



Hormoontherapie voor prostaatkanker: gevolgen voor de botgezondheid

Jorg R. Oddens · Marsha van Oostwaard

Geaccepteerd op: 17 januari 2024 / Published online: 28 februari 2024
© The Author(s) 2024

Samenvatting De behandeling van prostaatkanker door androgeendeprivatietherapie (ADT) veroorzaakt als neveneffect een afname van de botdichtheid. Voor voorschrijvers van deze medicatie is kennis van het voorkomen van osteoporose en fractuurrisico van belang, en ook kennis van de indicatie voor het doen van vervolgonderzoek en van de indicaties voor aanvullende leefstijladviezen en therapie. In dit artikel bespreken we het verband van ADT met osteoporose en het fractuurrisico, en geven we aanbevelingen op basis van de Nederlandse Richtlijn Prostaatacarcinoom en de onlangs gepubliceerde Nederlandse Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie.

Trefwoorden prostaatkanker · osteoporose · fractuurrisico · androgeendeprivatietherapie

Hormonal treatment for prostate cancer: repercussions for bone health

Abstract The treatment of prostate cancer with androgen deprivation therapy (ADT) causes a decrease in bone density as a side effect. For prescribers of this treatment, knowledge of the prevention of osteoporosis and fracture risk is important, as well as knowledge about the indication for follow-up testing or indication for additional lifestyle measures and therapy. In this article we discuss the relationship of ADT with osteoporosis and fracture risk based on the literature and give recommendations based on the Dutch

prostate cancer guideline and the recently published Dutch guideline on osteoporosis and fracture prevention.

Keywords Prostate cancer · Osteoporosis · Fracture risk · Androgen deprivation therapy

Introductie

In het behandelarsenaal voor prostaatkanker speelt al sinds de jaren veertig van de vorige eeuw androgeendeprivatietherapie (ADT) een cruciale rol. Het gunstige effect op het ziektebeloop van het door castratie verlagen van het testosteronniveau bij mannen met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom werd voor het eerst beschreven door Huggins en Hodges in een publicatie uit 1942 in het tijdschrift *Cancer Research*. In 2002 is dit oorspronkelijke artikel opnieuw geplaatst als *milestone article* in het *Journal of Urology* [1].

Met de komst van LHRH-analogen, die als injectietherapie de hypofyse-gonade-as zodanig beïnvloeden dat de testosteronproductie in de testes stilvalt, wordt de wijze van verlagen van het testosteron door middel van chirurgische castratie veel minder toegepast, ook al is het een weinig belastende en kosteneffectieve therapie. Een voordeel van de medicamenteuze route is dat deze tijdelijk kan worden toegepast. In 1997 werd de eerste positieve trial gepubliceerd waarin een LHRH-analoog werd toegevoegd als tijdelijke adjuvante therapie bij het bestralen van de prostaat [2].

In het SONCOS-normeringsrapport staat dat onder andere het voorschrijven van endocriene oncologische therapie voorbehouden is aan specialisten met een aantoonbare specifieke expertise in de toepassing van de betreffende therapie, inclusief de ermee gepaarde mogelijke complicaties [3]. Ervaring met het bijsturen van de neveneffecten van ADT betekent

J. R. Oddens (✉)
Amsterdam UMC, afdeling Urologie, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam, Nederland
j.r.oddens@amsterdamumc.nl

M. van Oostwaard
Centrum voor Metabole Botaandoeningen, VieCuri Medisch Centrum, Venlo, Nederland



daarmee dat het voorschrijven ervan nog steeds tot het domein van de uroloog behoort.

Een van de gevolgen van ADT is een afname van de botdichtheid. Bot wordt gevormd door een evenwicht in een continu proces van afbraak door osteoclasten en aanmaak door osteoblasten. Deze cellen zijn gevoelig voor androgenen en estradiol, wat ook bij mannen als omzettingsproduct van androgenen wordt aangemaakt, via twee typen estradiolreceptoren (alfa en bèta) en androgeenreceptoren. Bij osteoclasten leidt binding met deze receptoren tot afname van de botafbraakactiviteit en tot toename van apoptose van deze cellen. Bij osteoblasten leidt hetzelfde juist tot afname van apoptose en daarmee een toename van de botopbouwactiviteit. Bij afname van androgenen en oestradiol ontstaat het omgekeerde, met botverlies tot gevolg. Daarnaast spelen meerdere indirecte effecten een rol, bijvoorbeeld de afname van de spiermassa bij een daling van de testosteronspiegel, en daardoor de afname van de belasting van het bot. Dit remt de stimulatie van de botopbouw ook [4]. Door een afname van de botdichtheid kan osteoporose ontstaan en neemt de kans op het krijgen van een (niet-metastatische) fractuur toe.

In dit artikel beschrijven we de relatie van ADT met osteoporose en het fractuurrisico en staan we stil bij de manier waarop dit risico bepaald kan worden. We doen dat aan de hand van de beschikbare literatuur en de Nederlandse richtlijnen Prostaatkarcinoom en Osteoporose en fractuurpreventie [5, 6]. Op basis hiervan geven we aanbevelingen ten aanzien van de mogelijkheden ter preventie van dit risico.

ADT en fractuurrisico

Een studie van Chen et al. uit 2023, waarin ze onderzoeken welk verband er bestaat tussen ADT en de prevalentie van fractures, laat een significant verhoogd risico zien voor het krijgen van een fractuur binnen de follow-up tijd van het onderzoek bij mannen die verschillende vormen van hormonale therapie kregen. Na een orchidectomie was de hazardratio (HR) 1,95, bij medicamenteuze ADT was deze 1,55 en bij gebruik van orale antiandrogentherapie 1,37, vergeleken met een even grote gematchte groep van niet-kankerpatiënten. Het cohort van 13.321 patiënten was samengesteld uit patiënten die tussen 2001 en 2008 de diagnose prostaatkanker hadden gekregen en werden gevolgd tot 2013. Patiënten die in de voorgeschiedenis een fractuur hadden, werden geëxcludeerd. Binnen het cohort bevond zich een subgroep van patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten voor osteoporose. Bij hen werd een significant verlaagd risico voor fractures gezien (HR 0,26). Overigens is de grootte van deze subgroep niet gerapporteerd [7].

Een Amerikaanse cohortanalyse uit 2005, die bestond uit mannen die ADT kregen en mannen die deze niet kregen, rapporteert dat er binnen vijf jaar na de diagnose een verschil was in het risico op een frac-

tuur van 19,4% bij ADT versus 12,6% zonder ADT ($p < 0,001$). Het relatieve risico (RR) nam toe met het aantal gegeven doses LHRH, van 1,07 (ns) bij 1–4 doses, 1,22 (95%-BI 1,11–1,35) bij 5–8 dosis tot 1,45 (95%-BI 1,36–1,56) bij 9 of meer doses in de eerste 12 maanden van de behandeling. In deze studie blijft de dosis van de LHRH-analoog ongenoemd. In de groep die een orchidectomie onderging, was het RR wat hoger: 1,54 (95%-BI 1,42–1,68). Het RR op een fractuur waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, was zelfs nog hoger: voor de ADT-groep 1,66 (95%-BI 1,47–1,87) en voor de orchidectomiegroep 1,70 (95%-BI 1,48–1,96). In deze studie werd geen onderscheid gemaakt tussen niet-pathologische fractures en aan metastase gerelateerde fractures [8].

De cohortstudie van Smith over dit onderwerp beperkt zich tot patiënten die geen ossale metastasen hebben. Deze studie rapporteert de risico's op een fractuur in een controlegroep van mannen met prostaatkanker, maar zonder ADT, en in een met ADT-behandelde groep met een follow-upperiode van respectievelijk 20,5 en 22,1 maanden. In de ADT-groep kreeg 15,14% een fractuur tegenover 11,69% in de controlegroep. Dit geeft een RR op het krijgen van een fractuur van 1,21. De incidentie van de – klinisch zeer relevante – heupfractuur werd gezien bij 2,38% van de patiënten in de ADT-groep en bij 1,25% van de mannen in de controlegroep (RR 1,76) [9].

Een cohortstudie van Abrahamsen et al. bekeek in een groep mannen ouder dan 50 jaar die een fractuur kregen hoeveel van hen bekend waren met prostaatkanker. Indien er sprake was van prostaatkanker was de oddsratio (OR) voor alle fractures 1,8 en 3,7 voor het krijgen van een heupfractuur. In de subgroep binnen de groep mannen met prostaatkanker die behandeld werden met ADT was de OR voor alle fractures nog eens 1,7 hoger. In deze groep werd geen onderscheid gemaakt tussen niet-pathologische fractures en pathologische fractures [10].

In een prospectief epidemiologisch onderzoek naar de risicofactoren voor en de incidentie van fractures bij personen ouder dan 60 jaar in de regio Dubbo in Australië werd bij alle deelnemers de botdichtheid (*bone mineral density*: BMD) gemeten met een Dual Energy X-ray absorptiometry-scan (DEXA). Binnen dit cohort werd een groep geïdentificeerd van 43 mannen die prostaatkanker hadden. Een deel ($n=22$) kreeg ADT en een deel niet ($n=21$). De mediane follow-up tijd bedroeg 11,1 jaar. Deze studie bevestigde dat het fractuurrisico gerelateerd was aan een verlies van BMD. Het artikel lijkt erop te wijzen dat het verlies van BMD gerelateerd was aan het gebruik van ADT, maar de groepsgrootte beperkt de betrouwbaarheid van deze observatie [11].

Het fractuurrisico en osteoporose

Het verlagen van testosteron (en ook van oestrogenen) verlaagt de BMD geregeld tot het niveau van osteo-

porose. Osteoporose geeft geen klachten als er geen fracturen optreden, maar de kans op het krijgen van fracturen is wel vergroot. De diagnose ‘osteoporose’ geeft aanleiding tot het starten van medicatie die de botafbraak remt en daardoor de kans op een fractuur verkleint. Om de BMD vast te stellen kan een DEXA-scan worden gemaakt. De uitslag van dit onderzoek geeft een reductiegetal voor de standaardbotdichtheid weer, uitgedrukt in de T-score. Deze score is het aantal standaarddeviaties ten opzichte van een piekbotmassa van een gezonde 30-jarige. Indien dit getal $< -2,5$ is, is de diagnose osteoporose bevestigd [12]. De afkapwaarde voor deze diagnose is in de Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie bij een heup- of wervelfractuur in de voorgeschiedenis zelfs scherper gesteld: $T < -1,0$ [2].

Naast symptomatische heupfracturen komen wervelfracturen vaker ook asymptomatisch voor, en bij routinematige screening bij patiënten die starten met ADT blijkt zelfs 33% een dergelijke fractuur te hebben [13]. In een groep die meer dan zes maanden ADT gebruikte werd een prevalentie van deze wervelfracturen van 37% beschreven [14]. Deze fracturen geven doorgaans slechts passagère pijnklachten, maar vergroten wel de kans op het oplopen van vervolfracturen.

Het fractuurrisico en de relatie met mortaliteit bij mannen die ADT krijgen

De kans op het oplopen van een fractuur neemt toe met het afnemen van de BMD en daarmee het toenemen van osteoporose [11]. Het is daarom interessant om te weten hoe vaak osteoporose voorkomt bij mannen met prostaatkarcinoom die ADT krijgen. Het percentage blijkt te variëren van 10–40% en neemt toe met de leeftijd en langere behandelduur (tot 80% bij een expositie aan ADT van 10 jaar) [15–17]. Het afnameproces van de BMD zet al snel in na de start van de behandeling: de botdichtheid neemt ongeveer met 5–10% af in het eerste jaar van ADT [18, 19].

Het krijgen van een fractuur vergroot de kans op overlijden in de periode na de fractuur, ook bij mannen met prostaatkanker. In een cohortanalyse van Shao et al. werd binnen een groep van ruim 75.000 mannen ouder dan 66 jaar met een gelokaliseerd prostaatkarcinoom gekeken naar de incidentie van fracturen. In de totale groep ontwikkelde 26% een fractuur, waarvan 22% een heupfractuur betrof. Naast de constatering dat ook in dit cohort het risico op een fractuur weer hoger was in de subgroep die ADT kreeg dan in de subgroep die deze niet kreeg (RR 1,53), rapporteert deze studie ook de mortaliteit in relatie met het krijgen van een fractuur: 6,27% na 6 maanden en 9,87% na 12 maanden. Het risico op overlijden na het oplopen van een fractuur is daarmee 1,38 maal hoger, waarbij dit risico het duidelijkst is bij een heupfractuur [20].

Diagnostiek naar osteoporose bij mannen die ADT krijgen

Het bepalen van de BMD bij mannen die voor prostaatkanker ADT krijgen, is geen routine. Dit wordt duidelijk in een retrospectief cohortonderzoek waarbij bij ruim 17.000 patiënten met prostaatkanker die ADT kregen is vastgesteld dat bij 15% binnen 3 jaar na start van ADT een BMD-meting is gedaan (met een DEXA-scan of kwantitatieve CT-scan). Op basis van deze metingen werd bij 20% de diagnose osteoporose gesteld, en werd van deze subgroep bij 11% een fractuur gerapporteerd in de follow-upperiode van minimaal 5 jaar. In het andere deel van de groep, die geen BMD-meting had ondergaan, werd in de follow-upperiode bij 8% een fractuur gerapporteerd. De groep die de meting wel onderging was ouder en had een hoger risico op prostaatkarcinoom [21].

In een prospectieve studie in Denemarken is elke 6 maanden gedurende 2 jaar een DEXA-scan gemaakt bij een groep mannen die ADT kregen. Bij aanvang had 10% osteoporose (gebaseerd op een T-score van $-2,5$ of lager). Het percentage bleek elk half jaar groter en na 2 jaar was dat 22% [22].

Om het risico op osteoporose per patiënt in te schatten, en daarmee te bepalen of aanvullend onderzoek geïndiceerd is, hanteert de onlangs gepubliceerde Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie van de Federatie Medisch Specialististen (FMS) een aantal patiëntkenmerken die gescoord kunnen worden (tab. 1). Bij een score van 4 of meer punten luidt het advies om een analyse van de botdichtheid in te zetten [6].

Bij patiënten ouder dan 70 jaar die ADT krijgen is slechts één andere risicofactor voldoende om deze vierpuntsscore halen. Het maken van een DEXA-scan kan dan bepalen of de diagnose osteoporose gesteld kan worden (bij een T-waarde $< -2,5$). Is er echter sprake van een eerdere heup- of wervelfractuur, dan raadt de richtlijn aan te behandelen bij een T-score van $< -1,0$. De Richtlijn Prostaatkarcinoom hanteert deze grenswaarden ook [5].

Tabel 1 Risicofactoren scorelijst voor de evaluatie van risicofactoren voor een fractuur, bij mannen en vrouwen ≥ 60 jaar, zonder recente fractuur en zonder gebruik van glucocorticoïden [6]

BMI < 20	1
leeftijd > 60	1
leeftijd > 70	2
eerdere, niet recente, fractuur na 50e levensjaar > 2 jaar geleden	1
ouder met heupfractuur	1
vallen > 1 maal in het laatste jaar en/of immobiliteit	1
roken en/of alcohol ≥ 3 e/dag	1
gebruik van medicatie en/of ernstige onderliggende aandoening die onvoldoende onder controle is, waaronder hypogonadisme	1

Preventie en behandeling van osteoporose bij ADT-gebruikers

Vanwege de afname van de BMD door ADT adviseert de Richtlijn Prostaatcarcinoom patiënten aan te moedigen om hun leefstijl aan te passen: stoppen met roken, beperken van de alcoholinname en streven naar een normale body mass index. De richtlijn beveelt aan om de BMD nauwkeurig vast te stellen met behulp van een DEXA-scan, en te overwegen bij de eerder genoemde T-waarden een preventieve therapie te starten met een bisfosfonaat of rank-ligandremmer [6].

In de Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie wordt voor medicamenteuze therapie bij aangevoelde osteoporose als eerste keus alendroninezuur (oraal, 70 mg/week) of risedroninezuur (oraal, 35 mg/week) genoemd, als tweede keus zoledroninezuur (IV, 5 mg/jaar) en als derde keus denosumab (SC, 60 mg/6 maanden) aangeraden, in combinatie met voldoende vitamine D (800 IE per dag of een equivalent) en calcium (1.000 mg/3–4 porties zuivel per dag). De volgorde van deze keuzen wordt bepaald door comfort (oraal versus injectie), kosten en het rebound-effect. Bisfosfonaten remmen de osteoclast-activiteit via interferentie met adenosinetriphosfaat (ATP) afhankelijke enzymprocessen in de cel [23]. Denosumab remt ook de activiteit van osteoclasten, maar door blokkade van *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL). Na staken hiervan ontstaat door een toename van het effect van RANKL een tijdelijke hyperstimulatie van osteoclasten, met botverlies (en een toename van de kans op wervelfracturen) als gevolg. Dit rebound-effect wordt niet gezien bij bisfosfonaten, en wordt door tijdelijk gebruik van intraveneuze bisfosfonaten tegengegaan [24].

Discussie

Bij mannen met prostaatcarcinoom die al dan niet tijdelijk ADT krijgen, neemt het BMD af, waardoor de kans op fracturen toeneemt. Ter preventie van fracturen bestaat de eerste stap uit het geven van bewegings- en dieetadviezen. Dieetadviezen spitsen zich toe op gezonde voeding met een voldoende inname van calcium en vitamine D.

Informatie over de prevalentie van fracturen en de relatie met het gebruik van ADT komt met name van retrospectieve analyses van cohorten. Het merendeel van de in dit artikel geciteerde studies betreft evenwel cohorten met zeer grote aantallen patiënten, waardoor de betrouwbaarheid van de bevindingen groot is. Een van de studies onderzocht het gebruik van aanvullende beeldvorming om osteoporose op te sporen en rapporteerde hierover een laag percentage van 15% [21]. De Richtlijn Prostaatcarcinoom raadt aan bij aanvang van ADT een DEXA-scan te maken, maar getallen voor de Nederlandse situatie met betrekking tot het inzetten van deze scans voor deze doelgroep ont-

breken. De Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie hanteert een puntensysteem (tab. 1) waarmee desgewenst een selectie kan worden gemaakt van mannen die in aanmerking komen voor het bepalen van de BMD met behulp van een DEXA-meting [6]. Door de inzet van een DEXA-scan kunnen mannen die osteoporose hebben (uitslag van $T < -2,5$ of $T < -1,0$ bij risicofactoren) opgespoord en preventief behandeld worden. De medicamenteuze therapie met bisfosfonaten of rank-ligandremmers is gericht op botopbouw en is effectief in het verhogen van de BMD en het verlagen van het fractuurrisico [6, 25].

Conclusie

Voorschrijvers van ADT zijn verantwoordelijk voor het begeleiden en zo mogelijk behandelen van door de therapie veroorzaakte neveneffecten, waaronder een verhoogd fractuurrisico. De afname van de BMD ontstaat al snel na het starten van al dan niet tijdelijke ADT. Daarom is het van belang dat voorschrijvers kennis hebben van de aard en omvang van dit risico, en op de hoogte zijn van preventieve adviezen en de indicatie voor een DEXA-scan. Een met DEXA-scan gemeten verlaagde BMD, met een T-score $< -2,5$ bij patiënten zonder en een T-score van $< -1,0$ bij patiënten met een heup- of wervelfractuur in de voorgeschiedenis is actieve behandeling met bisfosfonaten of rank-liganden geïndiceerd.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatuur

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002;168(1):9–12.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med.* 1997;337(5):295–300.
- Federatie Medisch Specialisten. Soncos Normeringsrapport 11 2023. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland. 2023. https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2023-02/soncos_normeringsrapport_versie_11_2023.pdf. Geraadpleegd op: 28 nov 2023.
- Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017;97(1):135–87.

5. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Prostaatcarcinoom. 2023. https://richtlijnen database.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/follow_up/frequentie_en_duur.html. Geraadpleegd op: 28 nov 2023.
6. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie. 2022. https://richtlijnen database.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/startpagina_-_osteoporose_en_fractuurpreventie.html. Geraadpleegd op: 28 nov 2023.
7. Chen WC, Li JR, Wang SS, et al. Conventional androgen deprivation therapy is associated with an increased risk of fracture in advanced prostate cancer, a nationwide population-based study. *PLoS ONE*. 2023;18(1):e279981.
8. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(2):154–64.
9. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2006;175(1):136–9. discussion 9.
10. Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, et al. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. *BJU Int*. 2007;100(4):749–54.
11. Ahlborg HG, Nguyen ND, Center JR, et al. Incidence and risk factors for low trauma fractures in men with prostate cancer. *Bone*. 2008;43(3):556–60.
12. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–76.
13. Van Oostwaard MM, Van den Bergh JP, Van de Wouw Y, et al. High prevalence of vertebral fractures at initiation of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Bone Oncol*. 2023;38:100465.
14. Greenspan SL, Wagner J, Nelson JB, et al. Vertebral fractures and trabecular microstructure in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Bone Miner Res*. 2013;28(2):325–32.
15. Alibhai SM, Mohamedali HZ, Gulamhusein H, et al. Changes in bone mineral density in men starting androgen deprivation therapy and the protective role of vitamin D. *Osteoporos Int*. 2013;24(10):2571–9.
16. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2002;167(6):2361–7. discussion 7.
17. Morote J, Morin JP, Orsola A, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*. 2007;69(3):500–4.
18. El Badri AMS, Salawu A, Brown JE. Bone health in men with prostate cancer: review article. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(6):527–37.
19. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, et al. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6410–7.
20. Shao YH, Moore DF, Shih W, et al. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int*. 2013;111(5):745–52.
21. Kirk PS, Borza T, Shahinian VB, et al. The implications of baseline bone-health assessment at initiation of androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2018;121(4):558–64.
22. Poulsen MH, Frost M, Abrahamsen B, et al. Osteoporosis and prostate cancer; a 24-month prospective observational study during androgen deprivation therapy. *Scand J Urol*. 2019;53(1):34–9.
23. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119(Suppl2):S150–S62.
24. Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, et al. Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon: a narrative review. *J Clin Med*. 2021;10(1):152.
25. Beaudart C, Demonceau C, Sabico S, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacological treatments in men: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(9):1789–806.

Jorg R. Oddens, uroloog

Marsha van Oostwaard, verpleegkundig specialist Algemene gezondheidszorg

