med nimorazol hos hypoxi-profil positive hovedhals tumorer (13, 14)[1b].

Da nimorazol seponeres grundet bivirkninger hos en større gruppe patienter i løbet af strålebehandlingen, vurderes det af DAHANCA relevant at supplere den initiale udredning med hypoxi gen profil. Rationalet er, at patienter, hvor der især forventes en effekt af stoffet ønskes identificeret og evt. bivirkninger forsøgt reduceret ved optimal støttende behandling inden evt. seponering.

Behandling med nimorazol kan på nuværende tidspunkt ikke fravælges med baggrund i hypoxi-profil, men det igangværende DAHANCA 30 studie (NCT02661152) vil undersøge, hvorvidt nimorazol risikofrit kan udelades hos en hypoxi profil defineret undergruppe af hovedhals-kræft patienter.

Bemærkninger og overvejelser

Information om administration/dosis, bivirkninger og interaktioner, se Bilag 1.

4. Referencer

1. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, et al.: *A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85.* Radiother Oncol, 1998. **46**: p.135-146.
2. Overgaard J. *Hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer – a systematic review and meta-analysis.* Radiother, 2011. **100**: p. 22-32.
3. Overgaard J. *Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors.* Oncol Res. 1994. **6**: 509-518.
4. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al.: *Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial.* Lancet, 2003. **362**: p. 933-940.
5. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al.: *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site.* Radiother Oncol, 2011. **100**: p. 33-40.
6. Baumann M et al.: *Radiation oncology in the era of precision medicine.* Nature Reviews Cancer, 2016, **16**: p. 234-249.
7. Overgaard J. *Improving radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) through a continuous process of biological based clinical trials – a 40-year experience from the Danish Head and Neck Cancer Group – DAHANCA.* Eur J Cancer, 2017. **72**: p. S102
8. Metwally MA, PhD dissertation: *Nimorazole as a hypoxic radiosensitizer in the radiation treatment of head and neck squamous cell carcinoma.* Health Aarhus University, 2015.
9. Metwally MA, Jansen JA, Overgaard J: *Study of the Population Pharmacokinetic Characteristics of Nimorazole in Head and Neck Cancer Patients Treated in the DAHANCA-5 Trial.* Clin Oncol, 2015 **27**: p. 168-175.
10. Metwally MA, Frederiksen KD, Overgaard J: *Compliance and toxicity of the hypoxic radiosensitizer nimorazole in the treatment of patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).* Acta Oncol, 2014. **53**: p. 654-661.
11. Toustrup K, Sorensen BS, Nordmark M, et al.: *Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer.* Cancer Res, 2011. **71**: p. 5923-5931.
12. Toustrup K, Sorensen BS, Lassen P, et al.: *Gene expression classifier predicts for hypoxic modification of radiotherapy with nimorazole in squamous cell carcinomas of the head and neck.* Radiother Oncol, 2012, **102**: p.122-129.
13. Metwally MA, Grau C, Overgaard J et al.: *IAEA-HypoX. A randomized multicenter study of the hypoxic radiosensitizer nimorazole concomitant with accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma.* 2015, **116**: p. 15-20.
14. Thomson D, Yang H, Baines H, et al. *NIMRAD – a phase III trial to investigate the use of nimorazole hypoxia modification with intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer.* Clin Oncol. 2014, **26**: 344-347. PubMed PMID: 24685344.

5. Metode

Denne retningslinje er udarbejdet på vegne af DAHANCA i en arbejdsgruppe bestående af afdelingslæge Kasper Toustrup, professor Jens Overgaard og professor Jesper Grau Eriksen, der samlet set har været involverede i de fleste af de tilgrundliggende kliniske og laboratoriemæssige studier, der ligger til grund for anvendelsen af nimorazol i Danmark.

Beslutningen om både anvendelsen af nimorazol samt indførelsen af hypoxisk profil som en fast del af diagnostisk udredning er besluttet af DAHANCA.

Litteratursøgning- og gennemgang

Der har ikke været tale om formaliseret litteratursøgning, men relevante metaanalyser og en nylig ph.d. afhandling fokuserende på nimorazol ligger til grund for anbefalingerne i retningslinjen. Medforfattere til retningslinjen er blandt hovedforfattere til den væsentligste litteratur om emnet.

Interessentinvolvering

Der har ikke været andre end forfattergruppen og DAHANCA involveret i udarbejdelsen af retningslinjen.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været i høring i DAHANCA forud for godkendelse på DAHANCA møde d.31 oktober 2019.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne i denne retningslinje vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

DAHANCA 30 (NCT02661152) er et igangværende klinisk randomiseret non-inferiority studie, som søger at afklare, hvorvidt man risikofrit kan undlade nimorazol hos patienter med en hypoxi profil tydende på, at patienten har en vel-iltet kræftknode.

Både NIMRAD (16) (NCT01950689) og EORTC 1219 (NCT01880359) er nyere prospektive randomiserede studier, med fokus på effekten af hypoxisk modification ved moderne strålebehandling. Der foreligger desværre ikke publicerede data fra disse studier. Der overvejes et nyt konfirmerende prospektivt randomiseret studie, som skal vurdere effekten af nimorazol i forbindelse med moderne accelereret kemostråleterapi.

Forfattere

- Kasper Toustrup, afdelingslæge, ph.d., Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Interessekonflikt: Medindehaver af patentrettigheder på Hypoxisk gen profil.
- Jens Overgaard, professor og overlæge, dr.med. Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Aarhus Universitetshospital. Interessekonflikt: Medindehaver af patentrettigheder på Hypoxisk gen profil.
- Jesper Grau Eriksen, professor og overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Interessekonflikt: Ingen.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Anvendelsen af nimorazol registreres i DAHANCA databasen. Monitorering foregår løbende ud fra DAHANCA-definerede kvalitetsindikatorer og publiceres årligt i samarbejde med RKKP.

Plan for audit og feedback

Der foregår løbende dialog med de behandlende afdelinger (DAHANCA møder) samt en landsdækkende kvalitetsvurdering af de indrapporterede kliniske parametre til DAHANCA databasen, som publiceres årligt i samarbejde med RKKP.

7. Bilag

Bilag 1 - Administration/dosis, bivirkninger og interaktioner

Administration/dosis

Nimorazol skal gives 90 minutter (+/- 30 min) før hver strålebehandlingsfraktion. Dosis er ca. 1,2g/m² kropsoverflade. I forbindelse med en evt. anden daglig fraktion gives en reduceret dosis på 1 g uafhængigt af kropsoverflade (se nedenstående behandlingsskema, som udleveres og udfyldes løbende under strålebehandlingen).

Total dosis over den samlede strålebehandlingsperiode bør være ca 36 g/m² og bør ikke overstige 40 g/m² eller totalt set 75 g. Denne dosis forventes at resultere i maximum "radiotherapy enhancement ratio" og er maksimalt tolerable dosis.

Bivirkninger

Disse dokumenteres i journalen og registreres i DAHANCA-databasen under "Kontrol under behandling".

Hyppigste:

- (a) Gastrointestinale symptomer. Især kvalme og opkastninger. Antimietika kan anvendes, ligesom tabletterne evt. kan indtages i forbindelse med et let måltid. Ved maksimal antimietisk behandling og fortsat kvalme bør i stedet pausering/reduktion af nimorazol forsøges. Obs – andre årsager til kvalme (strålebehandlingen i sig selv, morfika, kemoterapi, obstipation, dehydrering, elektrolytforstyrrelser, smagsforstyrrelser, slim i halsen, sondemad, angst, smerter).
- (b) Flushing. En subjektiv følelse af varme og utilpashed, men normalt uden objektive fund (BT ændringer etc.). Kan opstå kort tid efter indtagelse af tabletterne og vil normalt forsvinde efter få minutter eller (sjældent) timer. Symptomerne er forbigående, og patienterne bør fortsætte behandlingen om muligt.
- (c) Hududslæt. Nogle patienter kan få hududslæt og nimorazol bør seponeres, hvis der er mistanke om at disse er årsag til udslættet.
- (d) Ved nytilkomne paræstesier eller perifer neuropati bør seponering/pausering overvejes (dog i lyset af, om evt. samtidig cisplatin kan være årsag).
- (e) Ved stigende levertal bør seponering overvejes, da nimorazol væsentligst elimineres ved hepatisk metabolisme.

Interaktioner

Der er ikke lavet studier specifikt undersøgende interaktioner ved brug af nimorazol. Der findes dog kemisk lignende stoffer (eks. metronidazol), hvorfor der muligt kan være interaktioner lignende disse stoffers og hvorfor nedenstående kan være vejledende i forhold til nimorazol.

Metronidazol vides at forlænge den antikoagulerende effekt af effekten af coumariner (Warfarin). Samtidig indtag af pnenytoin og phenobarbital kan accelerere nedbrydningen af metronidazol og derved reducere plasma-niveauet. Modsat kan samtidig cimetidine reducere nedbrydningen og dermed øge plasma-niveauet. Akutte forvirringstilstande kan opstå ved indgift ad metronidazol og disulfiram (antabus), hvorfor denne kombination bør undgås.

Visse stoffer har potentiel interaktion med nimorazol. Det drejer sig især om andre nitroimidazoler (eks. metronidazol), og aminoglykosider (eks. streptozysin og gentamycin).

NAVN.....

CPR.....

VEJLEDNING I FORBINDELSE MED INDTAGELSE AF NIMORAZOL TABLETTER

I forbindelse med din behandling har du fået udleveret en pakke med tabletter. Relevante dosis bør fremgå af nedenstående tabel (sæt ring). Tabletterne skal indtages 90 minutter før hver strålebehandling. Vi vil bede dig notere det tidspunkt, du indtager tabletterne på nedenstående skema. Personalet på sygehuset skal også notere nogle tidspunkter, så du bedes **medbringe skemaet ved hver strålebehandling**. Du skal kun indtage tabletterne på de dage, du skal have strålebehandling. Du kan dagligt tale med en behandler, hvis du er i tvivl om noget.

Højde _____ m
 Vægt _____ kg
 Overflade (m2) _____ m2

Krops overflade areal (m2)	<1,6 m2	1,6 -1,9 m2	>1,9 m2
Dosis nimorazol ved 1 dgl. beh.	1,5 g (3 tbl)	2,0 g (4 tbl)	2,5 g (5 tbl)
Dosis nimorazol ved en evt. 2 dgl. beh.	1 g (2 tbl)	1 g (2 tbl)	1 g (2 tbl)

Stråle-behandling	Dato	Antal tbl.	Taget kl. (udfyldes af patient)	Behandling kl. (udfyldes af behandler)	Bemærkninger
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					

NAVN.....

CPR.....

VEJLEDNING I FORBINDELSE MED INDTAGELSE AF NIMORAZOL TABLETTER

I forbindelse med din behandling har du fået udleveret en pakke med tabletter. Relevante dosis bør fremgå af nedenstående tabel (sæt ring). Tabletterne skal indtages 90 minutter før hver strålebehandling. Vi vil bede dig notere det tidspunkt, du indtager tabletterne på nedenstående skema. Personalet på sygehuset skal også notere nogle tidspunkter, så du bedes **medbringe skemaet ved hver strålebehandling**. Du skal kun indtage tabletterne på de dage, du skal have strålebehandling. Du kan dagligt tale med en behandler, hvis du er i tvivl om noget.

Højde _____ m
 Vægt _____ kg
 Overflade (m2) _____ m2

Krops overflade areal (m2)	<1,6 m2	1,6 -1,9 m2	>1,9 m2
Dosis nimorazol ved 1 dgl. beh.	1,5 g (3 tbl)	2,0 g (4 tbl)	2,5 g (5 tbl)
Dosis nimorazol ved en evt. 2 dgl. beh.	1 g (2 tbl)	1 g (2 tbl)	1 g (2 tbl)

Stråle-behandling	Dato	Antal tbl.	Taget kl. (udfyldes af patient)	Behandling kl. (udfyldes af behandler)	Bemærkninger
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52					
53					
54					
55					
56					