Behandling af hormonsensitiv prostatacancer

Version 5.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
24. november 2025 (DaProCa)
Administrativ godkendelse
8. december 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 24. november 2026

INDEKSERING
Prostata cancer, endokrin behandling, intervention.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Der henvises til bilag 2 for tidligere versioners ændringslog.

Nyt siden version 4.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Indhold	Ny anbefaling 10 om håndtering af følgevirkninger. Havde kort afsnit i version 3.0 der er opdateret/gennemskrevet med punkter. Flere problemstillinger tiltagende vigtige grundet øget behandlingsintensitet (double/triple behandling) og stigende OS. Tilføjet data fra ARANOTE der nu er publiceret. Uddybende tekst omkring forhold der bør overvejes ved ARPI-valg Opdaterede data fra PEACE-1 der nu er publiceret

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 4
2. Introduktion 6
3. Grundlag 7
4. Referencer 18
5. Metode 22
6. Monitorering 25
7. Bilag 26
8. Om denne kliniske retningslinje 29

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Undlad endokrin behandling til patienter med lokaliseret ikke metastatisk prostatacancer (A)**

2. **Endokrin behandling anbefales til patienter med lokalavanceret ikke metastatisk prostatacancer (A)**

3. **Endokrin behandling kan anbefales til patienter med lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer (B)**

4. **Kastrationsbehandling som monoterapi anbefales kun til patienter med metastatisk prostatacancer, når der findes kontraindikation mod mere intensiv behandling, eller hvis patienten har meget kort forventet restlevetid (A)**

5. **Tidlig triplebehandling med kastrationsbehandling og docetaxel, i kombination med abirateron eller darolutamid, ● anbefales til patienter med nydiagnosticeret "high volume" hormon sensitiv prostatacancer (A)**

   ● medcinrådet anbefaler abirateron og ikke darolutamid grundet pris, men anbefaler et alternativ til abirateron hvor prednisolon ikke tåles (som gives med abirateron).

6. **Tidlig kombinationsbehandling med kastration og enten abirateron, apalutamid eller enzalutamid, anbefales til patienter med nydiagnosticeret hormon sensitiv metastatisk prostatacancer (A)**

7. **Kastrationsbehandling og lokal strålebehandling af prostata anbefales til patienter med nydiagnosticeret "low volume" hormon sensitiv prostatacancer (A)**

8. **Kombinationsbehandling med kastrationsbehandling og abiraterone samt lokal strålebehandling af prostata kan tilbydes til patienter med nydiagnosticeret "low volume" hormon sensitiv prostatacancer (A)**

9. **Undlad kombineret endokrin- og lokal behandling (i form af kirurgi eller radioterapi til prostata) ved nydiagnosticeret "high volume" hormon sensitiv prostatacancer. Undtagelser kan være deltagelse i forsøg og behov for palliation (A)**

10. **Følgevirkninger til hormonbehandling, kemoterapi og strålebehandling bør håndteres proaktivt i samarbejde med almen praksis for at optimere livskvaliteten (D)**

11. Behandling rettet lokalt mod fjernmetastaser anbefales kun med palliativt sigte og lokal behandling af oligo-metastatisk sygdom bør kun gives indenfor rammerne af et klinisk forsøg (A)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler behandling af mænd med hormonsensitiv prostatacancer. Retningslinjen er underinddelt afhængigt af tumorbyrde, idet forskellige behandlingsprincipper bør anvendes afhængigt af en konkret vurdering af patienten, dennes komorbiditet og tumorbyrden.
Primær behandling af lokal fremskreden sygdom uden fjernmetastaser vil være enten et antiandrogen, typisk bicalutamid, eller kastrationsbaseret behandling.

20% af alle patienter med nydiagnosticeret prostatacancer har metastaser, det vil sige 800-850 om året i Danmark (DaProCa 2024).

Patienter med metastatisk sygdom bør tilbydes kombinationsbehandling i form af kastrationsbehandling i kombination med Androgen Receptor Pathway Inibitors (ARPI) og/eller kemoterapi og/eller lokal strålebehandling afhængig af sygdomsstadie.

Få patienter med nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer vil have så betydende komorbiditet, høj alder eller nedsat almentilstand at kastrationsbehandling som monoterapi er passende behandling.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Udviklingen af nye behandlinger til patienter med hormon sensitiv prostatacancer forudsætter en løbende opdatering af kliniske retningslinjer. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guidelines april 2025, afsnit 6.1.4. og afsnit 6.4 (1).

Patientgruppe

Mænd med hormon sensitiv prostatacancer, hvor endokrin/kombinations behandling påtænkes iværksat.

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 urologer og onkologer samt andre sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

1. **Undlad endokrin behandling til patienter med lokaliseret ikke metastatisk prostatacancer (A)**

2. **Endokrin behandling anbefales til patienter med lokalavanceret ikke metastatisk prostatacancer (A)**

3. **Endokrin behandling kan anbefales til patienter med lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer (B)**

4. **Kastrationsbehandling som monoterapi anbefales kun til patienter med metastatisk prostatacancer, når der findes kontraindikation mod mere intensiv behandling, eller hvis patienten har meget kort forventet restlevetid (A)**

5. **Tidlig triplebehandling med kastrationsbehandling og docetaxel, i kombination med abirateron eller darolutamid, ● anbefales til patienter med nydiagnosticeret "high volume" hormon sensitiv prostatacancer (A)**

   ● medcinrådet anbefaler abirateron og ikke darolutamid grundet pris, men anbefaler et alternativ til abirateron hvor prednisolon ikke tåles (som gives med abirateron).

6. **Tidlig kombinationsbehandling med kastration og enten abirateron, apalutamid eller enzalutamid, anbefales til patienter med nydiagnosticeret hormon sensitiv metastatisk prostatacancer (A)**

7. **Kastrationsbehandling og lokal strålebehandling af prostata anbefales til patienter med nydiagnosticeret "low volume" hormon sensitiv prostatacancer (A)**

8. **Kombinationsbehandling med kastrationsbehandling og abiraterone samt lokal strålebehandling af prostata kan tilbydes til patienter med nydiagnosticeret "low volume" hormon sensitiv prostatacancer (A)**

9. **Undlad kombineret endokrin- og lokal behandling (i form af kirurgi eller radioterapi til prostata) ved nydiagnosticeret "high volume" hormon sensitiv prostatacancer. Undtagelser kan være deltagelse i forsøg og behov for palliation (A)**

10. **Følgevirkninger til hormonbehandling, kemoterapi og strålebehandling bør håndteres proaktivt i samarbejde med almen praksis for at optimere livskvaliteten (D)**

11. Behandling rettet lokalt mod fjernmetastaser anbefales kun med palliativt sigte og lokal behandling af oligo-metastatisk sygdom bør kun gives indenfor rammerne af et klinisk forsøg (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen, der danner grundlaget for ovenstående anbefalinger er gennemgået under de enkelte punkter. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guideline 2025, afsnit 6 (1).

Lokaliseret ikke metastatisk prostatacancer

Randomiserede undersøgelser har ikke kunnet vise overlevelsesgevinst eller forlænget progressionsfri overlevelse ved tidlig endokrin behandling (antiandrogen) hos patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer (2) [1b]. Langtidsopfølgning fra det skandinaviske SPCG-6 studie påviste dog en gevinst i overall survival hos patienter med lokaliseret prostatacancer og PSA > 28 ng/ml ved randomisering, hvilket svarede til 25% percentilen i det pågældende studie (3) [1b]. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser af umiddelbar kastrations-baseret behandling sammenlignet med observation og sen behandling af patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer. To store ikke-randomiserede observationsstudier (4, 5) [2b] viste dog, at der er ingen eller meget lille gevinst hos patienter med høj-risiko lokaliseret sygdom ved tidlig kastrations-baseret behandling. Med forbehold for de svagheder, der er forbundet med register-baserede undersøgelser, kan tidlig kastrations-baseret behandling hos patienter med lokaliseret ikke metastatisk sygdom ikke anbefales som standard.

Lokal avanceret ikke metastatisk prostatacancer

Randomiserede studier har testet tidlig versus sen behandling med henholdsvis antiandrogener eller kastrationsbaseret behandling (2, 3, 6, 7) [1b]. Ved tidlig kastrationsbaseret behandling hos patienter med lokalavanceret ikke metastatisk prostatacancer fandt man, sammenlignet med behandling ved symptomatisk progression, en signifikant længere metastasefri overlevelse og en reduktion i risiko for død af prostatacancer i ét studie (6) [1b]. Studiet kan kritiseres på grund af ufuldstændig opfølgning og ved at en del patienter, der siden døde af prostatacancer, ikke blev endokrint behandlet. Et randomiseret studie (7) [1b] fandt, at knap halvdelen af patienter randomiseret til sen behandling undgik endokrin manipulation uden forskel på den samlede overlevelse, men med en tendens til ringere cancerspecifik overlevelse. EORTC30891 studiet (8) [1b] randomiserede alle kliniske stadier (T0-T4) M0, overvejende N0, til enten umiddelbar eller sen kastrationsbaseret behandling. De fandt en overlevelses gevinst ved umiddelbar behandling på bekostning af en større risiko for kardio-vaskulær morbiditet og mortalitet. Randomiserede undersøgelser af tidlig versus sen behandling med antiandrogener har hos patienter med klinisk lokalavanceret sygdom påvist længere cancerspecifik overlevelse, samt forlænget tid til progression ved tidlig behandling med antiandrogener, men ingen effekt på overall overlevelse (2, 3) [1b]. Der kunne ikke påvises forskelle i overlevelse mellem kastration eller behandling med antiandrogener hos patienter med lokalavanceret ikke metastatisk sygdom, men færre bivirkninger og bedre livskvalitet ved behandling med antiandrogener taler til fordel for denne behandling (9).

Lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer
Tidlig endokrin behandling sammenlignet med endokrin behandling ved radiologisk eller klinisk progression er vist at udsætte tid til progression og forlænge såvel overall som cancerspecifik overlevelse. Antiandrogener giver, sammenlignet med kastrations-baseret behandling, kortere overlevelse samt kortere tid til progression, men kan anvendes som et alternativ hos velinformerede patienter. Positive lymfeknuder, enten påvist ved billeddiagnostik eller i forbindelse med kirurgi, forekommer specielt hos patienter med høj-risiko karakteristika (10). Messing fandt at endokrin behandling (orkiectomi eller medicinsk kastration) opstartet umiddelbart efter diagnosen, sammenlignet med endokrin behandling ved radiologisk eller klinisk progression, udsætter tid til progression samt forlænger såvel overall som cancerspecifik overlevelse (11). EORTC30846 studiet (12) [1b] fandt derimod ingen forskel i hverken overall eller cancerspecifik overlevelse. Forskellene mellem studierne kan muligvis forklares ved, at primær tumor i Messing studiet er fjernet, mens der ikke er foretaget kurativ behandling i EORTC30846. Da faktorer som antal positive lymfeknuder, præ-operativ PSA-værdi (13) [2c] og PSA-kinetik (8) [1b] har betydning for risikoen for progression, bør endokrin behandling hos patienter med påviste positive lymfeknuder først iværksættes, når disse faktorer er medinddraget i overvejelserne.

I en ikke prædefineret subgruppeanalyse fra STAMPEDE (arm G) hvor 20% af populationen var N1M0 sås en ikke statistisk signifikant tendens mod øget OS ved kombineret kastration+abirateron HR: 0.75, 95% CI: 0.48–1.18. Data er dog endnu ikke modne grundet få events (14). Kombinationsbehandling kan derfor for nuværende ikke anbefales men må balanceres med øvrige risikokarakteristika, komorbiditet, forventet restlevetid, toxicitet og den generelt relativt gode cancerspecifikke overlevelse for N1M0 sygdom hos patienter som ikke er vurderet egnede til kurativt intenderet behandling.

Metastatisk prostatacancer
Endokrin behandling til patienter med metastatisk prostatacancer er veletableret og har været anvendt i flere årtier. En enkelt randomiseret undersøgelse har vist, at umiddelbar endokrin behandling er pallierende, samt forlænger tid til yderligere progression (6) [1b]. Der har prognostisk betydning om der er metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet (synkron metastatisk sygdom) eller der er tale om metastaser ved recidiv af tidligere kurativt intenderet behandling (metakron metastatisk sygdom). Det har ligeledes prognostisk betydning om der er få eller talrige metastatiske læsioner (15).

Antiandrogener giver, sammenlignet med kastrationsbaseret behandling, kortere overlevelse samt kortere tid til progression (16) [1a], men kan hos den velinformerede patient - specielt yngre patienter med ønske om bevaret seksuel funktion - anvendes som et alternativ. Hos patienter med lav metastasebyrde, er observation til symptomatisk progression en mulighed, idet tidlig endokrin behandling ikke forlænger overlevelsen; men reducerer risiko for progression og sygdomsrelaterede komplikationer (17).

Nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer
Endokrin behandling som monoterapi anses ikke længere for en standard behandling udenfor selekterede grupper af patienter med kort forventet restlevetid, kontraindikationer eller patient præferencer, der gør, at en mere intensiv behandling fravælges

Triple behandling – kastration + docetaxel + ARPI
To studier publiceret i 2022 har begge vist, at triple behandling bør foretrækkes hos patienter med synkron metastatisk hormon sensitiv prostatacancer, der er egnet til kemoterapi.

PEACE-1 forsøget viste en overlevelsesgevinst på 25% (p=0.017) ved at tillægge abirateron og prednisolon til kastrationsbaseret behandling plus docetaxel hos mænd med synkron metastatisk hormonsensitiv prostatacancer (M1b sygdom med ≥1 metastase på knogleskintigrafi eller CT). Den mediane radiologiske progressionfri overlevelse (ko-primært endepunkt sammen med samlet overlevelse) var 4,46 år med og 2,03 år uden abirateron og prednisolon (p<0,0001) (18) [1b]. I en subgruppe analyse af forsøget var der en overlevelses gevinst på 28 % (p=0,019) for gruppen af high volume patienter. Data for low volume patientgruppen er endnu ikke modne.

Tillæg af abirateron til kastrationsbaseret behandling + docetaxel gav ikke øget forekomst af neutropeni, febril neutropeni, fatique eller neuropati. Der var en moderat øget forekomst af hypertension.
Data fra PEACE-1 til brug af abirateron i triplebehandling synes så stærke, at anvendelse anbefales trods at der ikke foreligger EMA godkendelse på denne indikation.

ARASENS studiet viste en overlevelses gevinst på 32 % (p<0.001) ved at tillægge darolutamid til kastrationsbaseret behandling + docetaxel hos mænd med metastatisk hormon sensitiv prostatacancer (86,1% synkron M1 sygdom, resten metakron investigatorvurderet kandidat til samtidig docetaxel). Bivirkningerne til behandlingen var i begge arme domineret af bivirkninger til kemoterapi. Der var alene en lille øget forekomst af udslet (16,6%/ 13,5%) og hypertension (13,7%/ 9,2%) i darolutamid gruppen (19) [1a]. Inklusionskriteriet til ARASENS var M1 sygdom med investigatorvurderet indikation for kastration + docetaxel. I ARASENS udgjorde hhv 77% / 70% af (CHAARTED) high-volume / (LATTITUDE) high-risk sygdom (20). Post hoc analyse har ikke vist nogen forskel mellem grupperne for hhv. low volume / low risk og high volume / high risk (20).

Patienter med metakron metastatisk prostatacancer udgjorde 14% af populationen i ARASENS, hvor der af investigator var fundet indikation for docetaxel. Subanalyse af metakrongruppen viser samme numeriske størrelse som synkrongruppen, men formentlig grundet samplesize (168 ptt ud af samlet 1306) ikke statistisk signifikant. Grundet den underliggende selektion kan man i endnu ringere grad udtale sig om effekten af tillæg af kemoterapi til metakron M1 sygdom. Data fra kombinationsbehandling (kastration + docetaxel, CHAARTED) tyder dog på mindre effekt i metakron sygdom og helt fravær af effekt i low volume metakron sygdom, om end disse data kun er publiceret i abstractform (21). Lignende analyser er lavet for kastration + ARPI kombinationer, og her synes effekten af dobbeltbehandling dog at være på tværs af volumen og tid. Det er i overenstemmelse med resultater fra EMBARK (højrisiko recidiv) hvor dobbeltbehandling med kastration + ARPI øger overlevelsen hos patienter med meget høj risiko for metastatisk recidiv (se DaProCa-retningslinjen ”6.3 Behandling af PSA-recidiv”)

De to ovennævnte studier støtter samstemmende brug af triple behandling til patienter med synkron udbredt (high volume / risk) hormonsensitiv prostatacancer, om end ingen af studierne havde prædefineret at der udelukkende blev inkluderet high volume / risk sygdom.

Tillæg af docetaxel i kombination med kastrationsbehandling til mHSPC blev publiceret nogle år før tillæg af ARPI. Der findes ingen studier af kastration+ARPI±docetaxel. En stor del af toxiciteten i triplebehandling skyldes kemoterapi, og man har derfor afsøgt en afklaring af docetaxels hhv. ARPI's bidrag til den samlede effekt. I fraværet (og udsigten til) at dette besvares af et klinisk forsøg, er der lavet systematisk review og network metaanalyse. De første rejser tvivl om den additive effekt af kemoterapi (22), mens de nyeste med volumendata fra ARASENS tyder på effekt af triplekombination i højvolumen sygdom (23). Spørgsmålet er dog ikke fuldt belyst og kemofitness, tidlig/sen, high/low volume, metakron/synkronbør vurderes individuelt med den enkelte patient.

Dobbeltbehandling – kastration + kemoterapi eller ARPI
Studier viser, at der er en betydelig overlevelsesgevinst ved anvendelse af kombinations-behandling med enten kemoterapi (docetaxel) eller ARPI's hos patienter med hormon sensitiv metastatisk PC (mHSPC), når kombinationsbehandlingen påbegyndes samtidig med eller kort tid efter kastrationsbehandling (24-28). Der vil være meget få patienter som er egnet til kemoterapi uden samtidig at være egnet til triplebehandling som omtalt ovenfor. Metaanalyser (indirect network) har dog ikke vist nogen væsentlig forskel i OS for kastration+ARPI vs kastration+docetaxel (29).

Resultaterne i de 3 studier af tidlig kemoterapi giver primært anledning til en sondring ift. effekten stratificeret efter tumorbyrde. GETUG-15 (30) [1b] fandt ingen overlevelsesgevinst. I modsætning hertil fandt CHAARTED (31) [1b] og STAMPEDE (32) [1b] overlevelsesgevinst. I CHAARTEED fandt man en overlevelsesgevinst hos patienter med high volume disease (se definitioner nedenfor), men ingen statistisk signifikant overlevelsesgevinst hos patienter med low volume disease. STAMPEDE studiet demonstrerede en klar overlevelsesgevinst ved kombinationsbehandling; der er i dette studie ikke stratificeret for antal metastaser, og dermed er betydningen af den samlede metastasebyrde ikke afklaret. Betydningen af tumorbyrde er revurderet (33), og på denne baggrund anbefales kombinationsbehandling med 6 serier docetaxel uden lavdosis prednisolon til patienter med "high volume disease" – defineret som mindst 4 knoglemetastaser, hvoraf én skal ligge udenfor bækken/columna, og/eller visceral metastasering - på konventional imaging. De publicerede studier har anvendt forskellige indgangskriterier for varighed af endokrin behandling før opstart af docetaxel fra 8 til 16 uger, og betydningen af varighed af endokrin behandling før opstart af kemoterapi er uklar. De 2 største studier tillod endokrin behandling i hhv. 12 og 16 uger før start af kemoterapi (31, 32) [1b]. Kombinationsbehandling med kastration ± abirateron er undersøgt hos patienter med mHSPC. LATITUDE (26) [1b] og STAMPEDE (14) [1b] randomiserede tilsammen 3000 patienter med nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer til standard kastrationsbaseret terapi overfor standard og abirateron. I en kombineret analyse (28) fandt man signifikant effekt på samlet overlevelse, HR 0,62. og samtidig effekt på andre end-points som progressionsfri overlevelse, tid til klinisk/radiografisk progression mm [1b].

På linje med studierne med tidlig kemoterapi, viser disse undersøgelse samstemmende, at patienter med nydiagnosticeret mHSPC, ved en kombination af kastration og abirateron, opnår forlænget tid til både biokemisk og radiologisk progression, samt at kombinations-behandlingen medfører signifikant forbedring i QoL.

Kombinationsbehandling med kastration ± enzalutamid er undersøgt hos patienter med mHSPC i ARCHES og ENZAMET studierne (24, 34) [1b]. I ARCHES fandt man, at tillæg af enzalutamid enten før tidlig kemoterapi eller umiddelbart efter afsluttet kombinations behandling med docetaxel, nedsatte risiko for radiografisk progression eller død med HR 0,39. Kombinationsbehandlingen var derudover standard kastrationsbehandling overlegen hvad angik tid til biokemisk progression, PSA-respons, tid til anden behandling og objektivt respons. Resultaterne var konsistente i alle subgrupper, inklusive patienter med low volume sygdom. Bivirkningerne var på niveau med placeboarmen i studiet. I ENZAMET forsøget gav tillæg af enzalutamid til kastration en forlængelse af 3-års overlevelsen fra 72% til 80% (HR 0,67; p=0.002) og i en foruddefineret subgruppeanalyse var overlevelsesgevinsten kun signifikant hos mænd, der ikke modtog docetaxel.

Kombinationsbehandling med kastration og apalutamid er undersøgt i TITAN studiet (25) [1b], der, hvad angår design, patientpopulation og opfølgning, stort set er identisk med ARCHES studiet (24) [1b]. 1052 mænd med mHSPC blev randomiseret til henholdsvis kastrationg eller kastration plus apalutamid. I TITAN studiet fandt man, at apalutamid i kombination med kastration, sammenlignet med kastration alene, signifikant forlængede den radiografiske progressionsfri overlevelse, HR 0,48, og der fandtes en signifikant bedre samlet overlevelse efter 2 år HR 0,67. Det vil sige en reduktion af risiko for død på niveau med resultaterne fra studier med tidlig kemoterapi og abirateron. Subgruppe analyse viste effekten i alle grupper, inklusive patienter med ”low volume” sygdom.

Kombinationsbehandling med kastration og darolutamid er undersøgt i ARANOTE-studiet (35) (1b), hvor 669 mænd med mHSPC blev randomiseret 2:1 til ADT ± darolutamid. Ved hovedcutoff (juni 2024) reducerede tillæg af darolutamid risikoen for radiografisk progression eller død med 46 % (HR 0,54; 95 % CI 0,41–0,71; p < 0,0001), og effekten var ensartet i både lav- og højvolumengrupper. Overlevelsesdata viser et lovende signal (OS: HR 0,81; 95 % CI 0,59–1,12), men er ikke statistisk signifikant, formentlig grundet få events. Sekundære endepunkter viser markant forlænget tid til kastrationsresistent sygdom (HR 0,40; 95 % CI 0,32–0,51) og smerteprogression (HR 0,72; 95 % CI 0,54–0,96). Bivirkninger var sammenlignelige i begge arme uden tydelig stigning i træthed, kognitive symptomer eller kardiovaskulære hændelser.

Darolutamid er ikke medtaget under hovedanbefalinger pkt. 6 da der endnu ikke foreligger OS data. Selvom der ikke er overlevelsesdata kan darolutamid anvendes** i særlige kliniske situationer hvor andre ARPI enten er kontraindiceret eller hvis der opstår ikke tolerable bivirkninger. Vurderingen beror på baggrund af data fra tripplebehandling (ARASENS) og formodet klasseeffekt set i nm-CRPC.

** medicinen er godkendt af EMA på indikation men har ikke været behandlet i medicinrådet

ARPI præparatvalg

Der findes ingen større head to head sammenlignende studier mellem ARPI men der kan være tale om en klasseeffekt. Ingen metaanalyser har vist signifikant forskel i OS gevinst mellem stofferne ved mHSPC. I nm-CRPC er der publiceret data for effekten for apalutamid, darolutamid og enzalutamid i separate studier, som viser sammenlignelige effektmål for de forskellige stoffer.

Alle ARPI øger dog generelt risikoen for kardio-vaskulære hændelser. I 2022 publicerede European Society of Cardiology deres kardio-onkologiske anbefalinger på data fra randomiserede fase III-studier og metaanalyser,

hvori der indgår en oversigt over hyppigheden af udvalgte kardiovaskulære bivirkninger ved forskellige behandlinger (kastration +/- ARPI) (36). Nyere ARPIs (apalutamid, enzalutamid og darolutamid) har en anden virkningsmekanisme sammenlignet med abirateron, Alle stofferne er potente enzymhæmmere der påvirker CYP450-systemet, og det kan medføre signifikante interaktioner med anden medicin (37), og alvorlige interaktioner bør vurderes inden opstart. Præeksisterende sygdomme, herunder kardielle, kan kontraindicere eller kræve skærpet monitorering under behandling. Der henvises til produktresumerne for hhv. abirateron (38), apalutamid (39), darolutamid (40) og enzutamid (41) for detaljer.

I særlige tilfælde bør der være opmærksomhed på at udskifte abiraterone med en nyere ARPIs (apalutamid, enzalutamid og darolutamid), som har en anden virkningsmekanisme sammenlignet med abirateron, Abirateron medfører et øget niveau af ACTH der søges imødekommet med ko-administration med prednisolon. I produktresumeet for abirateron fremgår det, at abirateron bør bruges varsomt hos patienter med komorbiditeter, som kan forventes at blive påvirket af hypertension, hypokaliæmi og/eller væskeretention, herunder nuværende eller tidligere kardiovaskulær sygdom (42). Eksklusionskriterier for de store face III studier med abirateron var NYHA klasse III–IV hjertesvigt, LVEF <50%[1], ukontrolleret hjertesvigt, ukontrolleret hypertention (≥160/95 mmHg), klinisk signifikante arytmier (43). Sikkerhedsprofilen for disse patienter er ukendt, og alternativer til abirateron bør anvendes. Prednisolon (der ko-administreres med abirateron) nedsætter insulinfølsomheden og kan forværre præeksisterende diabetes, hvorfor ovennævnte studier krævede kendt og velreguleret sygdom for inklusion.

De store fase III-studier af kombinationsbehandling ved mHSPC (ARCHES, ENZAMET, TITAN og ARANOTE) har inkluderet bredt på tværs af alder, sygdomsbyrde og performance status, og resultaterne har været konsistente i subgruppeanalyser. ARANOTE adskiller sig ved at have en mere heterogen etnisk sammensætning af patientpopulationen, herunder en højere andel patienter fra Asien sammenlignet med tidligere ARPI-studier. Effekten af darolutamid var imidlertid ensartet på tværs af etnicitet

Mellem 2/3 og alle patienter i kombinationsstudier havde synkron M1 sygdom (1). De mindre subgrupper af metakron M1 sygdom er analyseret i ARASENS og TITAN. Her indikeres effekt også i metakron M1 sygdom, mens docetaxel i GETUG-AFU15, STAMPEDE (arm C) og CHAARTED ikke synes at øge OS (HR CI inkluderer 1). Studierne inkluderer dog kun patienter med recidiv efter tidligere kurativt intenderet behandling eller nydiagnosticerede. Det er uklart om det kan overføres til patienter fulgt i mange år i watchfull wating der udvikler metastaser lang tid efter primærdiagnose.

Lokal behandling af prostata ved metastatisk prostatacancer

Effekten af livslang kastration kombineret med lokal strålebehandling (RT) mod prostata ved mHSPC er undersøgt i 3 prospektivt randomiserede studier: HORRAD (44), STAMPEDE (arm H) (45) og PEACE-1 (46). I alle studier er RT givet mod prostata alene (og ikke lymfeknuder/bækken) i lidt forskellig fraktionering, I HORRAD fandt man ingen OS gevinst hos hele populationen, men i subgruppeanalyse med <5 knoglemetastaser fandt man en ikke statistisk signifikant OS gevinst (HR = 0.68, 95% CI 0.42-1.10). I

[1] For hhv COU-AA-301, COU-AA-302 og LATTITUDE. Der er ingen nummerisk værdi angivet i STAMPEDE-protokollen, men angives som klinisk vurdering: ”confirmed clinically significant cardiovascular disease (eg, severe angina, recent myocardial infarction or a history of cardiac failure)”

STAMPEDE kunne patienter inkluderes uafhængigt af tumorbyrde; men er efterfølgende stratificeret som henholdsvis ”low / high volume” sygdom (efter CHAARTED kriterier). Alle patienter blev sat i endokrin behandling inden lokal RT, og tidlig kemoterapi blev tilbudt patienter, hvor dette var relevant. Samlet fandt studiet ingen effekt af kombinationsbehandlingen, HR = 0.90 (95% CI 0.81 to 1.01). I gruppen af patienter med ”high volume” sygdom var der ingen signifikant effekt (HR = 1.11, 95% CI 0.96 - 1.28), medens der i ”low volume” gruppen, efter 61,3 måneders opfølgning, var en signifikant forbedring i overlevelse HR= 0·64, 95% CI 0.52, 0.79). I en post hoc analyse synes effekten af aftage lineært med antallet af metastaser (47), således at det skal opfattes som et kontinuum med mulig effekt op til omkring 7 metastaser (HR≈1).
I STAMPEDE var der ligeledes som sekundært endepunkt ”symptomatic local event free survical”, hvor der i low volumepupulationen sås en reduktion i lokale gener fra cancersygdommen (HR = 0.82 (95% CI 0.64–1.05))

PEACE-1 viser, at tillæg af lokal RT til SOC har effekt i lavvolumenpopulationen – med forlængelse af rPFS (HR 0.65, 95% CI 0.45–0.94) – men uden signifikant effekt på OS (HR 0.98, 95% CI 0.66–1.45). Hos patienter med højvolumen sygdom ses ingen effekt af lokal RT på hverken OS eller rPFS. De væsentligste forskelle mellem STAMPEDE (arm H) og PEACE-1 er at 50% af populationen i PEACE-1 fik docetaxel som led i SOC mens det kun var 18% i STAMPEDE. Ingen i STAMPEDE fik ARPI. Desuden er der tillkommet flere ”næstelinje-behandlinger” i tiden mellem de 2 studer er lavet, median OS er 83 mdr for PEACE-1 og 64 mdr for STAMPEDE (arm H).

Radikal prostatektomi ved mHSPC bør ikke gøres udenfor kliniske forsøg. Flere studier er aktuelt i gang. De første data fra G-RAMMP er præsenteret i abstractform i 2025 og signalet tyder på en overlevelsesgevinst på niveau med lokal strålebehandling. Dette studie blev dog lukket tidligt grundet data fra STAMPEDE (hvorved kontrolarmen blev inferior som SOC) (48) og ingen endelige konklusioner kommer til at kunne drages fra dette studie.

Triplebehandling – kastration + ARPI + lokal RT mod prostata
I PEACE-1 (46) randomiseredes patienter med synkron M1 sygdom (≥1 knoglemetastase) 1:1:1:1 mellem 4 arme. Herunder SOC ± abirateron ± lokal RT mod prostata. Studiet rekrutterede over en længere periode, herunder væsentlige ændringer i SOC hvor tillæg af docetaxel blev tilladt (50% af studiepopulation fik docetaxel). Denne ændring vanskeliggør også studiet tolkning og generaliserbarhed. I low-volume (CHAARTED kriterier) sygdom var effekten af RT afhængig af samtidig systemisk behandling. Når RT blev givet med abirateron, reducerede det risikoen for progression eller død med HR 0,65 (95% CI 0,47–0,90). I gruppen uden abirateron sås ingen rPFS-gevinst (HR 0,94; 95% CI 0,69–1,28). Dette indikerer en interaktion mellem abirateron og RT (p-interaktion = 0,026). Der blev ikke påvist signifikant OS-gevinst ved RT i hverken low-volume (HR 0,98; 95% CI 0,72–1,33) eller hele populationen (HR 0,98; 95% CI 0,81–1,20) ved nuværende follow-up. RT forsinkede udvikling til CRPC med HR 0,74 (95% CI 0,61–0,89) i hele populationen, med konsistent effekt i både low- og high-volume grupper.
RT reducerede risikoen for alvorlige GU-komplikationer (behov for ureterstent, TUR-P eller nefrostomi) med HR 0,67 (95% CI 0,47–0,94) i hele populationen
Der var ingen signifikant forskel i forekomsten af ≥grad 3 GU- eller GI-toksicitet mellem RT og kontrol

Samlet set tyder data fra PEACE-1 og en network meta-analyse på at kombinationen af kastration + abirateron + lokal RT mod prostata er det bedste strategi ved low volume mHSPC om end det ikke er bekræftet i RCT (49).

Lokal behandling af metastaser ved metastatisk prostatacancer
En metaanalyse af de 2 største studier (STOMP og ORIOLE) med 'metastasis directed therapy' hos patienter med oligometastatisk (<4 læsioner) sygdom viste en forbedret progressionsfri overlevelse, men var uden tegn på forbedret overlevelse (50). Metastasis directed therapy bør ikke foregå udenfor kliniske forsøg, med mindre det har palliativt sigte.

Følgevirkninger til endokrin behandling
Kastration kan medføre en række bivirkninger og komplikationer, som bør adresseres proaktivt for at optimere patientsikkerhed og livskvalitet. Hovedparten af problemstillingerne bør håndteres hos egen læge i samarbejde / shared care med den behandlende urologiske / onkologiske afdeling.

1. Metabolisk syndrom og kardiovaskulær risiko

- Screen for diabetes med HbA1c ved behandlingsstart og gentaget med passende intervaller. Ved påvist diabetes henvises til endokrinolog eller egen læge.
- Mål blodlipider (total-, LDL-, HDL-kolesterol og triglycerider) ved intervaller.
- Overvej kardiologisk vurdering før opstart hos patienter med kendt hjerte-karsygdom.

2. Knoglesundhed og frakturrisiko

- Patienter bør starte dagligt tilskud af kalk og D-vitamin. Calcium og D-vitaminniveau i blodet bør kontrolleres mindst en gang årligt (51).
- Iværksæt profylaktisk behandling med denosumab eller bisfosfonater ved tegn på osteoporose. Behandlingsinduceret osteoporose kan minimeres ved samtidig behandling med denosumab/bifosfonat, hvilket understøttes af et randomiseret dansk studie (52) samt flere systematiske reviews (52-55). Number needed to treat for antiresorbtiv behandling (denosumab) ved kastrationsmonoterapi er højt og bør balanceres mod potentielle bivirkninger (56).
- Særlig opmærksom skal rettes mod patienter i behandling med ARPI's, hvor risikoen for fraktur er øget og især hos mænd i den ældste aldersgruppe (57). Risikoen for non-patologisk fraktur er undersøgt/opgjort i flere fase III studier (SPARTAN, PROSPER, PREVAIL- COU-AA-301) og tillæg af ARPI synes at fordoble risikoen.
- Hvis patienten ikke starter profylaktisk antiresorbtiv behandling bør der udføres DEXA-scanning mindst hvert andet år; hyppigere ved tidligere frakturer eller markant knogletab (1).
- Patienter med metastatisk, kastrationsresistent sygdom (mCRPC) bør tilbydes højdosis denosumab for at reducere knoglerelaterede events (SRE). Alternativ kan tilbydes zolendronsyre, som som er mindre effektivt (49). Effekten af knoglebeskyttende / antiresorbtiv behandling ses både i relation til frakturer og SRE, især ved kombinationen med radiofarmaka, men også ved kombinationen med (kastration +) ARPI alene (58).

3. Muskler, vægt og fysisk formåen

- Anbefal styrke- og vægtbærende øvelser for at bevare muskelmasse og knoglestyrke.
- Fremfør kostråd med fokus på hjertevenlige næringsstoffer, tilstrækkeligt protein og fiber.
- Opfordr til vægttab ved abdominal fedme for at mindske metabolisk belastning (1).

4. Hedeture, træthed og energiniveau

- Overvej behandling med lavdosis østrogen til lindring af betydelige vasomotoriske gener såfremt det påvirker livskvaliteten. Alternativt – balanceret mod bivirkninger – kan forsøges gabapentin, oxybutuin eller antidepressiva (2A). Neurokinin-antagonister (rettet mod det hypothalamiske temperaturcenter) har vist effekt ved moderate/svære klimakterielle gener, men er ikke undersøgt hos mænd i kastrationsbehandling (1, 59).
- Patienten bør opfordres til / henvises til / tilbydes gradueret fysisk aktivitet for at reducere tab af muskelstyrke og fatigue.

5. Psykisk trivsel og seksuel funktion

- Tilbyd psykologisk støtte eller samtaleterapi ved humørsvingninger, angst eller depression.
- Drøft forventninger til seksuel funktion; overvej rejsningsfremmende behandling eller sexologisk rådgivning ved behov (1).

Ved konsekvent screening, målrettede profylaktiske tiltag og livsstilsinterventioner kan de alvorligste komplikationer mindskes, og patienternes trivsel styrkes gennem hele behandlingsforløbet.

Patientværdier og – præferencer

På individuelt niveau skal iværksættelse af endokrin/kombinations behandling af patienter med prostatacancer indeholde en afvejning af den forventede effekt af behandlingen sammenholdt med risikoen for bivirkninger til den givne behandling. Specielt skal der tages hensyn til behandlingens effekt på livskvalitet.

Rationale

Prostatacancerens vækst er afhængig af stimulation med androgener, og den primære behandling af prostatacancer er derfor i en lang række kliniske situationer hormonal manipulation. Nyere studier har vist at der kan opnås betydelige effekt i form af længere overlevelse og udsættelse af tid til progression ved at kombinere standard endokrin behandling med enten kemoterapi og/eller ARPI.

Bemærkninger og overvejelser

Standard endokrinbehandling kan varetages på alle urologiske og onkologiske afdelinger. Anvendelse af kombinationsbehandling bør foregå på centre med speciel interesse for denne behandling og patienterne bør diskuteres på MDT konferencer.

Øget anvendelse af nyudviklede antiandrogener vil i en periode kunne medføre en stigning i udgifterne til medicinsk behandling af prostatacancer. Hvor stor denne udgift vil blive er vanskeligt at vurdere, da det vil afhænge af fordelingen mellem de forskellige behandlinger og prisen på medicinen, som må forventes

løbende at falde i takt med at konkurrerende præparater markedsføres. Bl.a. økonomi og placering af præparaterne behandles løbende i Medicinrådet.

4. Referencer

1. (EAU) EAoU. Prostate Cancer 2021 [Available from: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.
2. Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. BJU international. 2010;105(8):1074-81.
3. Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, Johansson JE, Angelsen A, Tammela TL, et al. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study. Eur J Cancer. 2015;51(10):1283-92.
4. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. JAMA. 2008;300(2):173-81.
5. Wong YN, Freedland SJ, Egleston B, Vapiwala N, Uzzo R, Armstrong K. The role of primary androgen deprivation therapy in localized prostate cancer. Eur Urol. 2009;56(4):609-16.
6. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol. 1997;79(2):235-46.
7. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, Chollet D, Leisinger HJ, Gasser T, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. J Clin Oncol. 2004;22(20):4109-18.
8. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol. 2006;24(12):1868-76.
9. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. The Journal of urology. 2000;164(5):1579-82.
10. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol. 2009;55(2):261-70.
11. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol. 2006;7(6):472-9.
12. Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Prijck L, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). Eur Urol. 2009;55(1):14-22.
13. Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, Briganti A, Brunocilla E, Carini M, et al. Predicting survival in node-positive prostate cancer after open, laparoscopic or robotic radical prostatectomy: A competing risk analysis of a multi-institutional database. Int J Urol. 2016;23(12):1000-8.
14. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338-51.
15. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valenca L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). The Prostate. 2018;78(12):889-95.

16. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014(6):CD009266.
17. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2002(1):CD003506.
18. Fizazi K, Carles-Galceran J, Foulon S. LBA5_PR - A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. Annals of Oncology. 2021.
19. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford D, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a patient and caregiver perspective and plain language summary of the ARASENS trial. Future Oncol. 2022;18(21):2585-97.
20. Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. J Clin Oncol. 2023;41(20):3595-607.
21. Tripathi A, Chen Y-H, Jarrard DF, Hahn NM, Garcia JA, Dreicer R, et al. Eight-year survival rates by baseline prognostic groups in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): An analysis from the ECOG-ACRIN 3805 (CHAARTED) trial. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):5081-.
22. Wang L, Li C, Zhao Z, Li X, Tang C, Guan Z, et al. Comparison of doublet and triplet therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. Front Oncol. 2023;13:1104242.
23. Hoeh B, Garcia CC, Wenzel M, Tian Z, Tilki D, Steuber T, et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-analysis Stratified by Disease Volume. European urology focus. 2023;9(5):838-42.
24. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(32):2974-86.
25. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;381(1):13-24.
26. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377(4):352-60.
27. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338-51.
28. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2017;84:88-101.
29. Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. Eur J Cancer. 2018;103:78-87.
30. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(2):149-58.
31. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373(8):737-46.
32. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE):

survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10024):1163-77.
33. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. Eur Urol. 2018;73(6):847-55.
34. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;381(2):121-31.
35. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. J Clin Oncol. 2024;42(36):4271-81.
36. Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Pariente A, Shaffer CM, Malouf GG, Dureau P, et al. Heart failure and atrial tachyarrhythmia on abiraterone: A pharmacovigilance study. Archives of Cardiovascular Diseases. 2020;113(1):9-21.
37. Bolek H, Yazgan SC, Yekedüz E, Kaymakcalan MD, McKay RR, Gillessen S, et al. Androgen receptor pathway inhibitors and drug–drug interactions in prostate cancer. ESMO Open. 2024;9(11).
38. European Medicines Agency. Zytiga - abiraterone [updated 18/10/2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga.
39. European Medicines Agency. Erleada - apalutamide [updated 01/12/2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada.
40. European Medicines Agency. Nubeqa - darolutamide [updated 29/08/2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa.
41. European Medicine Agency. Xtandi- enzalutamide [updated 25/11/2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi.
42. European Medicines Agency. Zytiga. ANNEX I - Summary of product characteristics. 2024.
43. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):686-700.
44. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol. 2019;75(3):410-8.
45. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10162):2353-66.
46. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, Sargos P, MacDermott R, Kelly P, et al. Efficacy and safety of prostate radiotherapy in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. Lancet. 2024;404(10467):2065-76.
47. Ali A, Hoyle A, Haran AM, Brawley CD, Cook A, Amos C, et al. Association of Bone Metastatic Burden With Survival Benefit From Prostate Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(4):555-63.
48. Falkenbach F, Beyer B, Tian Z, Karakiewicz PI, Maurer T, Budäus L, et al. GC8 – Multicentric, Prospective, Randomized Controlled Trial Comparing Best Systemic Therapy (BST) With Radical Prostatectomy or BST Alone in the Management of Men With Pauci-metastatic Prostate Cancer (RAMPP). European Urology. 2025.
49. Roy S, Fervaha G, Spratt DE, Sun Y, Kishan AU, Loblaw A, et al. Prostate Radiotherapy in Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-analysis. Eur Urol. 2024;86(1):10-7.

50. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. J Clin Oncol. 2022;40(29):3377-82.
51. Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. Urologic oncology. 2003;21(5):380-3.
52. Poulsen MH, Frost M, Abrahamsen B, Gerke O, Walter S, Lund L. Osteoporosis and prostate cancer; a 24-month prospective observational study during androgen deprivation therapy. Scand J Urol. 2019;53(1):34-9.
53. Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC, et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167(5):341-50.
54. Gul G, Sendur MA, Aksoy S, Sever AR, Altundag K. A comprehensive review of denosumab for bone metastasis in patients with solid tumors. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):133-45.
55. Joseph JS, Lam V, Patel MI. Preventing Osteoporosis in Men Taking Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Urol Oncol. 2019;2(5):551-61.
56. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2009;361(8):745-55.
57. Edmunds K, Tuffaha H, Galvao DA, Scuffham P, Newton RU. Incidence of the adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic literature review. Support Care Cancer. 2020;28(5):2079-93.
58. Gillessen S, Tombal B, Turco F, Choudhury A, Rodriguez-Vida A, Gallardo E, et al. Decrease in Fracture Rate with Mandatory Bone-protecting Agents in the EORTC 1333/PEACE-3 Trial Comparing Radium-223 Combined with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone: A Safety Analysis. Eur Urol. 2025;87(3):285-8.
59. Lin KL, Talmor B, Crumbaker M, Joshua AM. A Review of Hot Flash Management in Patients With Prostate Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2025;110(9):2509-19.

5. Metode

Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2025, afsnit 2: Methods og 6: Treatment. Link til søgestrategi ses her.

Litteraturgennemgang

Nærværende guidelines er baseret på EAUs gennemgang af litteraturen som ligger til grund for ovenstående anbefalinger (http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer). Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalingerne i denne retningslinje er baseret på Oxford 2009.

Formulering af anbefalinger

DaProCa ligger sine retningslinjer op ad EAU guidelines, baseret på en overvejende overensstemmelse mellem danske forhold og de europæiske anbefalinger, dog således, at der er taget højde for eventuelle forskelle begrundet i nationale forhold med overgangen til en nationalt koordineret retningslinje for alle cancersygdomme i 2018, har en arbejdsgruppe under DaProCa udarbejdet denne retningslinje med afsæt i Retningslinjefunktionens vejledninger og metoder.

Interessentinvolvering

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

Høring

Har ikke været i ekstern høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjerne gennemgås, diskuteres og godkendes i DaProCa inden publikation.

Administrativ godkendelse:
8. december 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af indeværende anbefalinger vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Den aktuelle viden om sekvenserne i behandlingerne er fortsat mangelfuld, og i takt med at den viden fremkommer, må det antages, at der vil kunne udvikles klarere behandlingsalgoritmer.

Forfattere og habilitet

På vegne af DAPROCA:

- Urolog. Speciallæge, klinisk lektor, Ph.d. Torben Kjær Nielsen, Afdeling for Urinvejskirurgi, Rigshospitalet.
- Urolog. Speciallæge, klinisk lektor, Ph.d. Kasper Drimer Berg, Afdeling for Urinvejskirurgi, Regionshospitalet Gødstrup.
- Urolog. Professor, overlæge, dr.med., Ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Urolog. Speciallæge Simone Braun, Afdeling for Urinvejskirurgi, Sygehus Lillebælt, Vejle.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Simon Buus, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk genetiker. Uddannelsesansvarlig ledende overlæge, Ph.d. Christina Daugaard, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Patolog. Overlæge Johanna Elversang, Afdeling for Patologi, Rigshospitalet.
- Urolog. Speciallæge Grzegor Lukasz Fojecki, Urologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Speciallæge Anne Fia Grann, Kræftafdelingen, Regionshospitalet Gødstrup.
- Klinisk onkolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
- Patolog. Speciallæge Frederik Harving. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge Lisa Lindeborg, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev og Gentofte Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Ledende overlæge, Ph.d. Christine Vestergård Madsen, Onkologisk afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle.
- Urolog. Ledende overlæge Anne Buchhave Olsen, Urologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Peter Meidahl Petersen, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet.
- Urolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk Afdeling, Esbjerg Sygehus, Syddansk Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Jimmi Søndergaard. Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., dr.med., professor Helle D Zacho, Nuklearmedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Peter Busch Østergren, Afdeling for Urinvejssygdomme, Herlev og Gentofte Universitetshospital.

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2024. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er vores opfattelse, at

aktiviteterne er bredt ud over alle potentielle interessenter og derfor ikke samlet set kan opfattes som en interessekonflikt.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/

Plan for opdatering

Retningslinjen revideres årligt i DAPROCA regi. Næste revision er planlagt ifm. internatmøde 23-25. september 2026

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaProCa i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Der er i DaProCa databasen indført indikatorer med henblik på monitorering af forbrug og behandlingssekvenser

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2025, afsnit 1(EAU guidelines_Introduktion), 6.1 (EAU guidelines_Metode) og 6.3 (EAU guidelines_Behandling).
EAUs søgning er at finde her.
Det er denne søgning, der primært danner grundlag for ovenstående søgning.

Bilag 2 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 3.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Indhold	Anbefaling 6 LHRH analog + docetaxel kombination udgår da patienter som tåler docetaxel i udgangspunktet vil tåle tripplebehandling og skal tilbydes dette. Ny anbefaling 8. Kombination af kastrationsbehandling, abiraterone og strålebehandling kan tilbydes pba data fra network-metaanalyse Opdateret OS analyse fra STAMPEDE RT Opdateret baggrund pba ARASENS volumendata Redaktionel opdatering - ensartet nomenklatur til kastrationsbehandling hvor der tidligere har været anvendt blandet ADT og LHRH. Redaktionel opdatering - ensartet nomenklatur til ARPI som samlebetegnelse af 2. generations antiandrogener og abirateron. Redaktionel opdatering – anvendelse af begreberne synkron metastatisk sygdom (på diagnosetidspunktet) og metakron metastatisk sygdom (senere/recidiv)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Indhold	Ved nydiagnosticeret "High volume" metastatisk prostatacancer anbefales triple-behandling, dvs. kombinationsbehandling med kastration + docetaxel + Abirateron Såfremt patienten ikke formodes at tåle triple behandling, anbefales tidlig kombinationsbehandling med kastration, suppleret med enten docetaxel, abirateron, apalutamid eller enzalutamid

Nyt siden version 1.2

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	Denne retningslinje har undergået en større formmæssig revision, idet der er foretaget en sammenskrivning af 2 tidligere retningslinjer, hhv.

	6.1.4 Endokrin behandling og 6.4 Behandling af nydiagnosticeret metastatisk hormon sensitiv prostatacancer. Disse to retningslinjer udgår derfor som individuelle retningslinjer og erstattes af denne.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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 sidehenvisning 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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.