



Håndtering af medicinsk behandling ved avanceret epithelial ovariecancer – VEJLEDNING

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

31.05.24 (DMCG)

Administrativ godkendelse

14.06.24 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer
på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: Juni 2026

INDEKSERING

Ovariecancer, kemoterapi, bivirkninger

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide)	3
Vedrørende antiemetika og præbehandling.....	3
Carboplatin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	3
Cisplatin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier.....	3
Paclitaxel: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	3
Docetaxel: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	3
Peglyleret Liposomal Doxycybin (PLD): Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	3
Trabectedin (evt. kombineret med PLD): Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	4
Topotecan: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	4
Bevacizumab: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	4
Olaparib: Indikationer-, dosismodifikations- og seponeringskriterier.....	4
Niraparib: Indikationer-, dosismodifikations- og seponeringskriterier.....	5
Trametinib: Indikationer-, dosismodifikations- og seponeringskriterier	5
2. Introduktion	6
3. Grundlag	9
Vedrørende antiemetika og præbehandling.....	9
Understøttende behandling	11
Carboplatin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	12
Cisplatin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier.....	15
Paclitaxel: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	16
Docetaxel: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	18
Peglyleret Liposomal Doxycybin (PLD): Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	19
Trabectedin (evt. kombineret med PLD kemoterapi): Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	20
Gemcitabin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	22
Topotecan: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	23
Bevacizumab: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	23
Håndtering af medicinsk behandling med PARP hæmmere ved avanceret epithelial ovariecancer	26
Olaparib: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	26
Niraparib: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	28
Trametinib: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier	29

4. Referencer	31
5. Metode	32
6. Monitorering	34
7. Bilag	34
8. Om denne kliniske retningslinje.....	35

1. Anbefalinger (Quick guide)

Vedrørende antiemetika og præbehandling

Til profylaktisk behandling mod hyperreaktivitet anbefales MASCC/ESMO guideline (1)

Til profylaktisk behandling mod kvalme og opkastning anbefales MASCC/ESMO guidelines ([2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting - ESMO Open](#))

Carboplatin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Carboplatin tilbydes som 1. linje og efterfølgende behandlingslinjer til patienter med platinsensitiv ovariecancer

Cisplatin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Cisplatin (hvis carboplatin ikke tåles) tilbydes som 1. linje og efterfølgende behandlingslinjer til patienter med platinsensitiv ovariecancer

Paclitaxel: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Paclitaxel tilbydes som 1. linje og efterfølgende behandlingslinjer til patienter med ovariecancer

Docetaxel: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Docetaxel tilbydes i kombination med platinbaseret kemoterapi som 1. linje til patienter med ovariecancer

Pegylet Liposomal Doxycubicin (PLD): Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

PLD tilbydes i kombination med platinholdig kemoterapi ved 1. linje (hvis taxan ikke kan gives), ved recidiv af ovariecancer eller som monoterapi ved recidiv af ovariecancer med et platinfrit interval under 6 mdr. (platinresistent).

Trabectidin (evt. kombineret med PLD): Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Trabectidin tilbydes som recidivbehandling i kombination med PLD ved recidiv efter platinbaseret kemoterapi, hvor der fortsat ønskes dublet kemobehandling

Gemcitabin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Gemcitabin tilbydes som recidivbehandling til patienter enten i kombination med platin ved 2.-3. platinsensitive recidiv, hvor paclitaxel og PLD har været anvendt, eller som monoterapi ved platinresistent recidiv.

Topotecan: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Topotecan tilbydes som recidivbehandling til patienter med platinresistent ovariecancer hvor paclitaxel og PLD har været anvendt

Bevacizumab: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Bevacizumab tilbydes til patienter med BRCAwt, HRDnegativ, FIGO stadium III sygdom med restsygdom efter primær kirurgi/interval debulking, eller patienter med FIGO stadium IV sygdom, og inoperable patienter, som responderer på første linje platinbaseret kemoterapi. Initialt i kombination med kemoterapi, efterfulgt af vedligeholdelses behandling med bevacizumab som monoterapi.

Vedligeholdelsesbehandling i kombination med Olaparib hos patienter med FIGO stadium III med restsygdom, FIGO stadium III patienter som har fået neoadjuverende kemoterapi uanset det operative resultat, FIGO stadium IV, HRD positiv (ikke germline BRCA muteret), efter respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi.

Tilbydes med kemoterapi efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling til patienter med recidiverende sygdom. der ikke tidligere har fået bevacizumab.

Olaparib: Indikationer-, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Som monoterapi vedligeholdelsesbehandling til FIGO stadium III/IV high-grade epithelial ovariecancer, BRCA muteret (germline og/eller somatisk) efter respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi eller 2. linje platinbaseret kemoterapi hos PARP naive patienter.

Vedligeholdelsesbehandling i kombination med Bevacizumab, se kriterier i afsnittet om bevacizumab.

Niraparib: Indikationer-, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Niraparib tilbydes som monoterapi vedligeholdelsesbehandling til kvinder med nydiagnosticeret FIGO stadium III/IV high-grade epithelial ovariecancer, HRD positive og/eller BRCA muteret (germline og/eller somatisk), efter respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi eller 2. linje platinbaseret kemoterapi hos PARP naive patienter

Trametinib: Indikationer-, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Trametinib tilbydes som 2. linje behandling til patienter med low-grade serøst adenokarcinom (LGSC). Behandlingen er ikke godkendt af FDA eller EMA, men inkluderet i NCCN og ASCO guidelines. Kræver godkendelse efter ansøgning af den Regionale Lægemiddel Komite (RLK)

2. Introduktion

Kemoterapi er sammen med kirurgi førstevalgsbehandling ved avanceret, epithelial ovariecancer. Nedenfor er oplistet anbefalinger fra Ovariecancer Gruppen under Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG) for håndtering af medicinsk kræftbehandling inkl. brug af antiemetika og understøttende behandling. Ved neoadjuverende behandling anbefales dublet carboplatin/paclitaxel inkl. antiemetika til hovedparten af patienterne, og systematisk brug af understøttende pegfilgrastim for at øge mulighed for R0 resektion ved interval debulking. Blandt ovariecancerpatienter diagnosticeres ca. 20-25 % i et tidligt stadie (FIGO¹ stadie I-IIA) hvor alt kræftvævet kan fjernes kirurgisk. Nogle undergrupper af tidlig ovariecancer vil have gavn af adjuverende kemoterapi efter operationen. Der er dog forskelle i gevinsten af kemoterapi for forskellige histologiske typer og stadier. Den største gruppe af patienter med ovariecancer (75-80% af patienterne) vil have mere avancerede stadier (FIGO III-IV). Den største andel af disse patienter (60-80%) bliver også radikalt opereret, men i denne gruppe er risikoen for recidiv langt højere, på grund den efterladte mikroskopiske sygdom. Der henvises generelt til DGCG retningslinjer om evidens for medicinsk kræftbehandling, litteratur gennemgang og studiespecifikke data. Fælles beslutningstagning inkl. evt. brug af beslutningsstøtte værktøj kan anvendes til patientinddragelse i forbindelse med primær behandling og medicinsk recidivbehandling. Medicinsk kræftbehandling anses af Sundhedsstyrelsen som en højrisikoprocedure, og der er set dødsfald ved anvendelse, hvorfor korrekt håndtering er essentielt. Generelt seponeres medicinsk kræftbehandling, hvis der kommer progression påvist på CT scanning i henhold til Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST; progression på anden billeddiagnostik (MR, PETCT; UL)); ved CA125 progression (GCIG/Kelim score) og/eller ved tilkomne kliniske symptomer på progressiv sygdom. Monitorering under medicinsk kræftbehandling foregår med blodprøver, billeddiagnostik og klinisk kontrol. Endvidere scores bivirkninger med Common Toxicities Criteria (CTC) før hver behandlingsserie. CTC-registreringen journalføres. Medicinsk kræftbehandling seponeres ved uacceptabel toxicitet, hvis der forekommer uønskede hændelser eller hvis patienten ønsker at ophøre. Medicinsk kræftbehandling kan medføre betydelige senfølger, hvorfor opfølgning før-, under- og efter behandling foregår på afdelinger for kræftbehandling.

Medicinsk behandling: Dosismodifikations- og seponeringskriterier

- Carboplatin (kemoterapi)
- Cisplatin (kemoterapi)
- Paclitaxel (kemoterapi)
- Docetaxel (kemoterapi)
- Pegyleret Liposomal Doxyrubicin (PLD) (kemoterapi)

Anden kemoterapi, kun ved recidiverende ovariecancer

- Trabectedin (kemoterapi) evt. i kombination med PLD (kemoterapi)
- Gemcitabin (kemoterapi)

¹ Stadieinddeling (Federation of International Gynaecology and Obstetrics, FIGO revideret 2013)
[DGCG epidemiologi c ovarii v1.1 AdmGodk 3005224704.pdf](#)

- Topotecan (kemoterapi)

Vedligeholdelsesbehandlinger

- Bevacizumab (angiogenese VEGF hæmmer)
- Olaparib (PARP² hæmmer)
- Niraparib (PARP hæmmer)

Targeteret behandling

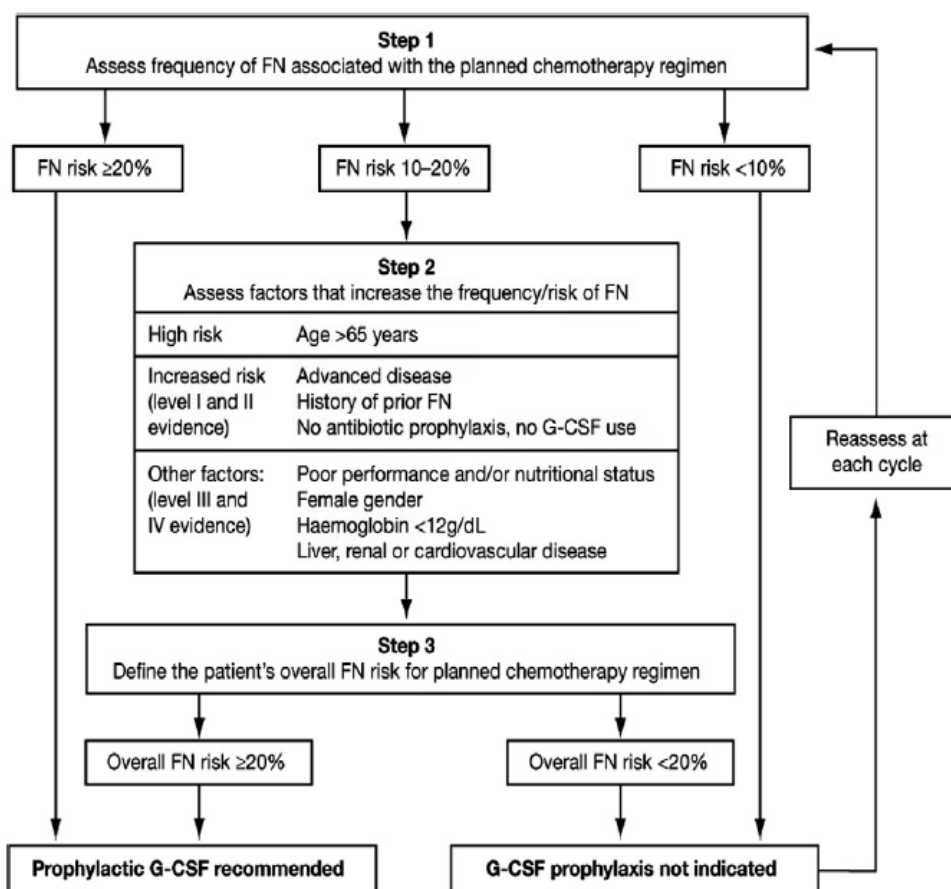
- Trametinib (RLK tilladelse til MEK hæmmer ved low grade serøs ovariecancer)
- Behandlingerne er FDA/EMA godkendt og indgår i ESMO og DGCG guidelines ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)05103-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)05103-7/fulltext))

Obligat brug af antiemetika i forbindelse med kemoterapi

- Antiemetika ([2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting - ESMO Open](#))(2)

Brug af forebyggende og understøttende behandling

- Pegfilgrastim (forebyggende) og filgrastim (behandling af febril neutropeni)



² Poly -ADP-Ribose-Polymeraser

Risiko for særlig alvorlig toxicitet

- **Særlig alvorlig toxicitet**, - kan have fatale følger hvis ikke håndteret korrekt
 - **Carboplatin/cisplatin**: Nefro-og ototoxicitet, alvorlig allergiske reaktioner (oftest ved gentagen anvendelse)
 - **Paclitaxel/docetaxel**: Invaliderende, smertefuld, og kronisk polyneuropati, alvorlig allergisk reaktion
 - **Pegylet Liposomal Doxorubicin (PLD)**; Hjerteinsufficiens (kumuleret dosering), vævsnekrose ved extravasationer (anvend Savene)
 - **Trabectedin**, Toxiske leverskader, leverinsufficiens
 - **Gemcitabin**; Lungeødem, pneumonit, leverpåvirkning
 - **Topotecan**; Påvirket tarmfunktion/obstruktion, interstitiel pneumonitis
 - **Bevacizumab**; Tarmperforation, blodprop, blødning, proteinuri/nyreinsufficiens, malign hypertension
 - **Olaparib/niraparib**: Hæmatologisk- og nyrefunktions påvirkning, myelodysplastisk syndrom, MDS og AML
 - **Trametinib**; Hudtoxicitet, leverenzym påvirkning
- **Extravasation** af antracyclinholdig kemoterapi
 - **Savene** er ekstremt sjældent anvendt efter væsentlig forbedret IV adgange (Port a cath, Piccline, Longline udstyr) til administration af IV kemoterapi

Formål

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

Patientgruppe

Patienter med primær eller recidiverende ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne vejledning skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske nationale kvalitet og ensretning, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Vejledningen henvender sig især til onkologer, gynækologer, patologer, molekylærbiologer, radiologer og nuklearmedicinere inden for gynækologisk onkologi.

3. Grundlag

Vedrørende antiemetika og præbehandling

Til profylaktisk behandling mod hyperreaktivitet anbefales MASCC/ESMO guideline (2)

Anført emetogent potentiale under hvert kemoterapeutikum.

Til profylaktisk behandling mod kvalme og opkastning anbefales MASCC/ESMO guidelines ([2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting - ESMO Open](#))

Table 3. Emetogenic potential of single intravenous antineoplastic agents; (2)

High	Anthracycline/cyclophosphamide combination ^a Carmustine Chlormethine (mechlorethamine) Cisplatin Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m ² Dacarbazine Streptozocin	
Moderate	Alemtuzumab Arsenic trioxide Azacitidine Bendamustine Busulfan Carboplatin ^b Clofarabine Cyclophosphamide < 1500 mg/m ² Cytarabine > 1000 mg/m ² Idarubicin Ifosfamide Irinotecan Irinotecan peg-liposomal Lurbinectedin Naxitamab Oxaliplatin Romidepsin	

	Cytarabine/daunorubicin liposomal	Sacituzumabe-govitecan ^c
	Daunorubicin	Temozolomide ^d
	Dinutuximab beta	Thiotepa ^e
	Doxorubicin	Trabectedin
	Epirubicin	Trastuzumab-deruxtecan ^c
Low	Aflibercept	Ixabepilone
	Amivantamab	Loncastuximabe-tesirine
	Axicabtagene-ciloleucel	Margetuximab
	Belinostat	Melphalane-flufenamide
	Blinatumomab	Methotrexate
	Bortezomib	Mirvetuximab-soravtansine
	Brentuximab-vedotin	Mitomycin
	Cabazitaxel	Mitoxantrone
	Carfilzomib	Moxetumomab-pasudotox
	Catumaxomab	Necitumumab
	Cetuximab	Nelarabine
	Copanlisib	Paclitaxel
	Cytarabine 1000 mg/m ²	Paclitaxel nab-albumin
	Decitabine	Panitumumab
	Docetaxel	Pemetrexed
	Doxorubicin peg-liposomal	Pertuzumab
	Elotuzumab	Tafasitamab
	Enfortumab-vedotin	Tagraxofusp
	Eribulin	Teclistamab
	Etoposide	Temsirolimus
	5-Fluorouracil	Tisagenlecleucel
	Gemcitabine	Tisotumab-vedotin
	Gemtuzumab-ozogamicin	Topotecan
	Inotuzumab-ozogamicin	Trastuzumab-emtansine
	Isatuximab	Vinflunine

Minimal	Asparaginase (calaspargase pegol)	Nivolumab
	Atezolizumab	Obinutuzumab
	Avelumab	Ofatumumab
	Belantamab-mafodotin	Pembrolizumab
	Bevacizumab	Pixantrone
	Bleomycin	Polatuzumab-vedotin
	Cemiplimab	Pralatrexate
	Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) Daratumumab	Ramucirumab
	Dostarlimab	Ramucirumab
	Daratumumab	Rituximab
	Durvalumab	Trastuzumab
	Emapalumab	Tremelimumab
	Fludarabine	Vinblastine
	Ipilimumab	Vincristine
	Mosunetuzumab	Vinorelbine

^aThe combination of an anthracycline and cyclophosphamide in patients with breast cancer is highly emetogenic.

^bEmetic potential appears to be at the high end of the moderate category.

^cEmetic potential appears to be at the high end of the moderate category, most closely resembling that of carboplatin.

^dNo direct evidence found for temozolomide intravenous; as all sources indicate a similar safety profile of oral temozolomide, the classification was based on oral temozolomide.

^eClassification refers to individual evidence from paediatric trials

Understøttende behandling

Indikationer for granulocyt-stimulering

- Pegfilgrastim er en langtidsvirkende granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF).
- Gives fra behandlingsstart (primær profylakse) ved administration af kemoterapi hvor der klinisk skønnes at være > 20% risiko for udvikling af febril neutropeni (FN).
- Desuden ved administration af kemoterapi med risiko for febril neutropeni på 10-20%, hvis der er yderligere risikofaktorer som komorbiditet, alder > 65, stor sygdomsbyrde eller tidligere episoder med FN under anden behandling (1).

- I praksis betyder det at patienter, der får carboplatin + taxan og er fyldt 70 år og patienter, der er fyldt 65 år og har komorbiditet tilbydes profylaktisk pegfilgrastim fra 1. serie.
- Pegfilgrastim bør desuden opstartes (sekundær profylakse), hvis patienter tidligere har haft febril neutropeni, eller hvis opretholdelse af behandlingskadence er truet pga. neutropeni – særligt i neoadjuverende og adjuverende setting.
- Der gives inj. pegfilgrastim 6 mg s.c. ca. 24 timer efter administrationsophør af kemoterapi.
- Filgrastim er en hurtigt virkende C-GSF og bruges til at behandle patienter med febril neutropeni med risikofaktorer for et alvorligt forløb. Kan overvejes hos patienter med febril neutropeni, der forventes at vare yderligere mindst 3-5 dage og hvor en eller flere af følgende 5 risikofaktorer er til stede:
 - o 1. Neutrofile < 0,1 mia/l
 - o 2. Kemoterapi < 10 dage siden
 - o 3. Sepsis
 - o 4. Svær komorbiditet
 - o 5. Performance status 3-4
- Der gives filgrastim 5 µg/kg sc. x 1 dgl. Til neutrofile granulocytter > 1,0 mia/l

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger ved pegfilgrastim/filgrastim

- De hyppigste bivirkninger ved pegfilgrastim er knoglesmerter, kvalme og hovedpine, mens der for filgrastim hyppigst ses anæmi, trombocytopeni, gastro-intestinale gener (diarré, kvalme, opkastning, mucositis), muskel- og ledsmerter, hovedpine og alopeci.

Farmakokinetik

- Pegfilgrastim: Maksimal plasmakoncentration efter 16-150 timer. Plasmahalveringstid 15-80 timer.
- Filgrastim: Maksimal plasmakoncentration efter 2-6 timer. Plasmahalveringstid 3-4 timer

Seponeringskriterier

- Forsigtighed ved nylig forekomst af pulmonale infiltrater eller pneumoni pga. risiko for interstitiel pneumonitis og andre pulmonale bivirkninger.

Carboplatin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

1. Carboplatin kan tilbydes som 1. linje og efterfølgende behandlingslinjer til patienter med platinsensitiv ovariecancer
 - o Neoadjuverende/Adjuverende/Metastatisk/Recidiverende epithelial ovariecancer.

- Multidisciplinær Teamkonference (MDT) vurdering mhp. mulighed for primær cytoreduktiv kirurgi forud for behandling eller interval cytoreduktiv kirurgi efter neoadjuverende behandling.
- Der anbefales dublet platinbaseret kemoterapi.
- Platinbaseret dublet behandling giver øget mulighed for R0 resektion ved interval kirurgi.
- Ved dårlig almentilstand, svær komorbiditet og/eller GFR < 30 ml/min kan overvejes carboplatin monoterapi f, doseringen AUC 5 eller 6 kan anvendes.
- Germline, somatisk BRCA³ og evt. HRD⁴ test anbefales. Ved patogene mutationer er platineffekten forøget.
- Responsraten er over 80% for patienter med germline BRCA muteret, high-grade serøse carcinom (HGSC) undertype, på platin behandling.
- Anbefales som 1. linje, men kan også gives som genbehandling i senere linjer, hvis der ses behandlingseffekt (platinfrit interval > 3-6 mdr.).
- Performance Status (PS) 0-2 som standard, kan gives i nogle tilfælde ved PS3 pga. normal høj responsrate (HGSC).
- Forbedres almentilstand under kemoterapi, da overvejes tillæg med dublet kemoterapi, hvis monoterapi initialt
- Ved symptomgivende sygdom, restsygdom eller FIGO IV overvejes tillæg med bevacizumab, og hvor pt er BRCAwt, HRD neg, og PARPi ikke er indiceret
- Onko-geriatrik screeningsværktøj kan overvejes anvendt ifm. opstart af behandling
- Kan gives til alle histologiske undertyper, dog med væsentlig forskellig responsrate
- Der kan gives kombinationsbehandling med carboplatin (paclitaxel, docetaxel, PLD, gemcitabin)

³ BReast CAncer gen

⁴ homologous recombination deficiency

Dosering og justering

- Anbefalet startdosis er AUC 5
- GFR kan måles (mest nøjagtigt) før start af kemoterapi, men beregning af GFR (kreatinin/BSA/alder/køn i doseringsmodul) kan anvendes til behandling, hvis GFR måling ikke foretages. NB man bør være opmærksom på, at beregningerne er ikke pålidelige hos de ældre og patienter med meget lavt eller højt BMI, hvor GFR beregnet i disse tilfælde leder til potentielt både over-og underdosering af carboplatin
- GFR clearance skal bruges ved risiko patienter
- Gives alene eller i kombinationsbehandling som i.v. infusion over 15-60 min.
- Hvis kombination med paclitaxel, da skal paclitaxel gives før carboplatin.
- Ved monoterapi lkan anvendes carboplatin i AUC5 eller AUC6, ej heller ved monoterapi (3)
- Betydelig overdosering kan forekomme ved anvendelse af beregningsmodellerne hos ældre.
- Ved nyresygdom, DM, abnomal BMI, ældre, alkoholanamnese, svær komorbiditet bør GFR måles til carboplatin dosering, minimum GFR 30 ml/min
- Der anbefales ikke lavere startdosis af carboplatin end AUC5, ej heller ved skrøbelige/ældre patienter, men der kan anvendes pegfilgrastim i forbindelse med behandlingen
- Dosis reduktion til -1 dosistrin svarende til AUC4, i nogle tilfælde kan der reduceres til AUC 4,5
- Kan yderligere reduceres til -2 dosis trin AUC3 behandling, ved ugentlig dosering gives AUC2
- Gives i 6 serier hver 3.- 4. uge så længe, der er behandlingseffekt og behandlingen tåles
- Op til 9 serier anbefales hvor der er givet 4 serier NACT eller til patienter der er blevet intervalopereret efter 6. serier NACT, (Delayed Interval Debulking (DID, bør absolut være en undtagelse)), hvor der gives 3 serier postoperativ kemoterapi (4)

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger ved carboplatin

- Knoglemarvsdepression, høretab, abdominalsmerter, elektrolytforstyrrelser, specielt hypomagnesæmi, nyrepåvirkning, kvalme
- Hos nogle ses svære påvirkninger af røde cellelinjer med trombocytopeni og anæmi

Farmakokinetik

- Plasmahalveringstider er bifasisk på hhv. ca. 1,5 timer og ca. 6 timer.
- Carboplatin behandling passerer blod-hjernebarrieren
- 50-75 % udskilles uomdannet gennem nyrene

Pausering, dosisreduktion og seponering

- Ved trombocyt ≥ 100 og neutrofil $\geq 1,5$ eller neutrofil $1,0-1,5$ og leukocyt $\geq 3,0$ kan der gives behandling.
- Pausering og dosisreduktion er afhængig af varigheden og dybden af penien
- Genbehandling ved senere behandlingslinjer anbefales ved respons, men med risiko for allergiudvikling ved > 10 seriers behandling

Understøttende behandling

- Moderat emetogen kemoterapi, der ved dosering i AUC 5 eller mere forbehandles med kortikosteroider, NK₁-receptor antagonist og 5-HT₃-receptor antagonist.
- Ved dosering i AUC 4 eller mindre gives 5-HT₃-receptor antagonist (palonosetron er bedst i denne situation) plus kortikosteroid.

Cisplatin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

2. **Cisplatin kan (hvis carboplatin ikke tåles) tilbydes som 1. linje og efterfølgende behandlingslinjer til patienter med platinsensitiv ovariecancer**
 - **Anbefales dublet platinbaseret kemoterapi**
 - **Platinbaseret dublet behandling giver øget mulighed for R0 resektion ved interval kirurgi**
 - **PS0-PS1 som standard (sjældent PS2), krav om god nyrefunktion før start**
 - **Behandlingen forudsætter GFR på mindst 30-50 ml/min og bør måles før behandling**
 - **Kan gives til alle histologiske undertyper, dog med væsentlig forskellig responsrate**
 - **Gives typisk, hvis tidligere allergisk reaktion på carboplatin og fortsat behov for platinbaseret behandling**

Dosering og justering

- Startdosis 75 mg/m², gives alene eller i kombinationsbehandling som i.v. infusion.
- Kan dosis reduceres til -1 dosistrin til 50 mg/m² hver 3. uge.
- Ved kombination med Paclitaxel i dosis 175mg/m² kan der gives cisplatin i dosis 70mg/m² hver 3. uge
- Der kan vælges lavere start dosis på 50 mg/m² ved skrøbelige patienter.
- Gives i 6 serier hver 3. uge så længe der er behandlingseffekt, og behandlingen tåles, gives sjældent >6 serier.
- Kontraindikation ved nyresygdom, DM, abnormal BMI, ældre, alkoholanamnese, svær komorbiditet.

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger ved cisplatin

- Opkastning, Højemetogent, antiemetika er obligat
- Kvalme, anæmi, leukopeni, trombocytopeni, arytmier, bradykardi, elektrolytforstyrrelser, nyrepåvirkning

- Nedsat hørelse (Påvirket hørefunktion)
- For at reducere oto- og nyretoksicitet anbefales, at patienten før behandlingen hydreres godt. Efter indgift af cisplatin hydreres med yderligere 1- 2 l infusionsvæske
- Patienterne bør vejes før og efter behandling.
- Før og efter behandling (men ikke under cisplatininfusion), gives vanddrivende behandling ved vægtøgning.

Farmakokinetik

- Gives som i.v. infusion over 60 minutter.
- Plasmakoncentrationen aftager bifasisk med plasmahalveringstider hhv. ca. 30 minutter og ca. 60 timer.
- Udskilles hovedsageligt uomdannet gennem nyrerne.

Seponeringskriterier

- Seponeres ved påvirket nyrefunktion

Understøttende behandling

- Højemetogen kemoterapi, der forbehandles med kortikosteroider, NK₁-receptor antagonist, 5-HT₃-receptor antagonist og evt, olanzapin ved behov

Paclitaxel: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

3. Paclitaxel kan tilbydes som 1. linje og efterfølgende behandlingslinjer til patienter med ovariecancer

- Neoadjuverende/adjuverende/metastatisk/recidiverende epithelial ovariecancer.
- Anbefales som dublet til platinbaseret kemoterapi ved platinsensitive patienter
- Paclitaxel baseret dublet behandling (kombineret med platin giver øget mulighed for R0-resektion ved intervaloperation
- Anbefales som 1. linje men kan også gentages i senere linjer.

Dosering og justering

- Dublet behandling ved initial, startdosis 175 mg/m² legemsoverflade som i.v. inf. over 1-3 timer, hver 3. uge
- Behandling kan gives ved Trombocytal ≥ 100 **og** neutrofiltal $\geq 1,5$ **eller** neutrofiltal 1,0-1,5 **og** leukocytal $\geq 3,0$
- Evt. dosisreduktion i efterfølgende serier (135 mg/m²) ved hæmatologisk toxicitet-, eller polyneuropati (diabetes er ikke grund for dosisreduktion, men neuropati monitoreres nøje)
- Kan dosisreduceres yderligere til dosistrin -2 til 110 mg/m² (63% dosis)
- Gives i 6 serier hver 3. uge ved dublet behandling, ikke mere end 6 serier pga neuropati risiko

Paclitaxel kan gives i ugentlig dosering ved recidivsygdom

- Ved behandling med ugentlig paclitaxel er startdosis 80 mg/m²
- Ved behov for dosisreduktion i ugentligt regi er dosistrin -1 (65 mg/m²) og dosistrin -2 (50 mg/m²)
- Ved ugentlig behandling kan behandling fortsættes udover 6. serie indtil progression eller intolerabilitet

Nab Paclitaxel (Abraxane)

- Godkendt til behandling af c pancreas, c pulm, c mamma, bruges sjældent ved behandling af ovariecancer
- Abraxane er en albuminbundet nanopartikelformulering af paclitaxel og kan have væsentligt forskellige farmakokinetiske og -dynamiske egenskaber sammenlignet med andre formuleringer af paclitaxel.

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger ved paclitaxel

- Allergi over for indholdsstoffer, især polyoxylet ricinusolie
- Der kan ses svær overfølsomhed overfor andre taxaner pga. risiko for krydsallergi
- Koncentrat til infusionsvæske indeholder ca. 50 % v/v alkohol. 1 ml koncentrat til infusionsvæske indeholder ca. 0,39 g alkohol, der svarer til ca. 3,3 % af én genstand, patienterne informeres herom
- Anæmi, knoglemarvsdepression, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, neuropati, artralgi, myalgi, alopeci, mucositis, i sjældne tilfælde blødning.

Farmakokinetik

- Metaboliseres i leveren via CYP2C8 og CYP3A4 til inaktive metabolitter.
- Eliminationen forløber bifasisk med terminal plasmahalveringstid 3-53 timer.
- Non-lineær farmakokinetik, idet 30 % dosisøgning øger maksimal plasmakoncentration med 75 % og biotilgængeligheden med 81 %.
- Ca. 6 % udskilles uomdannet gennem nyrerne
- Kan gives også ved moderat/svær nyreinsufficiens svarende til GFR <30 ml/min

Seponeringskriterier

- Gentagne overfølsomhedsreaktioner (mild, moderat, svær) trods afprøvet genbehandlingsregimer
- Alvorlig neuropati med CTC-grad ≥ 2 medfører dosisreduktion, pausering eller seponering

Understøttende behandling

- Præmedicinering med kortikosteroider og et antihistamin af H1-receptor antagonist typen pga. betydelig risiko for overfølsomhedsreaktioner, personalet observerer tæt under de 2 indledende infusioner
- Forbehandling (pga. risiko for allergisk reaktion) med et kortikosteroid er som regel fuldt ud dækkende som antiemetisk forbehandling.

Docetaxel: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

4. Docetaxel kan tilbydes som 1. linje til patienter med ovariecancer (5)

- **Kan bruges i stedet for paclitaxel ved Neoadjuverende/adjuverende epithelial ovariecancer, hvis paclitaxel er fravalgt**

Dosering og justering

- Startdosis 75 mg/m² (kombinationsterapi) som i.v. infusion over 1 time, gentages efter 3 uger
- Docetaxel kan gives som dublet behandling med platin
- Efterfølgende doser skal gives individuelt efter klinisk tolerans og under hensyntagen til den inducerede neutropeni og trombocytopeni, som kan kræve dosisreduktion.
- Trombocytal ≥ 100 **og** neutrofiltal $\geq 1,5$ **eller** neutrofiltal 1,0-1,5 **og** leukocytal $\geq 3,0$
- betydelig risiko for overfølsomhedsreaktioner, hvorfor forbehandling og observation

Farmakokinetik

- Plasmakoncentrationen aftager trifasisk med plasmahalveringstid hhv. 4 minutter, 36 minutter og 11 timer.
- Ca. 80 % udskilles med galden i form af inaktive metabolitter.

Seponeringskriterier

- Gentagne overfølsomhedsreaktioner (mild, moderat, svær) trods afprøvet genbehandlingsregimer
- Alvorlig neuropati med CTC-grad ≥ 2 medfører dosisreduktion, pausering eller seponering

Understøttende behandling

- Præmedicinering med kortikosteroider pga. betydelig risiko for overfølsomhedsreaktioner, personalet observerer tæt under de 2 indledende infusioner, der anvendes ikke systematisk brug af antihistamin
- Forbehandling (pga. risiko for allergisk reaktion) med et kortikosteroid er som regel fuldt ud dækkende som antiemetisk forbehandling ved monoterapi.

Pegyleret Liposomal Doxycybin (PLD): Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

5. **Gives i kombination med platin ved recidiv af ovariecancer med platinfrit interval over 6 mdr. eller som monoterapi ved recidiv af ovariecancer med platinfrit interval under 6 mdr.**
- **Epithelial ovariecancer**
 - **Fortrinsvist ved recidiverende epithelial ovariecancer, men kan gives i dublet med carboplatin neoadjuverende og adjuverende hvis taxaner ikke tåles**
 - **MDT vurdering mhp. mulighed for recidivkirurgi (AGO kriterier) forud for recidivbehandling i kombination med carboplatin**
 - **Kombinationsbehandlingen kan gentages i efterfølgende behandlingslinjer såfremt der har været initial effekt og et platinfrit interval over 6 mdr. Monoterapi med PLD bruges ved platinfrit interval på < 6 mdr. efter endt platinholdig kemoterapi (platinresistent), med mindre platin behandlingen var kombineret med PLD som dublet.**
 - **Hjertefunktionen skal vurderes i forbindelse med behandlingsstart eller senest inden 2. serie i form af MUGA eller ekkokardiografi og igen ved symptomer på hjerteinsufficiens.**
 - **Ældre har større risiko end yngre for antracyclininduceret kardiomyopati. Kardiomyopati ses sjældent som følge af PLD**
 - **Kan gives til alle histologiske undertyper, dog med væsentlig forskellig responsrate.**
 - **Performance Score 0-2.**

Infusionsreaktioner

- For at minimere risikoen for infusionsreaktioner, indgives første dosis med en hastighed, som ikke overstiger 1 mg/minut. Hvis der ikke ses infusionsreaktion, kan efterfølgende infusioner indgives over 60 minutter.
- Infusion med Glukose i sidedrop, kan gives med NaCl hos patienter med diabetes
- Ekstravasation kan udløse svær vævsnekrose. Der kan gives behandling med Savene.

Dosering og justering

I kombination med platinholdig kemoterapi

- Anbefalet start dosis PLD 30 mg/m² i alt 6 serier hver 4. uge.
- Kan ved bivirkninger reduceres til 75% dosis (eller -1 dosistrin 25 mg/m² og – 2 dosistrin 20 mg/m²)

Monoterapi

- PLD 40 mg/m² i alt 6 serier hver 4. uge, eller til progression/uacceptable bivirkninger.
- Kan ved bivirkninger reduceres til 75% (eller dosistrin -1 svarende til 30 mg/m²)
- Der kan gives behandling ved trombocytal ≥ 100 **og** neutrofilital $\geq 1,5$ **eller** neutrofilital 1,0-1,5 **og** leukocytal $\geq 3,0$
- Behandling genoptages i reduceret dosis eller med tillæg af G-CSF ved neutropeni
- Der kan genbehandles med PLD, såfremt der tidligere har været effekt, dog opmærksomhed på og evt. angivelse af kumuleret dosis i journal på grund af risiko for kumuleret kardiotoxicitet.

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger ved PLD

- Knoglemarvsdepression og palmar-plantar erytrodysæstesi (PPE).
- Knoglemarvsdepression, palmar-plantar erytrodysæstesi og stomatitis er ofte årsag til dosisreduktion.

Forsigtighed ved

- Tidligere iskæmisk hjertesygdom med påvirkning af EF eller tidligere bestråling af hjertet

Farmakokinetik

- Elimineres bifasisk med plasmahalveringstider på hhv. ca. 5 timer og ca. 55 timer.
- Doxorubicin indesluttet i liposomer kumuleres i tumorvæv.

Understøttende behandling

- Hyppig brug af mundplejemidler, mundskyllevæske og fed creme mod hud- og slimhindepåvirkning
- Antiemetika (lavemetogent) i form af enten en 5-HT₃-receptor antagonist, et kortikosteroid eller en dopamin-receptor antagonist)

Trabectidin (evt. kombineret med PLD kemoterapi): Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Trabectin kan tilbydes som recidivbehandling til patienter med ovariecancer

Kan gives i kombination med liposomal doxorubicin (PLD) som alternativ til platinbaseret kemoterapi, hvor der fortsat ønskes dublet kemobehandling (6)

- **Behandling med trabectidin både monoterapi eller dublet er sjældent anvendt i klinisk praksis, men kan være et alternativ ved særlige omstændigheder**
- **Indikationer for behandlingsstart opfyldt, særligt krav om PS 0-1 ved kombinationsbehandling**
- **Acceptabel biokemi: hæmatologi, lever- og nyre-/væsketal**
- **Der bestilles GFR måling inden opstart ved kombinations rebehandling med trabectidin/PLD**
- **Hjertefunktionen skal vurderes i forbindelse med PLD behandlingsstart.**
- **Der kan genbehandles med PLD, såfremt der tidligere er set effekt, dog med risiko for kardiotoxicitet**
- **Der kan ikke genbehandles med Trabectidin**

Dosering og justering

- Trabectidin gives intravenøst i en større vene hver 3. uge
- IV adgang kan for eksempel være en PAC (Port - a - Cath) eller en PICC-line.
- Behandling kan gives som IV infusion over 3 timer, eller over 24 timer via bærbar engangspumpe
- Startdosis trabectidin 1,1 mg/m² over 3 timer efterfulgt af liposomalt doxorubicin med et interval på 3 uger.
- Ved toxicitet/skrøbelighed kan trabectidin dosis red. til 0,9 mg/m² (-1 dosistrin) eller 0,7 mg/m² (-2 dosistrin)
- PLD gives i dosis 30 mg/m², kan dosis red. til 25 mg/m² (-1 dosistrin) eller 20 mg/m² (-2 dosistrin)
- Trombocytal ≥100 **og** neutrofilital ≥ 1,5 **eller** neutrofilital 1,0-1,5 **og** leukocytal ≥ 3,0

Seponeringskriterier

- Forsigtighed ved nedsat nyre/leverfunktion under behandling pga. risiko for nyre-/leverskader
- Kontraindiceret som monoterapi ved GFR < 30 ml/min, ved kombinationsterapi ved GFR < 60 ml/min
- Overvej pausering af potente CYP3A4-hæmmere (7)

Brug af understøttende behandling

- Før hver behandling med Trabectedin gives kvalmestillende og leverbeskyttende medicin (steroid).
- Antiemetika (lavemetogent) i form af enten en 5-HT₃-receptor antagonist, et kortikosteroid eller en dopamin-receptor antagonist).

Gemcitabin: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

Gemcitabin kan tilbydes som recidivbehandling til patienter med ovariecancer

Kan gives som monoterapi eller i kombination med carboplatin, cisplatin og/eller bevacizumab

Dosering og justering

- Startdosis 1000 mg/m²
- Dosis reduceres -1 dosistrin til 800 mg/m² ved hæmatologisk toxicitet
- Behandling kan gives ved trombocytal ≥ 100 **og** neutrofiltal $\geq 1,5$ **eller** neutrofiltal 1,0-1,5 **og** leukocytal $\geq 3,0$

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger

- Anæmi, knoglemarvsdepression, leukopeni, trombocytopeni
- Kvalme, opkast,
- Influenzalignende symptomer
- Hududslet, ødemer
- Forhøjede levertal, proteinuri, hudkløe

Farmakokinetik

- iv infusion gives over 30 min., kan gives 2-3 gange (dag 1-8-15) på 3-4 uger
- Bør anvendes med forsigtig ifm stråleterapi, idet følsomhed for stråleterapi øges

Seponeringskriterier

- Forhøjede levertal, ved tilkommet leverinsufficiens eller tegn på pneumonitis
- Nyrefunktion med GFR på minimum 30 ml/min (målt eller beregnet GFR)

Understøttende behandling

- Antiemetika (lavemetogent) i form af enten en 5-HT₃-receptor antagonist, et kortikosteroid eller en dopamin-receptor antagonist).

Topotecan: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

6. Topotecan kan tilbydes som recidivbehandling til patienter med ovariecancer

Dosering og justering

- 1,5 mg/m² legemsoverflade som i.v. infusion over 30 min., kan gives i forskellige regimer fx dag 1-8-15 i 4 ugers regime
- Kan gives som behandling 3 dage i hver tredje uge i dosis 1,75 mg/m² dag
- Behandling kan gives ved trombocytal ≥ 100 **og** neutrofiltal $\geq 1,5$ **eller** neutrofiltal 1,0-1,5 **og** leukocytal $\geq 3,0$
- Forsigtighed tilrådes ved nedsat leverfunktion pga. manglende erfaring.
- Ved nedsat GFR 20-40 ml/min nedjusteres til 0,75 mg/m²/døgn.

Farmakokinetik

- Passerer blod-hjernebarrieren.
- Metaboliseres til en hydroxysyreforbindelse.
- Plasmahalveringstid 2-3 timer.
- Udskilles hovedsageligt gennem nyrerne
- Kan medføre diarré, mavesmerter og vekslende forstoppelse, GI funktionen monitoreres

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger

- Anæmi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni
- Diarré, kvalme, obstipation, opkastning, mavesmerter
- Kraftsløshed, temperaturstigning, træthed, mucositis

Seponeringskriterier

- Topotecan bør seponeres, hvis der udvikles interstitiel pneumonitis.

Bemærkninger og overvejelser

- Antiemetika (lavemetogent) i form af enten en 5-HT₃-receptor antagonist, et kortikosteroid eller en dopamin-receptor antagonist)

Bevacizumab: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

- **Epithelial ovariecancer**

- Behandling gives konkomitant med kemoterapi (f.eks. platin dublet eller monoterapi med paclitaxel) samt fortsættes efter kemoterapi er afsluttet som vedligeholdelses behandling, varighed afhænger af indikation
- Bevacizumab anbefales efter primær- eller interval operation til patienter med FIGO st. III OG efterladt makroskopisk tumorvæv, hvor PARP hæmmer ikke er indiceret
- Bevacizumab anbefales efter primær- eller interval operation til patienter med FIGO st. IV med/uden efterladt restsygdom, hvor PARP hæmmer ikke er indiceret
- Vedligeholdelsesbehandling i kombination med Olaparib hos patienter med FIGO stadium III med restsygdom, FIGO stadium III patienter som har fået neoadjuverende kemoterapi uanset det operative resultat, FIGO stadium IV, HRD positiv (ikke germline BRCA muteret), efter respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi.
- Bevacizumab anbefales ved metastatisk sygdom hvor kurativ behandling ikke er muligt
- Behandling opstartes efter primær kirurgi ved 2. serie og efter intervalkirurgi fra og med 5. serie
- Bevacizumab kan påbegyndes tidligst 4 uger efter kirurgi.
- Hos patienter, hvor intervalkirurgi har været ønsket, men ikke mulig, kan bevacizumab tilbydes fra og med serie 4, forudsat, at patienten ikke har været igennem et kirurgisk indgreb.
- Til 1. linje til patienter, hvor behandling med PARP hæmmer er indiceret skal man ikke give bevacizumab
- Til 2. linje patienter, hvor behandlings med PARP hæmmer er indiceret skal man ikke give bevacizumab
- Til patienter med recidiv af ovariecancer, hvor der ikke er indikation for PARP hæmmer og hvor patienten ikke tidligere har fået bevacizumab, bør patienten tilbydes bevacizumab
- Performance Score 0-2.
- Genbehandling med bevacizumab er ikke godkendt i Danmark

Dosering og justering

- Startdosis er 15 mg/kg IV hver 3. uge, kan reduceres til 10 mg/kg eller 7,5 mg/kg eller seponeres ved bivirkninger
- Startdosis er 15 mg/kg IV hver 3. uge, gives i kombination med Olaparib i 15 mdr., hvor Olaparib derefter fortsættes som monoterapi til i alt 24 mdr.s behandling
- Hvis bevacizumab kombineres med PLD behandling gives det hver 2. uge i dosis 10 mg/kg IV i perioden med PLD og efterfølgende hver 3. uge som monoterapi i dosis 15 mg/kg.
- Bevacizumab bør fortsætte i alt 15 mdr. konkomitant/vedligeholdelse efter 1. linje eller til progression, hvis dette indtræffer før 15 mdr.
- Bevacizumab kan ved recidivsygdom gives indtil progression eller op til 2 år hver 3. uge i dosis 15 mg/kg såfremt det ikke har været givet ifm. 1. linje behandling
- Der foretages hjemme BT måling og/eller forud for behandling på dagen.
- Monitorering af udvikling af proteinuri. Hvis proteinuri (døgnurin) eller svært behandelbar hypertension pauseres/justeres/seponeres behandling

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger ved bevacizumab

- Abdominalsmerter, blødning, dårlig sårheling, proteinuri, artralgi, dermatitis, hypertension og tromboemboli.

Forsigtighed ved

- Inflammatoriske tarmsygdomme pga. risiko for gastro-intestinal - og galdeblæreperforation, overvej billeddiagnostik mhp stillingtagen til mulig tarmindvækst forud for opstart af behandling
- Brug af VEGF-hæmmere kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner.
- Risikoen bør overvejes nøje for patienter med risikofaktorer (fx hypertension eller tidligere aneurisme).
- Blodtrykket skal være velkontrolleret før behandlingsstart og skal monitoreres under behandlingen
- Hjertesygdom, samt overvejelse af behandlingsindikation, hvis pt er i AK behandling pga. blødningsrisiko
- Forøget risiko for udvikling af fistler, specielt ved tidligere strålebehandling i bækkenet.

Farmakokinetik

- Metaboliseres som naturlige antistoffer med plasmahalveringstid 18-20 dage.

Seponeringskriterier

- Symptombgivende hypertension, vedvarende intrakabel hypertension >150/100 trods medicinering
- Vedvarende proteinuri-, ødemer- og/eller nyrepåvirkning

Understøttende behandling

- Vedvarende monitorering af blodtryk samt opstart i blodtryksmedicin til forebyggelse af symptomgivende hypertension og proteinuri.

Håndtering af medicinsk behandling med **PARP hæmmere** ved avanceret epithelial ovariecancer

Olaparib er af medicinrådet godkendt til følgende indikationer

1. linje behandling:

Som monoterapi vedligeholdelsesbehandling til kvinder med nydiagnosticeret FIGO stadium III/IV high-grade epithelial ovariecancer, BRCA muteret (germline og/eller somatisk) efter respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi. Behandlingsvarighed 24 mdr.

Bevacizumab vedligeholdelsesbehandling i kombination med Olaparib hos patienter med FIGO stadium III med restsygdom, FIGO stadium III patienter som har fået neoadjuverende kemoterapi uanset det operative resultat, FIGO stadium IV, HRD positiv (ikke germline BRCA muteret), efter respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi. Behandlingsvarighed 24 mdr. for olaparib og 15 mdr. for bevacizumab.

2. linje behandling:

Som monoterapi vedligeholdelsesbehandling til PARP naive patienter med recidiverende, BRCA-muteret (germline og/eller somatisk), high-grade epithelial ovariecancer efter respons (komplet eller partielt) på platinbaseret kemoterapi. Behandlingsvarighed til progression eller intolerable bivirkninger.

Niraparib er af medicinrådet godkendt til følgende indikationer

1. linje behandling

Som monoterapi vedligeholdelsesbehandling til kvinder med nydiagnosticeret FIGO stadium III/IV high-grade epithelial ovariecancer, HRD og/eller BRCA muteret (germline og/eller somatisk), efter respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi. Behandlingsvarighed 36 mdr.

2. linje behandling

Som monoterapi vedligeholdelsesbehandling til PARP naive patienter med recidiverende, BRCA muteret high grade epithelial ovariecancer efter respons (komplet eller partielt) på platinbaseret kemoterapi (8). Behandlingsvarighed til progression eller intolerable bivirkninger.

Olaparib: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

- **Indikationer opfyldt**
- **Behandling bør ikke indledes, før hæmoglobin-, thrombocyt- og neutrofilniveau er restitueret efter tidligere antineoplastisk behandling.**

- **Patienterne bør påbegynde behandling med olaparib senest 8 -12 uger efter den sidste dosis af platinbaseret kemoterapi**
- **Anbefales som 1. linje, men kan også anvendes i senere linje til PARP-naive, platinsensitive patienter**
- **PS0-PS2 generelt tolerabel bivirkningsprofil**

Dosering og justering

- Anbefalet startdosis er 300 mg x 2 daglig
- Ved hæmatologisk toksicitet: neutrofile $<1,0-1,5$ eller thrombocytter <100 , pauseres behandling 1 uge forudgået af fornyet biokemi.
- Hvis behandlingen afbrydes for at håndtere bivirkninger, såsom kvalme, diarré, neutropeni eller anæmi, kan dosisreduktion overvejes.
- Følgende dosisreduktioner kan anvendes:
 - 250 mg x 2 daglig
 - 200 mg x 2 daglig
- Der kan vælges lavere startdosis ved skrøbelige patienter, eller gentagen hæmatologisk påvirkning, om end evidens herfor er sparsom
- Ved bedring af almentilstand eller bedret hæmatologiprofil under behandling i reduceret dosis, kan dosiseskalering i samråd med patienten overvejes.

De hyppigste $>10\%$ alvorlige bivirkninger ved Olaparib

- Blod og Lymfesystem: Anæmi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, kreatinin forhøjelse
- Mave-Tarm-kanalen: Diarré, dyspepsi, kvalme, opkastning, smagsforstyrrelser
- Træthed, nedsat appetit
- Nervesystemet: Svimmelhed, hovedpine
- Luftveje: Dyspnø, hoste
- De hyppigste bivirkninger som træthed og kvalme forsvinder typisk efter de første 3 måneders behandling.
- (Sen) udvikling af hæmatologisk toxicitet kan ses særligt pga. flerårige behandlinger
- Ved påvirkning på knoglemarven med risiko for myelodysplastisk syndrom (MDS) skal der konfereres med hæmatolog og evt. foretages supplerende knoglemarvsundersøgelse

Farmakokinetik

- Det anbefales at stærke CYP3A4/5 hæmmere induktorer undgås sammen med Olaparib: Grapefrugt, Itraconazol, HIV-medicin, Phenobarbital, phenytoin, rifampicin, carbamazepin og perikon (7)
- Maksimal plasmakoncentration efter 1,5 time og forsinkes ca. 2 timer ved samtidig fødeindtagelse.
- Metaboliseres overvejende via CYP3A4.
- Terminal plasmahalveringstid ca. 15 timer.
- Ca. 15 % udskilles uomdannet gennem nyrene.

Seponeringskriterier

- Vedvarende alvorlig hæmatologisk el non-hæmatologisk toxicitet, lever- og/eller nyrepåvirkning

Niraparib: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

- **Niraparib kan tilbydes som vedligeholdelsesbehandling til patienter med ovariecancer, der opfylder ovenstående indikationer.**
- **Behandling bør ikke indledes, før hæmoglobin, thrombocyt- og neutrofilniveau er restitueret efter tidligere antineoplastisk behandling.**
- **Anbefales som vedligehold efter 1. linje, men kan også anvendes efter senere linjer til PARP naive platin sensitive patienter**
- **PS0-PS2 generelt tolerabel bivirkningsprofil**

Dosering og justering

- 1. og 2. linje behandling: Anbefalet startdosis 300 mg x 1 daglig. Startdosis på 200 mg hos patienter, med legemsvægt < 77 kg eller trombocytal under 150.000 ved baseline anbefales.
- Ved hæmatologisk toksicitet: Neutrofile <1,0-1,5 eller Thrombocytter <100, pauseres behandling 1 uge efterfulgt af fornyet biokemi.
- Hvis thrombocytter på noget tidspunkt er under 75 genoptages behandling i nedsat dosering, når thrombocytter igen er ≥ 100
- Hvis behandlingen afbrydes for at håndtere bivirkninger, såsom kvalme, diarré, neutropeni eller anæmi, kan en dosisreduktion overvejes.
- Følgende dosisreduktioner kan anvendes: 200 mg x 1 daglig eller 100 mg x 1 daglig
- Der kan vælges lavere startdosis ved skrøbelige patienter, særligt ved vægt <58 kg og tidl. hæmatologisk toxicitet, om end evidens herfor er sparsom
- Ved bedring af almentilstand under behandling i reduceret dosistrin kan dosiseskalering i samråd med patienten overvejes.

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger ved Niraparib

- Blod og Lymfesystem: Anæmi, leukopeni, neutropeni, thrombocytopeni
- Mave-Tarm-kanalen: Mavesmerter, diarré, dyspepsi, kvalme, obstipation, opkastning, smagsforstyrrelser
- Træthed, kraftsløshed, nedsat appetit
- Knogler, led, muskler og bindevæv: Artralgi, rygsmerter
- Urinvejsinfektion

- Nervesystemet: Svimmelhed, hovedpine
- Luftveje: Dyspnø, hoste, nasopharyngitis
- Hypertension
- De hyppigste bivirkninger som træthed og kvalme forsvinder typisk efter de første 3 måneders behandling.

Farmakokinetik

- Maksimal plasmakoncentration efter ca. 3 timer.
- Biotilgængelighed ca. 73 %.
- Terminal plasmahalveringstid ca. 50 timer.
- Fordelingsvolumen ca. 15,3 liter/kg

Seponeringskriterier

- Vedvarende alvorlig hæmatologisk eller non-hæmatologisk toxicitet, lever- og/eller nyrepåvirkning

Brug af understøttende behandling

- Behandling med PARP hæmmere er overvejende forbundet med bivirkninger grad 1-2, hvor understøttende behandling sjældent er indiceret.
- Kvalmestillende- samt syreneutraliserende behandling udleveres til pn/fast administration.

Trametinib: Indikationer, dosismodifikations- og seponeringskriterier

- **Trametinib kan tilbydes som 2. linje behandling til patienter med low-grade serøst adenokarcinom (LGSC).**
- **Behandlingen er ikke godkendt af FDA eller EMA, men inkluderet i NCCN og ASCO guidelines**
- **Kan kun anvendes efter godkendelse fra Regional Lægemiddel Komite (RLK)**
- **Metastatisk/recidiverende epithelial ovarie cancer af typen LGSC, kan tidligst buges i 2. linje**
- **Skal have været vurderet på MDT mhp. mulighed for primær el interval kirurgi**
- **Skal have været behandlet med dublet platin baseret kemoterapi i 1. linje**
- **Low grade serøst carcinom (LGSC)**

- **Påvist patogene mutationer i KRAS, BRAF, NRAS ikke påkrævet, men øger sandsynlighed for effekt markant**
- **PS0 eller PS1**
- **Anbefales ikke til pt. med serøse borderline tumorer eller blandingstumorer med LGSC og HGSC**

Dosering og justering

- Start dosis trametinib er 2 mg* 1 dagligt uanset vægt/BMI/BSA
- Der kan vælges lavere start dosis på 1,5 mg dagligt hvis vedvarende anæmi efter 1. linje kemoterapi

De hyppigste >10% alvorlige bivirkninger

- Acneiformt hududslæt (13%), anæmi (13%), hypertension (12%) og diarré (10%)
- Der er ikke set behandlingsrelaterede dødsfald
- Minimum én dosisreduktion forventes hos op til 70% af patienterne
- Dosis reduktion til -1 dosistrin til 1,5 mg*1 dagligt
- Kan yderligere reduceres til -2 dosis trin (1 mg dagligt) el -3 dosistrin (0,5 mg dagligt)
- Behandling med trametinib kan fortsætte så længe der er behandlingseffekt og behandlingen tåles

Farmakokinetik

- Maksimal plasmakoncentration efter ca. 1,5 timer
- Fordelingsvolumen ca. 17 l/kg
- Plasmahalveringstid ca. 5 døgn

Seponeringskriterier

- Ved CTC grad 3 toxicitet PAUSERES, indtil remission til CTC grad 1-2, genoptages i reduceret dosis
- Monitorering med blodprøver, CT- og MUGA scanning, klinisk kontrol samt CTC reg.
- Der kan ikke genbehandles med trametinib
- Der kan ikke gives anden antineoplastisk behandling sideløbende med trametinib

Brug af understøttende behandling

- Lavemetogent potentiale, kan understøttes med kvalmestillende- samt syreneutraliserende behandling, som udleveres til fast/pn administration
- Behandling overvejende forbundet med bivirkninger grad 1-2, dosis reduktion ofte sufficient
- Henvisning til hudlæge ved hudtoxicitet, fed creme kan udleveres

4. Referencer

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
2. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open*. 2024;9(2):102195.
3. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *The Lancet*. 2002;360(9332):505-15.
4. Angeles MA, Cabarro B, Gil-Moreno A, Pérez-Benavente A, Spagnolo E, Rychlik A, et al. Effect of tumor burden and radical surgery on survival difference between upfront, early interval or delayed cytoreductive surgery in ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2021;32(6):0.
5. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III Randomized Trial of Docetaxel–Carboplatin Versus Paclitaxel–Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(22):1682-91.
6. DGCG. Ovariecancer– Medicinsk recidivbehandling. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet; 2023.
7. Pharmacology C. Drug Interactions Flockhart Table [Available from: https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx?_gl=1*10fg4t6*_ga*Mjc3MTg1MDEyLjE3MDEyNzE2NzA.*_ga_61CH0D2DQW*MTcwNzkwMjQ2NC40LjAuMTcwNzkwMjQ2OC41Ni4wLjA].
8. DGCG. [Available from: <http://www.dgcg.dk/>].

5. Metode

Litteratursøgning

Vejledningen baserer sig på praktisk håndtering af medicinsk behandling ved avanceret epithelial ovarie cancer. Retningslinjen baserer sig på en adaptation til de øvrige udførlige retningslinjer i DGCG.

Indikationerne for de enkelte medicinske behandlinger er oplistet i denne vejledning, men gennemgangen af studierne der ligger til grund herfor samt hele reference materialet er ikke gentaget her, men forefindes under de enkelte retningslinjekapitler, som der hermed henvises til. Den praktiske håndtering af medicinsk kræftbehandling var tidligere beskrevet under retningslinjen for recidiv behandling, men var ikke opdateret og inkomplet ift. nye godkendte behandlinger. I stedet omfatter denne vejledning medicinsk kræftbehandling af c ovarie både som primær-, vedligeholdelse- (kurative) samt ved recidiv (palliative/supportive care) behandlinger.

Litteraturgennemgang

Vejledningen omfattende håndtering af medicinsk behandling ved avanceret ovariecancer har været igennem flere litteraturlister og gennemlæsninger ved alle 8 danske onkologiske afdelinger, der giver medicinsk behandling af epithelial ovarie cancer. De diagnose ansvarlige læger på alle afdelingerne har givet input og kommenteret på vejledningen,

Omfatter onkologisk afdelinger på:

Rigshospitalet, Herlev-Gentofte hospital, Sjællands Universitetshospital, Odense Universitets hospital, Vejle Sygehus, Gødstrup Hospital, Århus Universitetshospital, Ålborg Universitets hospital

Evidensvurdering er fundet lavere ved håndtering af medicinsk kræftbehandling sammenlignet med studie gennemgangen der ligger til grund for anbefalingerne, hvorfor denne udgivelse er sammenfattet som en "vejledning" og ikke en regelret "retningslinje". Dette efter aftale med DGCG ovariecancer gruppen samt RKKP.

Formulering af anbefalinger

Den primære formulering af anbefalinger er udført af diagnose ansvarlige samt speciallægerne i klinisk onkologi under DGCG ovariecancer gruppe:

Onkologi; Afdelingslæge, PhD Anne Krejbjerg Motavaf, Ålborg Universitets Hospital, Ingen interessekonflikter

Onkologi: Overlæge, PhD Trine Zeeberg Iversen, Onkologisk afd. Herlev-Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.

Onkologi. Overlæge, PhD Trine Lembrecht Jørgensen. Onkologisk Afdeling. Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Onkologi. Overlæge Mette Hæe, Onkologisk afd., Gødstrup Hospital. Ingen interessekonflikter.

Korrektur og gennemgående kritisk læsning af vejledningen er udført af

Professor emeritus og konsulent; Jørn Herrstedt, Roskilde, Sjællands Universitets hospital, ingen interessekonflikter

Overlæge, PhD, Trine Jakobi Nøttrup, Onkologisk afd. Rigshospitalet, ingen interessekonflikter

Overlæge, Medical Director, NSGO-CTU, Mansoor Raza Mirza, Onkologisk afd. Rigshospitalet, ingen interessekonflikter

Interessentinvolvering

Hele DGCG ovariecancer gruppe har været involveret og gennemlæst vejledning for korrektur, der er ikke fundet interesse konflikter

Høring

Vejledningen har været i høring efter gældende regelsæt herfor i alle 8 onkologiske afdelinger der medicinsk behandler ovariecancer (rundsendt i specifikt oprettet mailgruppe, løbende forslag og justeringer til kemoterapi regimer rundt omkring i DK) er integreret i dokumentet.

Endvidere gennemført høringsperioder for DGCG ovarie cancer gruppe samt for DGCGs bestyrelse.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

DGCG ovarie cancer gruppen samt DGCG bestyrelsen har fagligt godkendt vejledningen og afspejler konsensus i DMCG'en.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Forfatterne er ikke specifikt honoreret for gennemført udarbejdelse af denne vejledning, men er alle omfattende af gældende retningslinjer for honorering for beskrevet for DGCG gruppearbejde. Der er derfor ikke betydelige merudgifter forbundet med denne vejledning hverken for forfatterne eller for de involverede hospitals afdelinger.

Behov for yderligere forskning

Praktisk håndtering af kemoterapi samt indikationer for dosis reduktioner er generelt underbelyst i litteraturen.

Forfattere og habilitet

På vegne af DGCG:

Gynækolog. Overlæge, ph.d. Berit Jul Mosgaard, Gynækologisk afd. Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.

Gynækolog. Overlæge, Dr. Med. Lone Kjeld Pedersen, Gynækologisk afd, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Gynækologi. Overlæge, ph.d. Mette Schou Mikkelsen, Kvindesygdomme og fødsler, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Gynækologi. Overlæge ph.d. Tine Schnack Henriksen, Gynækologisk afd., Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Onkologi; Afdelingslæge, PhD Anne Krejbjerg Motavaf, Ålborg Universitets Hospital, Ingen interessekonflikter
Onkologi: Overlæge, ph.d. Trine Zeeberg Iversen, Onkologisk afd. Herlev Hospital. Ingen interessekonflikter.

Onkologi. Overlæge ph.d. Trine Lembrecht Jørgensen. Onkologisk Afdeling. Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Onkologi. Overlæge Mette Hæe, Onkologisk afd., Aarhus universitetshospital, Skejby. Ingen interessekonflikter.

Patologi. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd. Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Patologi. Overlæge Julie Brask. Patologi afd. Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.

Patologi. Overlæge Marianne Waldstrøm. Patologi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Jf. [Habilitetspolitikken](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

Gældende RKKP regelsæt for opdatering

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Inge

7. Bilag

Ingen

8. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

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/>

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