

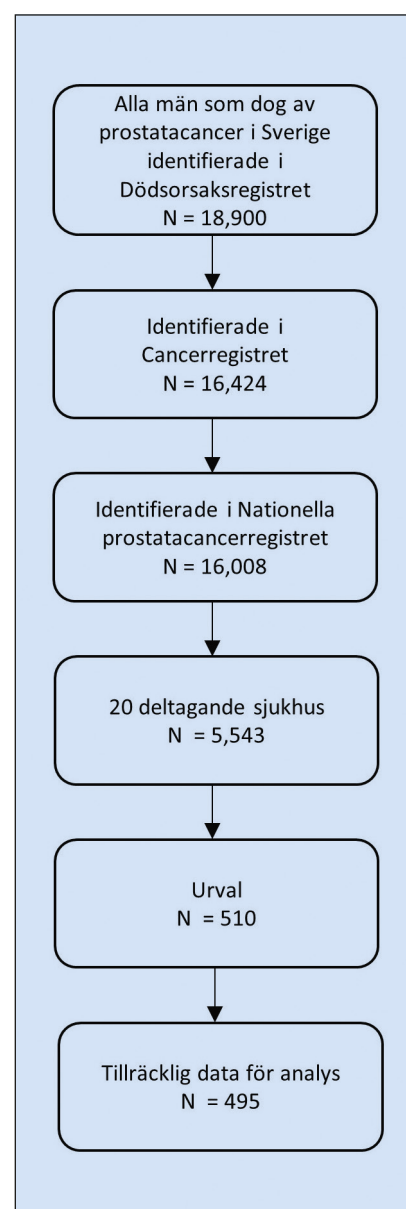
I Sverige lever cirka 188 000 män med prostatacancer, och de allra flesta av dem kommer inte att dö av sin cancer. Det beror på att allt fler lågrisktumörer upptäcks på grund av PSA-testning och tidig diagnostik, men också på förbättrad utredning och behandling. Korrekt klassifikation av dödsorsak är viktig, men ofta svår – framför allt vid mycket hög ålder. Mer än hälften av alla män som dog av prostatacancer i Sverige under 2020 var över 80 år. Bland dessa män och bland män med lågriskcancer finns en risk att prostatacancer felaktigt anges som dödsorsak om ingen annan uppenbar orsak finns, trots att belägg för prostatacancer-progress saknas. Här beskriver **Andri Wilberg Orrason** senaste nytt på detta angelägna område.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen hos män i västvärlden¹. De senaste två decennierna har användning av radikal behandling för prostatacancer ökat, samtidigt som död av prostatacancer har minskat med 20 procent²⁻⁴. I Sverige är det stora skillnader mellan åldersgrupper i denna minskning. Bland män under 80 år har denna minskning varit 50 procent men bara 13 procent bland män över 80 år. Detta kan till del förklaras av att äldre män oftare diagnostiseras med avancerad prostatacancer och sällan behandlas radikalt^{5,6}. En annan förklaring till dessa skillnader kan bero på svårigheter i dödsorsaksbestämningen hos gamla multisjuka män⁷⁻⁹. Äldre män med lågrisk prostatacancer kan därför ha en ”sticky-diagnosis bias”, det vill säga prostatacancer bedöms som huvuddödsorsak trots att evidens för progress av prostatacancer saknas¹⁰.

Syftet med denna studie var att undersöka graden av evidensen för prostatacancerprogress bland män i olika åldrar och med olika riskkategorier. För att åstadkomma detta eftergranskades journaler för män som enligt Dödsorsaksregistret dött av prostatacancer.

MATERIAL OCH METODER

Vi identifierade 18 900 män i Sverige som dog av prostatacancer mellan 2011 och 2018 enligt Dödsorsaksregistret (Figur 1). 16 008 av dessa män fanns med i Nationella prostatacancerregistret (NPCR) som innehåller data om cancerkaraktäristik, diagnostik, och behandling³. Av dessa 16 008 män, identifierade vi 5 543 män som behandlades på ett av 20 sjukhus i studien. Vi tog fram ett randomiserat urval av 512 män från dessa sjukhus baserat på ålder vid död och riskkategori vid diagnos. Riskkategori vid diagnos definierades som: *Lågrisk*,



Figur 1. Urval av 495 män som dog av prostatacancer enligt Dödsorsaksregistret mellan 2011 och 2018, vars alla tillgängliga journalförhandlingar eftergranskades för evidens för prostatacancerprogression.

A photograph of a hospital room. In the foreground, a hospital bed with a wooden frame is covered with a light blue blanket and white pillows. To the left of the bed, a medical monitor on a stand is visible. On the wall behind the bed, there is a large electrical panel with various outlets and switches. A blue sign is attached to the panel. The room has a clean, clinical appearance with light-colored walls.

Prostatacancerdöd bland äldre – ofta baserad på svag evidens

kliniskt stadium T1–T2, Gleason score 6 och PSA <10 ng/ml; *mellanrisk*, T1–T2, Gleason score 7 och/eller PSA 10–19.9 ng/ml; *högrisk lokaliserad eller lokalt avancerad*, T3, Gleason score 8–10 och/eller PSA 20–49.9 ng/ml; *regionala metastaser*, T4, N1 och/eller PSA 50–99.9 ng/ml; *fjärrmetastaser*, M1 eller ≥100 ng/ml. Vi exkluderade män över 90 år och antog att dessa män hade samma evidensunderlag som män 85–89 år.

För att gradera evidensen för prostatacancerprogress skapade vi ett poängsystem baserat på sista fem PSA-värden, metastaser på bildundersökning med skelettscintigrafi, röntgen, datortomografi, positronsemissionstomografi eller magnetkamera, behandling med GnRH agonist eller orkidektomi, och kastrationsresistens (Tabell 1). Det sista definierades som PSA ≥50 ng/ml på GnRH, eller behandling med kemoterapi eller Radium-223. Evidenssumman graderades efter följande: 0 poäng – ingen evidens, 1 poäng – måttlig evidens, 2–9 poäng – stark evidens.

	POÄNG
PSA > 100 ng/ml	1
PSA dubblingstid <6 månader ^a	1
Metastaser på bildundersökning ^b	
≤3 skelettmetastaser	2
Viscerala metastaser eller >3 skelettmetastaser	3
GnRH eller orkidektomi	1
Kastrationsresistent prostatacancer ^c	3
PSA, prostate-specific antigen; GnRH, gonadotropin releasing hormone agonist	

Tabell 1. Faktorer från journalförhandlingar som användes för objektiv värdering av evidensen för prostatacancerprogression.

RESULTAT

Baslinjedata

495/510 (97%) av männen i urvalet hade tillräckligt med data för analys. Äldre jämfört med yngre män, fick mindre ofta radikal behandling (12% vs. 54%) och hade mer komorbiditet vid diagnos (45% vs. 26% med Charlson Comorbidity Index >2) (Tabell 2). Äldre män hade oftare lägre PSA-värden före död (61 vs. 165 ng/ml), PSA dubblingstid mindre än sex månader (28% vs. 44%), skelettsmärta (47% vs. 63%), och behandlades mindre ofta för kastrationsresistent prostatacancer (8% vs. 50%) (Tabell 3).

Evidens för prostatacancerprogression

Ingen eller måttlig evidens var vanligare hos äldre jämfört med yngre män (29% vs. 14%), medan stark evidens var mindre vanligt hos äldre män (71% vs. 86%) (Tabell 4). Andelen män med ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogress minskade med högre riskkategori; 25% för män med lågrisk, 20% för mellanrisk, 17% för högrisk och 9% för män med metastaser. Analys av ålder vid död och riskkategori visade att för yngre män minskade andelen män med ingen eller måttlig evidens med högre riskkategori;

	<70 år N=73	70–74 år N=73	75–79 år N=74	80–84 år N=73	85–89 år N=202
Ålder vid död, medelvärde (SD)	67 [65, 68]	72 [71, 73]	77 [76, 78]	82 [81, 83]	87 [86, 88]
Ålder vid diagnos, medelvärde (SD)	58 [54, 60]	64 [60, 67]	68 [66, 72]	72 [68, 76]	75 [72, 79]
Riskkategori, n (%)					
Lågrisk	24 (33)	23 (32)	25 (34)	24 (33)	66 (33)
Mellanrisk	29 (40)	30 (41)	30 (41)	29 (40)	81 (40)
Högrisk	15 (21)	15 (21)	15 (21)	15 (21)	41 (20)
Regionala/fjärrmetastaser	5 (7)	5 (7)	4 (5)	5 (7)	14 (7)
Primär behandling, n (%)					
Radikal strålbehandling	17 (23)	14 (19)	14 (19)	10 (14)	19 (9)
Radikal prostatektomi	39 (53)	30 (41)	19 (26)	8 (11)	6 (3)
Hormonbehandling ^a	5 (7)	15 (21)	11 (15)	24 (33)	62 (31)
Konservativ behandling	10 (14)	12 (16)	29 (39)	30 (41)	105 (52)
Data saknas	2 (3)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	10 (5)
Charlson Comorbidity Index, n (%)					
0	31 (42)	24 (33)	15 (20)	13 (18)	31 (15)
1	14 (19)	16 (22)	16 (22)	17 (23)	36 (18)
2	16 (22)	14 (19)	16 (22)	19 (26)	45 (22)
≥3	12 (16)	19 (26)	27 (36)	224 (32)	90 (45)

^aInklusive bicalutamide, gonadotropin releasing hormone agonist, och orkidektomi.
SD, standarddeviation

Tabell 2. Baslinjekarakteristik enligt ålder vid död för 495 män från stratifierat urval av män från NPCR som dog av prostatacancer mellan 2011 och 2018 enligt Dödsorsaksregistret.

	<70 år N=73	70–74 år N=73	75–79 år N=74	80–84 år N=73	85–89 år N=202
Sista PSA, ng/ml median [IQR]	282 [57, 844]	119 [3, 643]	133 [9, 564]	108 [10, 607]	61 [10, 290]
Sista PSA, ng/ml					
<50	18 (25)	29 (40)	29 (39)	25 (34)	93 (46)
50–99	7 (10)	5 (7)	7 (9)	9 (12)	18 (9)
≥100	48 (66)	39 (53)	38 (51)	39 (53)	90 (45)
Data saknas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Antal dagar från sista PSA median [IQR]	43 [22, 122]	41 [17, 111]	65 [32, 129]	57 [23, 182]	106 [38, 210]
PSA dubbleringstid <6 månader, n (%)	34 (47)	31 (43)	34 (46)	30 (41)	57 (28)
Data saknas	3 (4)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	4 (2)
Skelettmärta sista 3 månader, n (%)	58 (79)	41 (56)	41 (55)	40 (55)	95 (47)
Opioidanvändning sista 6 månader^a, n (%)	47 (64)	36 (49)	39 (53)	34 (47)	92 (46)
Bildundersökning^b, n (%)					
Inga metastaser	6 (8)	14 (19)	12 (16)	16 (22)	78 (39)
1–3 metastaser	4 (5)	4 (5)	8 (11)	14 (19)	28 (14)
>3 metastaser	63 (86)	55 (75)	54 (73)	43 (58)	96 (48)
Viscerala metastaser	20 (28)	24 (33)	19 (26)	11 (15)	30 (15)
GnRH, n (%)	66 (90)	53 (72)	61 (82)	56 (77)	147 (73)
Orkidektomi, n (%)	2 (3)	6 (8)	4 (5)	7 (10)	17 (8)
Kastrationsresistant prostatacancer^c, n(%)					
Kemoterapi	55 (75)	32 (44)	29 (39)	4 (5)	5 (2)
Abiraterone	22 (30)	10 (14)	7 (9)	5 (7)	4 (2)
Enzalutamid	15 (21)	10 (14)	10 (14)	2 (3)	10 (5)
Ra-223	10 (14)	7 (10)	4 (5)	0 (0)	2 (1)
Enbart klinisk bedömning	2 (3)	10 (14)	11 (15)	30 (41)	70 (35)
≥1 av ovanstående	60 (82)	49 (67)	44 (59)	38 (52)	87 (43)
GnRH, gonadotropin releasing hormone agonist, IQR, inter-quartile range, PSA, prostate-specific antigen					

Tabell 3. Evidensgrad för prostatacancerprogression för 495 män som dog av prostatacancer mellan 2011 och 2018 enligt Dödsorsaksregistret.

21% för lågrisk, 14% för mellanrisk, 8% för högrisk och 0% för metastaser (Figur 2). Däremot var det liten skillnad i evidensgraden för prostatacancerprogress mellan riskkategorier bland äldre män; 31% för lågrisk, 29% för mellanrisk, 29% högrisk, 21% för metastaser. När resultaten överförs på alla män (n = 5,543) som dog av prostatacancer enligt Dödsorsaksregistret i studien, hade 5% ingen evidens och 13% ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogression (Tabell 4). Av de 5 543 männen var 35% (1924/5543) över 85 år, och av dessa hade 25% ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogression. Totalt 6% (274/5543) hade lågrisk prostatacancer och av dessa hade 34% ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogress.

DISKUSSION

I vår studie var hög ålder vid död och låg-

		Ingen evidens 0 poäng		Måttlig evidens 1 poäng		Stark evidens ≥ 2 poäng	
		Urval	20 sjukhus	Urval	20 sjukhus	Urval	20 sjukhus
		n (%)	% (95% CI)	n (%)	% (95% CI)	n (%)	% (95% CI)
Ålder vid död (år)							
<70	5 (7)	1 (0–20)	0 (0)	0 (0–19)	68 (93)	99 (81–100)	
70–74	11 (15)	4 (0–22)	3 (4)	1 (0–19)	59 (81)	95 (77–100)	
75–79	7 (9)	4 (0–22)	3 (4)	2 (0–21)	64 (86)	94 (76–100)	
80–84	7 (10)	4 (0–17)	5 (7)	4 (0–17)	61 (84)	91 (79–100)	
85–89	28 (14)	7 (1–14)	30 (15)	18 (4–33)	144 (71)	74 (59–90)	
Riskkategori							
Lågrisk	29 (18)	18 (14–23)	11 (7)	6 (4–9)	122 (75)	76 (71–80)	
Mellanrisk	21 (11)	10 (6–14)	18 (9)	10 (6–14)	160 (80)	80 (74–85)	
Högrisk	8 (8)	9 (2–15)	9 (9)	10 (3–17)	84 (83)	81 (73–90)	
Regionala eller fjärrmetastaser	0 (0)	10 (6–14)	3 (9)	11 (6–16)	30 (91)	79 (72–84)	
CI, konfidensintervall							

Tabell 4. Evidensgrad för prostatacancerprogression för urval av 495 män och alla män från 20 deltagande sjukhus (n = 5543) som dog av prostatacancer mellan 2011 och 2018 enligt Dödsorsaksregistret. Resultat per ålder vid död och riskkategori vid diagnos.

XTANDI™ 40 mg filmdragerade tabletter (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi. Behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6 i produktresumén). **Varningar och försiktighet: Risk för krampfall:** Användning av enzalutamid har förknippats med krampfall (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampfall tas från fall till fall. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:** Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått XTANDI (se avsnitt 4.8 i produktresumén). PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypotoni. En diagnos av PRES kräver hjärnabbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av XTANDI hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. **Sekundära maligniteter:** Fall av sekundära maligniteter har rapporterats hos patienter som behandlats med enzalutamid i kliniska studier. I kliniska fas 3-studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med enzalutamid, och vanligare än i placebogrupperna, cancer i urinblåsan (0,3 %), adenokarcinom i tjocktarmen (0,2 %), övergångsepitelcancer (0,2 %) och övergångsepitelcancer i urinblåsan (0,1 %). Patienter bör uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare vid tecken på gastrointestinal blödning, makroskopisk hematuri eller om symtom som dysuri eller urinträngningar utvecklas under behandling med enzalutamid. **Samtidig behandling med andra läkemedel:** Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5 i produktresumén). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5 i produktresumén) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om XTANDI administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5 i produktresumén). **Nedsatt njurfunktion:** Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. **Kraftigt nedsatt leverfunktion:** En ökad halveringstid för enzalutamid har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5 i produktresumén) kan öka. **Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom:** Fas 3-studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) ≥45 %, bradykardi eller okontrollerad hypertoni. Detta bör beaktas om XTANDI förskrivs till dessa patienter. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet:** För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5 i produktresumén), bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med XTANDI påbörjas. **Användning med kemoterapi:** Säkerheten och effekten vid samtidig användning av XTANDI och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5 i produktresumén); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. **Överkänslighetsreaktioner:** Överkänslighetsreaktioner manifesterade med symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Allvarliga hudbiverkningar har rapporterats med enzalutamid. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom, samt noga följas upp, med avseende på hudreaktioner. **Hjälpämnen:** Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". **Biverkningar: Sammanfattning av säkerhetsprofilen:** De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, hypertoni, frakturer och fall. Andra viktiga biverkningar omfattar ischemisk hjärtsjukdom och krampfall. Krampfall inträffade hos 0,5 % av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,2 % av de placebobebehandlade patienterna och hos 0,3 % av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriot reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4 i produktresumén). **Lista över biverkningar i tabellform:** Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorier definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering av organsystem	Biverkning och frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: ansiktsödem, tungödem, läppödem, faryngealt ödem
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuell hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga: huvudvärk, nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, rastlösa ben-syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampfall* ingen känd frekvens*: posteriot reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärtat	vanliga: ischemisk hjärtsjukdom+ ingen känd frekvens*: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén)
Blodkärl	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: erythema multiforme, utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mycket vanliga: frakturer+ ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramp, muskelsvaghet, ryggsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga: asteni, trötthet
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	mycket vanliga: fall

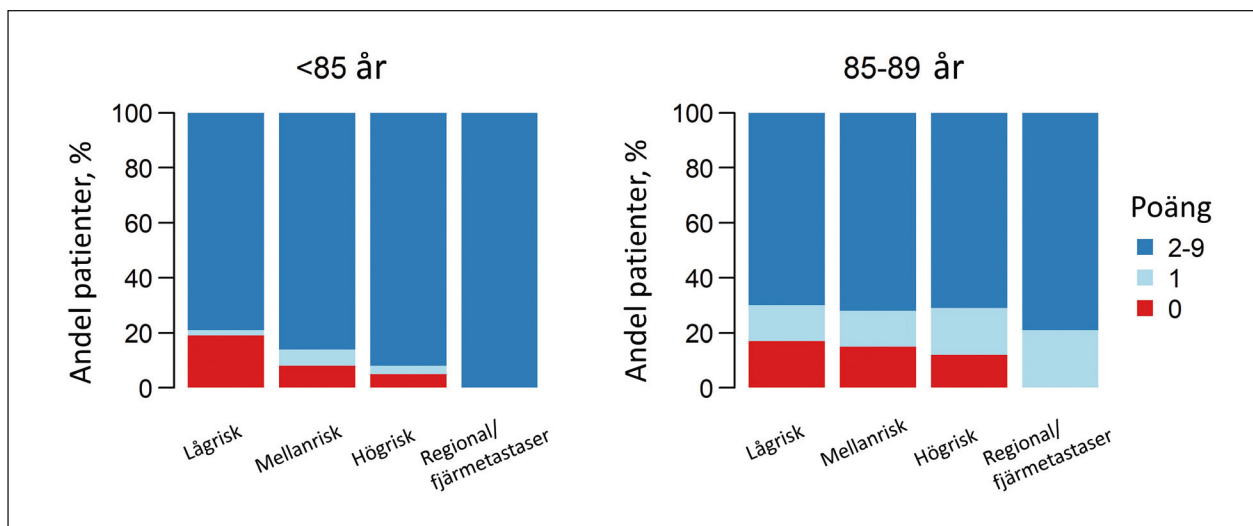
* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

¥ Utvärderade genom avgränsade SMQs (*Standardised MedDRA Queries*) med "konvulsioner", inklusive krampfall, grand mal kramp, komplexa partiella anfall, partiella anfall och status epilepticus. Detta inkluderar sällsynta fall av kramp med komplikationer som leder till död.

† Utvärderade genom avgränsade SMQs med "hjärtinfarkt" och "andra ischemiska hjärtsjukdomar", inklusive följande föredragna termer som observerades hos minst två patienter i randomiserade placebokontrollerade fas 3-studier: angina pectoris, kranskärlssjukdom, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, akut kranskärlsyndrom, instabilt angina, myokardiell ischemi och åderförkalkning av kransartärerna.

‡ Inkluderar alla föredragna termer med ordet "fraktur" av skelettet.

Beskrivning av utvalda biverkningar: Krampfall: I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 24 av 4403 patienter (0,5%) av ett krampfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan fyra patienter (0,2%) som fick placebo och en patient (0,3%) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampfall eller riskfaktorer för krampfall. I den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), avsedd att utvärdera incidensen av krampfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampfall (varav 1,6% hade en anamnes med krampfall), fick 8 av 366 patienter (2,2%) behandlade med enzalutamid ett krampfall. Medianen för behandlingens längd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. **Ischemisk hjärtsjukdom:** I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 3,9% av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,5% av patienterna behandlade med placebo plus ADT. Femton (0,4%) patienter behandlade med enzalutamid och 2 (0,1%) patienter behandlade med placebo fick ischemisk hjärtsjukdom med dödlig utgång. **Rapportering av misstänkta biverkningar:** Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast vid förskrivning i enlighet med godkända indikationer: 1) icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), 3) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat, 4) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2022-05. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.



Figur 2. Evidensgrad för prostatacancerprogression per åldersgrupp vid död och riskkategori vid diagnos för 495 män som dog av prostatacancer enligt Dödsorsaksregistret mellan 2011 och 2018.

risk prostatacancer vid diagnos associerat med låg grad av evidens för prostatacancerprogression bland män som dött av prostatacancer enligt Dödsorsaksregistret. Ungefär en fjärdedel av män över 85 år, och en fjärdedel av män med lågrisk prostatacancer, hade ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogression.

Styrkan i vår studie är att vi kunde återfinna journaler för 97 procent av alla män i vårt urval. Vårt poängsystem kunde inte valideras eftersom guldstandard saknas.

De 20 sjukhus som deltog i studien vårdade 30 procent av alla män som dog av prostatacancer i Sverige. Män som diagnostiserades på dessa sjukhus hade liknande cancerkaraktistik som alla män i NPCR, som omfattar 98 procent av alla prostatacancerfall i Cancerregistret. Ungefär 13 procent av alla som dog av prostatacancer i Sverige mellan 2011 och 2018 fanns inte i NPCR eller Cancerregistret, och deras dödsorsak baserades enbart på dödsorsaksintyget. I en tidigare studie från NPCR hade dessa män mer avancerad prostatacancer och högre komorbiditet jämfört med män identifierade i NPCR eller Cancerregistret¹¹. Förbättring i diagnostik de senaste två decennierna har lett till ökning av män med låg och mellanrisk prostatacancer, samtidigt som förväntad överlevnad har ökat^{3,12}. Den utvecklingen bidrog sannolikt till ökad felklassifikation av dödsorsaken. År 2020, var 41 procent av alla män som dog av prostatacancer i Sverige 85 år eller äldre.

Tidigare studier av evidens för dödsorsaksbestämning av prostatacancerdöd har baserats på randomiserade screeningstudier av friska, medelålders män med noggrann uppföljning^{13,14}. I European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer trial (ERSPC), bedömdes dödsorsak av en expertkommitté¹⁴. För vissa av dessa dödsfall var prostatacancer bedömd "möjlig" men inte "definitiv" och om annan dödsorsak saknades bedömdes prostatacancer vara dödsorsak.

I Sverige har obduktionsfrekvensen minskat från 49 procent till 11 procent mellan 1970–2016^{15,16}. Detta har påverkat Dödsorsaksregistrets kvalitet, eftersom viktiga dödsorsaker saknas i mer än hälften av alla fall om obduktion ej är genomförd¹⁷. Läkare måste vara medvetna om vikten av rätt dödsorsaksbestämning och att vissa träningsprogram finns som kan leda till förbättring¹⁸.

Våra resultat är i linje med studier från Norge och Estland, som visat att ungefär en tredjedel av män som bedömdes ha dött av prostatacancer med stor sannolikhet dog av annan orsak^{19,20}.

SLUTSATS

Risken för felklassificering av prostatacancer som dödsorsak är högre bland äldre män än bland yngre män och bland män med lågrisk prostatacancer eftersom dödsorsaksbestämningen för dessa män baseras på lite evidens. Detta har betydelse vid tolkning av död i prostatacancer, speciellt vid värdering av effekten av screening och tidig behandling av prostatacancer.

REFERENSER

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2020;77(1):38-52.
2. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med*. 2019;70:479-99.
3. The National Prostate Cancer Register of Sweden. Data Register for Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. [Available from: www.npcr.se].
4. National Board of Health and Welfare. Cause of Death Statistics [Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/ef_dor/val.aspx].
5. Bratt O, Folkvaljon Y, Hjalmar Eriksson M, Akre O, Carlsson S, Dreven L, et al. Undertreatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):53-8.
6. Pettersson A, Robinson D, Garmo H, Holmberg L, Stattin P. Age at Diagnosis and Prostate Cancer Treatment and Prognosis: a Population-based Cohort Study. *Ann Oncol*. 2017;29(2):377-85.
7. Maudsley G, Williams EM. "Inaccuracy" in Death Certification--Where Are We Now? *J Public Health Med*. 1996;18(1):59-66.
8. Brooke HL, Talbäck M, Hörnblad J, Johansson LA, Ludvigsson JF, Druid H, et al. The Swedish Cause of Death Register. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(9):765-73.
9. Johansson LA, Björkenstam C, Westerling R. Unexplained Differences Between Hospital and Mortality Data Indicated Mistakes in Death Certification: an Investigation of 1,094 Deaths in Sweden During 1995. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(11):1202-9.

10. Baker SG, Kramer BS, Prorok PC. Statistical Issues in Randomized Trials of Cancer Screening. BMC Med Res Methodol. 2002;2:11.

11. Tomic K, Berglund A, Robinson D, Hjälm-Eriksson M, Carlsson S, Lambe M, et al. Capture Rate and Representativity of The National Prostate Cancer Register of Sweden. Acta Oncol. 2015;54(2):158-63.

12. National Board of Health and Welfare. Life expectancy 1751–2020 [Available from: <https://www.scb.se/en/finding-statistics/statistics-by-subject-area/population/population-composition/population-statistics/pong/tables-and-graphs/yearly-statistics-the-whole-country/life-expectancy/>].

13. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: Effect of Sociodemographic Variables on Participation, Prostate Cancer Incidence and Mortality. Scand J Urol. 2018;52(1):27-37.

14. De Koning HJ, Blom J, Merkelbach JW, Raaijmakers R, Verhaegen H, Van Vliet P, et al. Determining the Cause of Death in Randomized Screening Trial(s) for Prostate Cancer. BJU Int. 2003;92 Suppl 2:71-8.

15. Rosendahl A, Mjörnheim B, Eriksson LC. Autopsies and Quality of Cause of Death Diagnoses. SAGE Open Med. 2021;9:20503121211037169.

16. Turnbull A, Osborn M, Nicholas N. Hospital autopsy: Endangered or extinct? J Clin Pathol. 2015;68(8):601-4.

17. Rosendahl A, Mjörnheim B, Takman C, Eriksson LC. The Clinical Value of Autopsies at a University Hospital in Sweden. Nord J Nurs. 2016;37(3):119-26.

18. Gamage USH, Mahesh PKB, Schnell J, Mikkelsen L, Hart JD, Chowdhury H, et al. Effectiveness of Training Interventions to Improve Quality of Medical Certification of Cause of Death: Systematic Review and Meta-analysis. BMC Med. 2020;18(1):384.

19. Löffeler S, Halland A, Weedon-Fekjær H, Nikitenko A, Ellingsen CL, Haug ES. High Norwegian Prostate Cancer Mortality: Evidence of Over-reporting. Scand J Urol. 2018;52(2):122-8.

20. Innos K, Paapsi K, Alas I, Baum P, Kivi M, Kovtun M, Okas R, et al. Evidence of overestimating prostate cancer mortality in Estonia: a population-based study. Scand J Urol. 2022. In press.

ANDRI WILBERG ORRASON, MD, PHD, INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISKA VETENSKAPER, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, ANDRI.WILBERG@SURGSCI.UU.SE



Ingår i läkemedelsförmånen

PATIENT
MED
HRd?

BEHANDLA
MED
ZEJULA

GSK

GODKÄNT I FÖRSTA LINJENS UNDERHÅLLSBEHANDLING*

*Den enda PARP-hämmaren som tas som monoterapi en gång dagligen, för alla patienter med avancerad äggstockscancer som svarat på platinumbaserad kemoterapi¹

Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

Total population: median PFS 13,8 månader för ZEJULA vs 8,2 månader för placebo (HR: 0,62 [95% KI: 0,50-0,76], $P < 0,0001$).

HRd population: median PFS 21,9 månader för ZEJULA vs 10,4 månader för placebo (HR: 0,43 [95% KI: 0,31-0,59], $P < 0,0001$).

PRIMA var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie som utvärderade effekten och säkerheten med ZEJULA i patienter som svarat på första linjens platinumbaserad kemoterapi.¹

Förkortningar

KI, konfidensintervall; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR, hazard ratio=riskkvot; HRd, defekt homolog rekombination; PARP, poly(ADP-ribos)polymeras; PFS, progressionsfri överlevnad.

Referens

1. ZEJULA (niraparib). Produktresumé, fass.se.

©2023 GSK eller dess licensgivare.
Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen.
PM-SE-NRP-ADVT-220002, 202301

"Bilden visar en fiktiv patient"

1 DAILY DOSE

Zejula
niraparib
tablets 100 mg

Zejula (niraparib), 100 mg tabletter, Rx, F (enbart enligt godkänd indikation). ATC-kod: L01XX02, antineoplastiska, övriga antineoplastiska medel

Indikationer: Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

Dosering: Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer: Rekommenderad startdos av Zejula är 200 mg (två 100 mg tabletter), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ är dock rekommenderad startdos av Zejula 300 mg (tre 100 mg tabletter), en gång dagligen. Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer: Dosen är tre 100 mg tabletter en gång dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 300 mg. För patienter som väger under 58 kg kan man överväga en startdos på 200 mg.

Varningar och försiktighet: Behandling med Zejula ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni). Analys av fullständigt blodstatus varje vecka under den första månaden, följt av månatliga kontroller under de nästföljande månaderna av behandlingen

och regelbundet därefter rekommenderas. Zejula ska sättas ut permanent om patienten utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingsuppehåll. Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi, inklusive fall med dödlig utgång, posteriort, reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) samt hypertoni inklusive hypertensiv kris har rapporterats. Blodtrycket ska kontrolleras minst en gång i veckan under två månader, sedan en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen. Zejula ska inte användas under graviditet och fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under 6 månader efter den sista dosen. Amning är kontraindicerat under behandling och under 1 månad efter den sista dosen. Patienter som tar Zejula kan uppleva asteni, fatigue, yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter som får sådana symptom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2022-12-15. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00, se.gsk.com.

Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webformulär: se.gsk.com/biverkning. Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsnheten).

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, se.gsk.com