



Opfølgning af prostatacancer

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

13. november 2019

Administrativ godkendelse

17. december 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. september 2020

INDEKSERING

Opfølgning, recidiv, bivirkninger, PSA

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Opfølgning efter behandling af lokaliseret prostatacancer.....	3
Opfølgning under første linje hormonbehandling af hormonsensitiv prostatacancer (CSPC).....	3
English summary.....	4
2. Introduktion.....	5
3. Grundlag.....	7
Opfølgning efter behandling af lokaliseret prostatacancer.....	7
Opfølgning under første linje hormonbehandling af hormonsensitiv prostatacancer (CSPC).....	8
4. Referencer.....	12
5. Metode.....	15
6. Monitoreringsplan.....	17
7. Bilag.....	17

Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk>

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Opfølgning efter behandling af lokaliseret prostatacancer

1. Postoperativt skal patienterne følges rutinemæssigt med en sygdomsspecifik anamnese og test af serum prostataspecifikt antigen (PSA). Disse bør udføres tre, seks og tolv måneder efter behandlingen og derefter om muligt i form af shared care hos egen læge hver sjette måned indtil tre år og derefter årligt (Stærk).
2. Ved mistanke om lokalt recidiv, bør der udelukkende foretages billeddiagnostiske undersøgelser herfor, hvis disse har betydning for behandlingsplanlægning (Stærk).
3. Anvend ikke rutinemæssigt billeddiagnostiske undersøgelser hos asymptomatiske patienter uden tegn på biokemisk recidiv (Stærk).
4. Ved knoglesmerter eller andre symptomer på eventuel progression, bør restaging overvejes uanset PSA niveau (Stærk).

Opfølgning under første linje hormonbehandling af hormonsensitiv prostatacancer (CSPC)

5. Patienterne skal evalueres med henblik på effekt (PSA) og bivirkninger tre til seks måneder efter påbegyndt endokrinterapi (Stærk).
6. Opfølgingsstrategien skal individualiseres ud fra sygdomsstadiet, tidligere symptomer, prognostiske faktorer og den givne behandling (Stærk).
7. Ved M0-sygdom bør patienter følges hvert halve år med som minimum sygdomsspecifik anamnese, rektaleksploration og PSA-bestemmelse (Stærk).
8. Ved M1-sygdom bør patienter følges med tre til seks måneders mellemrum, med som minimum sygdomsspecifik anamnese, rektaleksploration, samt bestemmelse af PSA, hæmoglobin, kreatinin og alkalisk fosfatase. Efter kastration bør testosteronniveauet kontrolleres i løbet af det første år (Stærk).
9. Rådgiv mænd i endokrinterapi (ADT) om vigtigheden af gennem en sund livsstil, at opretholde en sund kropsvægt samt årligt at lade sig screene for diabetes og hyperkolesterolemie. Anbefal supplerende D-vitamin og calcium samt denosumab eller bisfosfonat (Stærk).

10. **Rådgiv, især ved M1-sygdom, om de kliniske tegn på rygmarvskompression (Stærk).**
11. **Hos patienter med mistænkt progression skal testosteronniveauet vurderes mhp. kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) (Stærk).**
12. **Ved mistanke om sygdomsprogression (CRPC) skal opfølgningen individualiseres (Stærk).**
13. **Ved stabil asymptomatisk sygdom bør der ikke rutinemæssig foretages billeddiagnostiske undersøgelser (Stærk).**

English summary

The rationale for follow up is to assess immediate- and long-term oncological results, side effects or complications of therapy, functional outcomes and to provide psychological support to prostate cancer survivors/patients.

After radical prostatectomy and radiotherapy respectively the serum prostate-specific antigen (PSA) level > 0.2 ng/mL or an increase in PSA > 2 ng/mL above the nadir is associated with residual or recurrent disease.

Routinely follow-up asymptomatic patients, by obtaining a disease-specific history and PSA measurement, which should be performed at three, six and twelve months after treatment, then every six months until three years, and then annually.

In metastatic patients, the follow up strategy must be individualised based on stage of disease, prior symptoms, prognostic factors and the treatment given.

Advise men on androgen deprivation therapy to maintain a healthy weight (physical activity and diet), to stop smoking and have yearly screening for diabetes and hypercholesterolemia. Supplementation with vitamin D, calcium and denosumab/bisphosphonate is advised.

2. Introduktion

Formål

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

Der er flere formål med opfølgning efter initial behandling af prostatacancer:

- Forbedring af overlevelse
- Opretholdelse af livskvalitet
- Rehabilitering/palliation, herunder forebyggelse af komplikationer
- Evaluering af behandling
- Evidensskabende forskning i bl.a. behandlingseffekt og senfølger

Der findes aktuelt kun meget sparsom evidens for, hvad der er det mest effektive efterbehandlings- og opfølgingsregime (1-4). I et dansk shared care projekt af patienter med prostatacancer i Region Midt, genfandt man en udtalt patienttilfredshed ved udslusning af egnede patienter til primærsektoren (5). Forudsætningen herfor var en individuelt baseret klar skriftlig overførselsaftale med plan for opfølgingsintervaller og detaljeret beskrivelse af årsager til umiddelbar genhenvielse til specialafdeling. Langtidsopfølgning af studiet har siden vist, at patienttilfredsheden var vedvarende og ingen patienter blev tabt i overgangen mellem sektorer (6).

Rehabilitering og palliation planlægges på basis af en individuel behovsvurdering samt løbende opfølgning af de beskrevne senfølger. Hertil kan komme ikkespecifikke behov, der ligeledes skal vurderes med henblik på en evt. indsats. Den faglige indsats bør være behovsrelateret. Den kommunale indsats indenfor specielt rehabilitering har med de seneste kræftplaner fået stort fokus. På baggrund af det beskrevne standardopfølgingsprogram skal der for hver enkelt patient lægges et individuelt program for opfølgning efter afslutning af den initiale behandling.

- Alle patienter skal have udført en behovsvurdering i forbindelse med behandlingsforløbet, og status evt. med en fornyet vurdering ved afslutning af behandlingsforløb, i efterforløbet ved ændringer i tilstanden
- Behovsvurderingen kan efterfølges af en uddybende udredning, når det vurderes relevant. Herefter skal det besluttes, om der skal ydes en relevant indsats, som afstemmes med patientens og pårørendes forventninger

Vurderingen bør omfatte alle aspekter, såvel fysiske, psykiske, sociale og eksistentielle behov. På baggrund heraf besluttet det, hvilke indsatser der skal tilbydes patienten enten af den aktuelle instans eller af andre samarbejdspartnere. Der gennemføres derefter en forventningsafstemning, hvorunder patienten og eventuelle pårørende informeres om formål, muligheder og forventet udbytte af programmet.

Begrebet opfølgning dækker over en bred vifte af mulige indsatser, herunder opsporing af recidiv og resttumor, behovsvurdering, rehabilitering og palliation, håndtering af senfølger, støtte til egenomsorg m.v. Der henvises til "Opfølgningsprogrammet for prostatacancer" på Sundhedsstyrelsens hjemmeside (7), samt Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje for rehabilitering af patienter med prostatakræft (8).

Patientgruppe

Alle patienter diagnosticeret med prostatacancer, som overvåges mht. iværksættelse af behandling, patienter som har gennemført en kurativt intenderet behandling eller som på diagnosetidspunktet har metastatisk sygdom eller som udvikler metastatisk sygdom i forløbet. Det anslås, at der årligt er ca. 4.500 nydiagnosticerede patienter, samt at prævalensen er ca. 45.000 patienter.

Beskrivelse af målgrupper for opfølgning i denne retningslinjegælder alene standard urologisk/onkologiske behandlinger. En typisk udbygget og hyppig opfølgning af patienter, der deltager i kliniske forsøg, er defineret i de respektive forsøgsprotokoller.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle (læger, sygeplejersker og terapeuter i såvel primær som sekundærsektoren i det danske sundhedsvæsen).

3. Grundlag

Opfølgning efter behandling af lokaliseret prostatacancer

1. **Postoperativt skal patienterne følges rutinemæssigt med en sygdomsspecifik anamnese og test af serum prostataspecifikt antigen (PSA). Disse bør udføres tre, seks og tolv måneder efter behandlingen og derefter om muligt i form af shared care hos egen læge hver sjette måned indtil tre år og derefter årligt (Stærk).**
2. **Ved mistanke om lokalt recidiv, bør der udelukkende foretages billeddiagnostiske undersøgelser herfor, hvis disse har betydning for behandlingsplanlægning (Stærk).**
3. **Anvend ikke rutinemæssigt billeddiagnostiske undersøgelser hos asymptomatiske patienter uden tegn på biokemisk recidiv (Stærk).**
4. **Ved knoglesmerter eller andre symptomer på eventuel progression, bør restaging overvejes uanset PSA niveau (Stærk).**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturlisten i EAU Prostate Cancer Guidelines - 2019 ligger til grund for anbefalingerne. Se yderligere information om studierne og deres karakter i EAU Prostate Cancer Guideline 2019, kapitel 7 Follow-up (9).

Opfølgning med prostata-specifikt antigen (PSA)

Biokemisk recidiv forudgår typisk klinisk sygdomsrecidiv (10,11). En enkelt forhøjet PSA test bør bekræftes, inden der påbegyndes behandling, hvis denne udelukkende baseres på PSA forhøjelsen.

Definition af PSA recidiv

PSA niveauet for definitivt behandlingssvigt varierer for radikal prostatektomi (RP) og strålebehandling (RT). Sygdomsrecidiv efter RP defineres sædvanligvis ved to på hinanden følgende PSA målinger $\geq 0,2$ ng/ml (12). Ved PSA stigning på 2 ng/ml over behandlingsnadir efter kurativ strålebehandling er der i henhold til RTOG-ASTRO-konsensus definatorisk sygdomsrecidiv (13), hvilket gælder for patienter med eller uden konkomitant endokrin terapi.

PSA overvågning efter radikal prostatektomi (RP)

PSA forventes at være umåleligt inden for seks uger efter vellykket RP (14). Vedvarende postoperativt forhøjet PSA antages at skyldes enten metastatisk eller resterende lokal sygdom. Et hurtigt stigende PSA niveau antyder fjernmetastaser, mens et senere og langsomt stigende niveau sandsynligvis skyldes lokalt recidiv (15).

PSA overvågning efter strålebehandling (RT)

Efter monoterapeutisk RT falder PSA niveauet langsomt sammenlignet med efter RP. Et PSA nadir $<0,5$ ng/ml er forbundet med et gunstigt resultat efter RT (16), omend den optimale værdi er kontroversiel. Ved lokalt

recidiv er PSA fordoblingstiden typisk betydelig længere (13 måneder) sammenlignet med ved fjernmetastaser (3 måneder) (17)).

Prostatapalpation ved rektaleksploration

Den postoperative opfølgning efter RP kan udgøres af PSA måling (18).

Billeddiagnostik

Billeddiagnostiske modaliteter har ingen plads i rutinemæssig opfølgning af lokaliseret prostatacancer, ligesom bioptering af prostatalejet, den urethrovessikale anastomose eller bestrålet prostata kun er indiceret, hvis et lokalt recidiv har behandlingskonsekvens.

Biokemisk recidiv efter behandling for klinisk lokaliseret prostatacancer indtræder typisk tidligt, selvom det først efter flere år vil manifestere sig klinisk. Patienterne bør derfor følges tæt under den første efterbehandlingstid, hvor risikoen for behandlingssvigt er højest. PSA måling og sygdomsspecifik anamnese anbefales postoperativt efter tre, seks og tolv måneder, derefter hver sjette måned til tre år og derefter årligt. Patienter med lavt differentierede og lokalt fremskredne tumorer eller med positive marginer kan overvejes fulgt tættere. Høj alder eller betydende komorbiditet kan overflødig gøre opfølgning af symptomfri patienter.

Patientværdier og – præferencer

Opfølgningsprogrammerne er ud over de overordnede anbefalinger baseret på løbende behovsvurdering/afstemning med patient og pårørende. Der er aktuelt ikke god evidens for optimal opfølgning, hvorfor denne bør søges klarlagt.

Rationale

Sygdoms- og behandlingsopfølgningen er tilrettelagt for de forskellige sygdomsstadier og inkluderer løbende behovsvurderinger/afstemninger med patient og pårørende samt individuel differentiering. Unødvendigt fremmøde og undersøgelser søges undgået og der er i opfølgningsprogrammet lagt vægt på medinddragelse af det nære sundhedsvæsen inkl. de praktiserende læger og kommunale rehabiliteringscentre.

Bemærkninger og overvejelser

I opfølgning af kræftsygdomme er der generelt behov for en medinddragelse af det nære sundhedsvæsen inkl. de praktiserende læger og kommunale rehabiliteringscentre. Der vil i den forbindelse være behov for at styrke primærsektoren og sikre ensartede kompetencer og tilbud i hele landet.

Opfølgning under første linje hormonbehandling af hormonsensitiv prostatacancer (CSPC)

- 5. Patienterne skal evalueres med henblik på effekt (PSA) og bivirkninger tre til seks måneder efter påbegyndt endokrinterapi (Stærk).**

6. **Opfølgingsstrategien skal individualiseres ud fra sygdomsstadiet, tidligere symptomer, prognostiske faktorer og den givne behandling (Stærk).**
7. **Ved M0-sygdom bør patienter følges hvert halve år med som minimum sygdomsspecifik anamnese, rektaleksploration og PSA-bestemmelse (Stærk).**
8. **Ved M1-sygdom bør patienter følges med tre til seks måneders mellemrum, med som minimum sygdomsspecifik anamnese, rektaleksploration, samt bestemmelse af PSA, hæmoglobin, kreatinin og alkalisk fosfatase. Efter kastration bør testosteronniveauet kontrolleres i løbet af det første år (Stærk).**
9. **Rådgiv mænd i endokrinterapi (ADT) om vigtigheden af gennem en sund livsstil, at opretholde en sund kropsvægt samt årligt at lade sig screene for diabetes og hypercholesterolæmi. Anbefal supplerende D-vitamin og calcium samt denosumab eller bisfosfonat (Stærk).**
10. **Rådgiv, især ved M1-sygdom, om de kliniske tegn på rygmarvskompression (Stærk).**
11. **Hos patienter med mistænkt progression skal testosteronniveauet vurderes mhp. kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) (Stærk).**
12. **Ved mistanke om sygdomsprogression (CRPC) skal opfølgningen individualiseres (Stærk).**
13. **Ved stabil asymptomatisk sygdom bør der ikke rutinemæssig foretages billeddiagnostiske undersøgelser (Stærk).**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturlisten i EAU Prostate Cancer Guidelines - 2019 ligger til grund for anbefalingerne. Se yderligere information om studierne og deres karakter i EAU Prostate Cancer Guideline 2019, kapitel 7 Follow-up (9). Opfølgning ved HSPC bør individualiseres, da biokemisk recidiv kan være forbundet med hurtig radiologisk og symptomatisk progression. Den individuelle opfølgning af kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) beskrives i retningslinje afsnit 6.5. Hovedmålene med opfølgning ved CSCP er at sikre behandlings compliance, overvåge behandlingsrespons og bivirkninger, samt at sikre individualiseret behandlingsskift ved udvikling af CRPC. Af ressourcemæssige årsager bør supplerende undersøgelser begrænses til, hvor disse har klinisk konsekvens.

Klinisk opfølgning

Den regelmæssige kliniske opfølgning kan ikke erstattes af hverken laboratorieundersøgelser eller billeddiagnostiske undersøgelser. Ved metastatisk sygdom er det vigtigt at rådgive patienter om tidlige tegn på rygmarvskompression, risiko for knoglebrud samt komplikationer ved obstruktion af øvre og nedre urinveje.

Biokemisk overvågning

PSA er en nøglemarkør i opfølgningen af behandlingsrespons samt prognose ved HSPC (19). PSA-niveauet stiger normalt flere måneder forud for kliniske symptomer, uden at PSA-niveauet alene er tilstrækkeligt til at definere progression, da klinisk progression i form af typisk knoglesmerter ved stabilt PSA er rapporteret. Testosteronkoncentrationen bør hos mænd i kastrationsbehandling sikres i kastrationsniveau (<50 ng/dl). I flere tilfælde opnås ikke kastrationsniveau og skift til en anden agonist/antagonist eller orkektomi bør overvejes. Herudover ses hos op mod hver fjerde patient i langtidsbehandling midlertidige testosteronstigninger > 50 ng/dl (20). Ved stigende PSA og/eller klinisk progression skal serumtestosteron evalueres for at udelukke evt. udvikling af CRPC. Et stigende kreatinniveau kan være forbundet med bilateral ureteral obstruktion eller urinretention. Hæmoglobinfall i forbindelse med kastrationsbehandling har udover betydelig træthed (fatigue) vist sig forbundet med kortere progressionsfri- og overordnede overlevelse (21). Leverfunktionen bør under antiandrogenbehandling monitoreres pga. risiko for toksicitet. Alkalisk fosfatase kan stige sekundært til progression af knoglemetastaser samt androgen-induceret osteoporose (22).

Billeddiagnostisk overvågning

Asymptomatiske patienter med stabilt PSA-niveau bør ikke med jævne mellemrum underkastes billeddiagnostik (23). Ligesom ved PSA-progression, der tyder på udvikling af CRPC-status, vil nye symptomatiske knoglelæsioner samt overvejelser om behandlingsmodifikation kræve en billeddiagnostisk undersøgelse (der henvises til kapitel 8 vedr. billeddiagnostik). Behovet for supplerende billeddiagnostik afhænger af symptomer eller mulige efterfølgende behandlinger.

Overvågning af metaboliske komplikationer

Kastrationsbehandling medfører risiko for en lang række komplikationer. Blandt de alvorligste hører metabolisk syndrom, kardiovaskulære sygdomme og knogletab. Under kastrationsbehandling bør alle patienterne ved behandlingsstart og herefter regelmæssigt screenes for diabetes med kontrol af fastende blod-glucose, HbA1c samt blodlipidniveau. Mænd med nedsat glukosetolerance og/eller diabetes bør henvises til en endokrin konsultation, ligesom en kardiologisk konsultation inden kastration bør overvejes hos mænd med anamnestisk hjerte-karsygdom. Overvågning af serum D-vitamin og calciumniveauet bør rutinemæssigt kontrolleres under behandling med kastration (24), ligesom antihormonel behandlingsinduceret osteoporose profylaktisk bør minimeres ved samtidig behandling med denosumab/bifosfonat, hvilket understøttes af et randomiseret dansk studie (25) samt flere systematiske reviews (26-29).

Patienter i kastrationsbehandling bør rådgives om livsstilændringer (kost, motion og rygestop) og behandles for eksisterende diabetes, hyperlipidæmi og hypertension (20,22). Hos patienter med forhøjet risiko for udvikling af kardiovaskulære komplikationer bør kastrationen om muligt overvejet udsat.

Efter påbegyndt kastration anbefales patienter ved et gunstigt behandlingsrespons og acceptable bivirkninger som udgangspunkt fulgt med tre til seks måneders intervaller. Den enkelte patient bør tilrådes til at reagere på tilkommende symptomer.

Patientværdier og – præferencer

Opfølgingsprogrammerne er ud over de overordnede anbefalinger baseret på løbene behovsvurdering/afstemning med patient og pårørende. Der er aktuelt ikke god evidens for optimal opfølgning, hvorfor denne bør søges klarlagt.

Rationale

Sygdoms- og behandlingsopfølgningen er tilrettelagt for de forskellige sygdomsstadier og inkluderer løbene behovsvurderinger/afstemninger med patient og pårørende samt individuel differentiering. Unødvendigt fremmøde og undersøgelser søges undgået og der er i opfølgingsprogrammet lagt vægt på medinddragelse af det nære sundhedsvæsen inkl. de praktiserende læger og kommunale rehabiliteringscentre.

Bemærkninger og overvejelser

I opfølgning af kræftsygdomme er der generelt behov for en medinddragelse af det nære sundhedsvæsen inkl. de praktiserende læger og kommunale rehabiliteringscentre. Der vil i den forbindelse være behov for at styrke primærsektoren og sikre ensartede kompetencer og tilbud i hele landet.

4. Referencer

- (1) Nielsen JD, Palshof T, Mainz J, Jensen AB, Olesen F. Randomised controlled trial of a shared care programme for newly referred cancer patients: bridging the gap between general practice and hospital. *Qual Saf Health Care* 2003 Aug;12(4):263-272.
- (2) Johansson B, Holmberg L, Berglund G, Brandberg Y, Hellbom M, Persson C, et al. Reduced utilisation of specialist care among elderly cancer patients: a randomised study of a primary healthcare intervention. *Eur J Cancer* 2001 Nov;37(17):2161-2168.
- (3) Johansson B, Berglund G, Hoffman K, Glimelius B, Sjoden PO. The role of the general practitioner in cancer care and the effect of an extended information routine. *Scand J Prim Health Care* 2000 Sep;18(3):143-148.
- (4) Weller D, McGorm K. GP versus hospital follow up for cancer patients. Is the choice based on evidence? *Aust Fam Physician* 1999 Apr;28(4):356-359.
- (5) Lund L, Jonler M, Graversen PH, Borre M, Bro F. Shared care is a model for patients with stable prostate cancer. *Dan Med J* 2013 Aug;60(8):A4691.
- (6) Lund AS, Lund L, Jonler M, Graversen P, Bro F, Borre M. Shared care in prostate cancer: a three-year follow-up. *Scand J Urol* 2016 Oct;50(5):346-351.
- (7) Sundhedsstyrelsen. Opfølgingsprogram for prostatacancer. 2015; Available at: https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~/_media/A31EE8CF1A4D4FB4B5868302E27273F7.ashx.
- (8) Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for rehabilitering af patienter med prostatakræft. 2016; Available at: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/nkr-rehabilitering-prostatakræft>.
- (9) EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2019; Available at: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3.
- (10) Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006 Aug 20;24(24):3973-3978.
- (11) Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005 Mar;173(3):797-802.
- (12) Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004 Apr;58(4):382-390.
- (13) Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized

prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Jul 15;65(4):965-974.

(14) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989 May;141(5):1076-1083.

(15) Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 May;43(5):649-659.

(16) Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar 15;64(4):1140-1150.

(17) Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1412-1417.

(18) Chaplin BJ, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur Urol* 2005 Dec;48(6):906-910.

(19) Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug 20;24(24):3984-3990.

(20) Morote J, Planas J, Salvador C, Raventos CX, Catalan R, Reventos J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2009 Feb;103(3):332-5; discussion 335.

(21) Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer* 2006 Aug 1;107(3):489-496.

(22) Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):101-107.

(23) Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992 Sep;70(3):295-298.

(24) Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol* 2003 Sep-Oct;21(5):380-383.

(25) 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 Feb;53(1):34-39.

- (26) Galvano A, Scaturro D, Badalamenti G, Incorvaia L, Rizzo S, Castellana L, et al. Denosumab for bone health in prostate and breast cancer patients receiving endocrine therapy? A systematic review and a meta-analysis of randomized trials. *Journal of Bone Oncology* 2019 10/01;18:100252.
- (27) 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 Sep;2(5):551-561.
- (28) 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 Sep 5;167(5):341-350.
- (29) 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):133-145.
- (30) EAU. EAU Handbook for Guidelines Development. 2017; Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Production-Handbook-July-17.pdf>. Accessed 01/25, 2018.

5. Metode

Retningslinjen er adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines – 2019 (9). Da man i 2015 i Sundhedsstyrelsesregi har udarbejdet et nationalt opfølgingsprogram for patienter med prostatacancer (7), er litteraturen i forbindelse med shared-care baseret varetagelse af dele af opfølgningen i primærsektoren udvidet i forhold til bl.a. danske erfaringer på området.

Litteratursøgning

EAUs litteratursøgning (EAU Prostate Cancer Guidelines – 2019 (9)) har ligget til grund for anbefalingerne. Der er foretaget en supplerende og opdaterende søgning på PUBMED [*shared care, prostate cancer*].

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen (10-24) er ligesom anbefalingernes styrkeangivelse adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines – 2019 (9). EAU anvender en modificeret version af GRADE og Oxford 2009 som metode til gradering af litteratur og anbefalinger, hvorfor anbefalingerne i denne version af retningslinjen vil være præsenteret med (strong) eller (weak). For yderligere information om basis for at gradere (strong) eller (weak) henvises der til EAU's EAU Handbook for Guidelines Development fra 2017 (30)7.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingens formulering er primært adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines – 2019 (9). Formuleringen har været forelagt medlemmerne i DAPROCA og afslutningsvist endeligt godkendt i plenum. Herudover over henvises til Sundhedsstyrelsens "Opfølgingsprogram for prostatacancer" fra 2015 (7).

Interessentinvolvering

Der har ikke i denne version af retningslinjen været involvering af patienter. Udarbejdelse af retningslinjen lå forud for patientrepræsentation i DAPROCA.

Høring og godkendelse

DAPROCA's medlemmer har foretaget review og kommenteret retningslinjen, hvorefter den i plenum er gennemgået med henblik på endelig godkendelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af de aktuelle anbefalinger vurderes at udløse merudgifter, men en udvidet medinddragelse og udbygning af primærsektoren/det nære sundhedsvæsen vil medføre yderligere udgifter.

Behov for yderligere forskning

Retningslinjerne for opfølgning bør så vidt muligt være evidensbaserede. Specielt anbefalinger i forhold til hyppighed af fremmøder og billeddiagnostiske undersøgelser samt shared care med inddragelse af primærsektoren bygger på henholdsvis tradition og intentioner. Der er derfor på mange områder behov for

mere forskning og systematisk erfaringsopsamling inden for opfølgning. Kun derved kan kvaliteten i indsatserne fastholdes og forøges fremover.

Forfattere

På vegne af DAPROCA:

- Michael Borre, Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Helle Hvarness, Urolog. Overlæge, Lindrende behandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Anne Juel Christensen, Klinisk onkolog. Overlæge, Onkologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Lise Bentzen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Klaus Brasso, Urolog. Professor, overlæge, Ph.d., Urologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Johanna Elversang, Patolog. Afdelingslæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet.
- Ole Graumann, Radiolog. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor, Radiologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Steinbjørn Hansen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Henrik Jakobsen, Urolog. Overlæge, Afdeling for Urinvejs sygdomme, Herlev og Gentofte Hospital.
- Henriette Lindberg, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Afdeling for kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Mette Moe, Klinisk onkolog. Overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Henrik Møller, Epidemiolog. Epidemiolog (faglig leder), professor, dr.med., Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Marie Thue Pank, Urolog. Afdelingslæge, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Astrid Petersen. Patolog. Overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital.
- Peter Meidahl Petersen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urolog. Afdelingslæge, Ph.d., Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Hans-Erik Wittendorff, Urolog. Overlæge, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
- Helle D Zacho, Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2019. 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. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Det er vanskeligt at monitorere retningslinjen uden adgang den nationale kvalitetsdatabases adgang til laboratoriedata – særligt PSA er nøglevariablen. PRO vil som fremtidigt redskab udgøre en vigtig informationskilde.

Plan for audit og feedback

Den udtalte og til stadighed strammere persondatalovgivning gør "patient reported outcome" (PRO) til en afgørende vigtig fremtidig datakilde til opsamling af opfølgingsdata. PRO bør geninkorporeres i den kliniske kvalitetsdatabase for prostatacancer.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

EAUs søgning er at finde via: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/2019-EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Prostate-Cancer-Search-Strategiesv2.pdf> Det er denne søgning, der primært danner grundlag for ovenstående søgning. Søgningerne er foretaget i Medline, EMBASE og Cochrane Libraries og er foretaget i perioden 1. april 2018 til 19. maj 2018.