

# Kennisdocument orale bisfosfonaten en denosumab

Gepubliceerd: december 2020. Geactualiseerd: februari 2026

*Dit kennisdocument is geschreven door het SIR Instituut in het kader van de 'Module Minderen en stoppen van medicatie', onderdeel van de MDR Polyfarmacie bij ouderen, in samenspraak met de betreffende multidisciplinaire kernwerkgroep (NVKG, NHG, KNMP, Ephor, SIR).*

Dit kennisdocument kan gebruikt worden bij de overweging voor het continueren of stoppen van orale bisfosfonaten of subcutaan denosumab bij ouderen in de context van fractuurpreventie.

Op basis van geschat aantal jaren resterende levensverwachting en klinische conditie wordt de volgende categorisatie van *ouderen* ( $\geq 70$  jaar) gehanteerd: *gering geschatte resterende levensverwachting* ( $\leq 1$  jaar); *kwetsbare ouderen*: ouderen met een kwetsbare gezondheid (1 tot 5 jaar) en *vitale ouderen* ( $\geq 5$  jaar). Er zijn geen specifieke aanbevelingen alleen voor vitale ouderen. Deze gelden ook voor de andere 2 categorieën en zijn daarom opgenomen onder "ouderen".

## Aanbevelingen minderen en stoppen medicatie

### Geringe geschatte resterende levensverwachting

*Overweeg stoppen oraal bisfosfonaat bij*

- alle patiënten

*Overweeg stoppen denosumab bij*

- geschatte levensverwachting  $< 1$  maand op het geplande moment van toediening

### Kwetsbare ouderen

*Overweeg stoppen oraal bisfosfonaat bij*

- volledige bedlegerigheid

### Ouderen

*Overweeg stoppen bisfosfonaat bij*

- een therapieduur  $\geq 5$  jaar (of na maximaal 2 behandelcycli van 5 jaar)
- na staken systemisch glucocorticoïd
- gebruiksproblemen of bijwerkingen

*Overweeg stoppen denosumab bij*

- een behandelduur van maximaal 10 jaar (nabehandeling noodzakelijk)
- (vermoeden van) ernstige bijwerking

### Wijze van afbouw

- Een oraal bisfosfonaat kan in 1 keer worden gestopt
- Denosumab kan in 1 keer worden gestopt (nabehandeling noodzakelijk)

### Continueer oraal bisfosfonaat of denosumab bij

- blijvend hoog fractuurrisico (zie tabel H2 in de NHG standaard: risicogroep 1 en 3)
- gebruik van  $\geq 3$  maanden glucocorticoïden (secundaire osteoporose)
- andere indicaties zoals hypercalciëmie of pijn door botmetastasen
- een behandelduur van  $> 10$  jaar en een gering geschatte levensverwachting

## Aanbevelingen minderen en stoppen medicatie

### Gering geschatte resterende levensverwachting

#### *Overweeg stoppen oraal bisfosfonaat bij*

##### ■ **alle patiënten** [noot 1,2]

- Het effect van bisfosfonaten bij osteoporose treedt pas op na langere tijd (time to benefit: 6–12 maanden) en na stoppen houdt de werking nog maanden tot jaren aan. Daarom is voortzetting niet zinvol bij patiënten met een beperkte levensverwachting.
- Het staken van de behandeling heeft geen direct nadelig effect, behalve wanneer er andere indicaties bestaan, zoals hypercalciëmie of pijn door botmetastasen.

#### *Overweeg stoppen denosumab bij*

##### ■ **een geschatte levensverwachting van <1 maand patiënt die op het geplande moment van toediening**

- Denosumab heeft geen langdurig persisterend effect na staken. De werking neemt af rond 6 maanden na toediening.
- Na staken of uitstel kan een snelle toename van botresorptie optreden, met risico op rebound-geassocieerde vaak meervoudige (met name wervel)fracturen, doorgaans in de maanden na het verstrijken van het doseringsinterval. Dit kan al na 7 maanden na de laatste toediening optreden.
- Continueer 6-maandelijks toediening bij voorkeur de denosumab (ook als je de behandelduur van >10 jaar zou overschrijden) om nabehandeling met een bisfosfonaat te voorkomen.
- Overweeg zo nodig overstap naar een bisfosfonaat ter beperking van rebound, indien passend bij de klinische situatie.

### Kwetsbare ouderen

#### *Overweeg stoppen oraal bisfosfonaat bij*

##### ■ **volledige bedlegerigheid** [noot 5]

- Bij volledige bedlegerigheid is het valrisico sterk verminderd, waardoor de meerwaarde van bisfosfonaten voor fractuurpreventie beperkt is. (Hierbij moet geen transfer meer plaats vinden, want dit geeft dit wel een verhoogd valrisico en daarmee fractuurrisico).
- Daarnaast kunnen bij orale bisfosfonaten praktische problemen bij inname optreden, zoals slikproblemen of het niet kunnen aannemen van een rechtopzittende houding.
- Het risico op fracturen zonder voorafgaand trauma is in deze situatie zeer gering, waardoor de potentiële voordelen van voortzetting niet opwegen tegen de mogelijke nadelen.
- Indien bisfosfonaten reeds langdurig zijn gebruikt, kan bovendien worden uitgegaan van een aanhoudend resteffect na staken.

### Ouderen

#### *Overweeg stoppen oraal bisfosfonaat*

##### ■ **na een therapieduur ≥ 5 jaar (of na maximaal 2 behandelcycli van 5 jaar)** [noot 2,5]

Na een therapieduur van 5 jaar is evaluatie door de behandelend arts nodig. De afweging om al dan niet door te gaan met de behandeling is onderdeel is van het algemene voorschrijf- en behandelbeleid en valt buiten de scope van deze richtlijn.

De werking van bisfosfonaten houdt niet onmiddellijk op na beëindiging van de therapie. Voortzetting tot maximaal 10 jaar kan overwogen worden bij persisterend hoog fractuurrisico, secundaire osteoporose of andere specifieke indicaties. Na stoppen dient controle met DXA en VFA te gebeuren na 2–3 jaar en vervolgens na 5 jaar.

### ■ na staken systemisch glucocorticoïd

Langdurig gebruik of verschillende stootkuren per jaar van systemische glucocorticoïden verhoogt het fractuurrisico (zie tabel h3 van de NHG standaard fractuurpreventie). Wanneer de glucocorticoïdtherapie wordt beëindigd, kan doorgaans ook de bisfosfonaatbehandeling worden gestaakt.

### ■ gebruiksproblemen of bijwerkingen [noot 6]

Gastro-intestinale klachten komen regelmatig voor bij bisfosfonaten en worden door patiënten als belastend ervaren. Ga na of verbetering van innameadviezen mogelijk is (nuchter, rechtop zitten, tabletten met veel water innemen). Indien verbetering van innameadviezen niet mogelijk is:

- Overweeg stoppen van het bisfosfonaat bij gastro-intestinale klachten die mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van het bisfosfonaat.
- Bij onvoldoende effect van het stoppen na 4 weken: overweeg herstart.
- Bij verdwijnen van de bijwerkingen na stoppen: overweeg een ander bisfosfonaat.
- Wanneer dat geen uitkomst biedt: overweeg dan een andere toedieningswijze, zoals alendroninezuur in drankvorm en anders zoledroninezuur i.v. (in tweede lijn) of denosumab s.c. (facultatief voor huisarts).

### *Overweeg stoppen denosumab bij*

### ■ een behandelduur van maximaal 10 jaar (nabehandeling noodzakelijk)

In principe geldt een maximale behandelduur van 10 jaar. Echter, wanneer een patiënt een gering resterende levensverwachting heeft, kan eventueel de behandeling met denosumab worden voortgezet om nabehandeling te voorkomen.

Voor patiënten <75 jaar wordt voor beslissingen over voortzetting of staken van denosumab verwezen naar de NHG-richtlijn Fractuurpreventie of de behandelend arts, omdat bij deze leeftijdsgroep de afweging onderdeel is van het algemene voorschrijf- en behandelbeleid en buiten de scope van deze richtlijn valt.

### ■ (vermoeden van) ernstige bijwerking [noot 1]

- Denosumab wordt nooit gestopt zonder nabehandeling (tenzij levensverwachting < 7 maanden na laatste injectie), vanwege het risico op snelle botdichtheidsafname en rebound(wervel)fracturen.
- Indien stoppen toch noodzakelijk is, bijvoorbeeld vanwege (het vermoeden) van een ernstige bijwerking (zoals osteonecrose van de kaak of spontane femurfractuur): altijd nabehandelen met een bisfosfonaat (afhankelijk van behandelduur en fractuurrisico). Wanneer een oraal bisfosfonaat niet mogelijk is, dient te worden verwezen naar de tweede lijn voor i.v. behandeling.
- Overweeg daarnaast verwijzing naar de tweede lijn bij complexiteit of hoog fractuurrisico.

## Wijze van afbouw

### ■ Een oraal bisfosfonaat kan in 1 keer worden gestopt [noot 1]

De werking van bisfosfonaten duurt na stoppen enkele maanden tot jaren voort, waardoor naar verwachting geen directe verhoging van het fractuurrisico optreedt.

- Elk bisfosfonaat kan in één keer gestopt worden. Afbouwen is niet nodig.
- Ga na of patiënt in samenhang met het bisfosfonaat ook calcium en/of vitamine D gebruikt en overweeg die te stoppen (zie kennisdocument Calcium en vitamine D).

### ■ Denosumab kan in 1 keer worden gestopt (nabehandeling noodzakelijk) [noot 1] Na stoppen met denosumab moet, afhankelijk van de leeftijd en behandelduur, worden nabehandeld met orale of intraveneuze bisfosfonaten (veelal in de tweede lijn)

## Continueer oraal bisfosfonaat of denosumab bij

### ■ **blijvend hoog fractuurrisico** [noot 2, 5]

Een hoog fractuurrisico is een reden om de behandeling voort te zetten, tenzij contra-indicaties aanwezig zijn. Afhankelijk van de in de NHG benoemde risicogroepen (1 of 3) wordt op basis van leeftijd, aanwezigheid van wervelfracturen en de laagste T-score van heup of wervelkolom ingeschat of medicatie geïndiceerd is.

- een behandelduur is doorgaans maximaal 10 jaar voor bisfosfonaten en denosumab [noot 2].

### ■ **gebruik glucocorticoïden (secundaire osteoporose)**

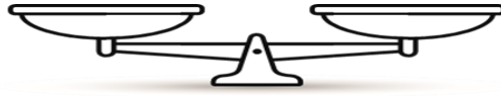
Bij secundaire osteoporose door glucocorticoïden (zie tabel h3 van de NHG standaard fractuurpreventie), anti-androgenen of aromataseremmers kan de behandeling met de bisfosfonaat of denosumab worden voortgezet.

- Continueer de bisfosfonaat of denosumab bij gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden, anti-androgenen of aromataseremmers tot een behandelduur van maximaal 10 jaar.

### ■ **andere indicaties**

Bij onder andere ziekte van Paget en botmetastasen wordt de behandeling voortgezet ter correctie van hypercalciëmie en vermindering van pijn

- Continueer de bisfosfonaat bij de ziekte van Paget en de bisfosfonaat of denosumab bij botmetastasen.



## Weeg voor- en nadelen tegen elkaar af

### Overwegingen vóór minderen en stoppen

#### Gering geschatte resterende levensverwachting

Het beoogde effect van bisfosfonaten bij osteoporose is een langetermijneffect (time to benefit 6-12 maanden). Stoppen heeft geen direct negatief effect [noot 1, 2].

#### Volledige bedlegerigheid

Volledige bedlegerigheid leidt tot een laag valrisico, waardoor gebruik van bisfosfonaten minder zinvol is. Ook dient dan rekening gehouden te worden met innameproblemen [noot 5].

#### Gastro-intestinale klachten

Aanwezigheid van bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten [noot 3].

#### Langdurig gebruik (> 5 jaar) bisfosfonaat

Na 5 jaar bisfosfonaatgebruik wordt herbeoordeling aanbevolen volgens de NHG richtlijn Fractuurpreventie. Verricht een controle met DXA/VFA 2-3 jaar na staken en vervolgens na 5 jaar. Met de behandelduur neemt het risico op zeldzame ernstige bijwerkingen toe (kaaknecrose, atypische femurschachtfracturen) [noot 4].

#### Gebruiksproblemen (innameadvies, innameschema, slikproblemen)

Wanneer de innameadviezen ter voorkoming van slokdarmschade (nuchter, 30-60 min voor ontbijt, rechtop) niet gevolgd kunnen worden of belastend zijn is orale toepassing van bisfosfonaten niet aangewezen. Dat geldt ook wanneer het niet-dagelijkse innameschema moeilijk gevolgd kan worden [noot 6].

#### Wens van patiënt om te stoppen

De wens om minder medicijnen of geen bisfosfonaat te gebruiken.

### Overwegingen tegen minderen en stoppen

#### Onafhankelijk functioneren

Ouderen die onafhankelijk zijn in hun dagelijks functioneren en een levensverwachting hebben van  $\geq 5$  jaar kunnen het gebruik van bisfosfonaten voortzetten (met evaluatie na 5 jaar gebruik).

#### Hoog fractuurrisico

Een hoog fractuurrisico, blijkend uit een recente fractuur, aanwezigheid van een wervelfractuur, osteoporose (T-score  $< -2,5$ ) of een combinatie van hoog valrisico (duizeligheid, visusproblemen, mobiliteitsproblemen) en andere risicofactoren (meerdere eerdere fracturen, familiair risico) [noot 5]. Bij een hoog fractuurrisico kan een behandelduur tot 10 jaar overwogen worden [noot 2].

#### Osteoporose veroorzakende comediatie

(secundaire osteoporose) Langdurig gebruik van hogere doseringen glucocorticoïden (zie tabel h3 van de NHG standaard fractuurpreventie), antiandrogenen of aromataseremmers, tot een periode van 10 jaar [noot 2].

#### Indicatie anders dan osteoporose

Onder andere ziekte van Paget en botmetastasen (correctie van hypercalciëmie en vermindering van pijn) [noot 2].

#### Gebruik van denosumab

Bij voorkeur niet stoppen vanwege het risico op snelle botdichtheidsafname en reboundwervelfracturen, waardoor nabehandelen met een bisfosfonaat (afhankelijk van behandelduur en fractuurrisico) noodzakelijk is.

#### Wens van patiënt om te continueren

De wens om geen wijzigingen aan te brengen in het medicijngebruik.

## Wat is bekend over stoppen en minderen van bisfosfonaten en denosumab bij ouderen?

### Therapieduur en verwacht effect [noot 2]

- Bisfosfonaten beogen een langetermijneffect (time to benefit 6-12 maanden). Bij een gering geschatte resterende levensverwachting zijn bisfosfonaten niet aangewezen.
- Na 5 jaar bisfosfonaatbehandeling is de effectiviteit beperkt, vooral bij T-score > -2,5 en zonder nieuwe wervel- of niet-wervelfracturen.
- Alleen bij een hoog fractuurrisico kan een behandelduur tot 10 jaar overwogen worden.
- De time to benefit (duur tot het optreden van een aantoonbaar positief effect) van bisfosfonaten is ongeveer 1 jaar voor fracturen in het algemeen en ongeveer 6 maanden voor wervelfracturen.
- denosumab is in principe voor maximaal 10 jaar (nabehandeling met bisfosfonaat nodig), tenzij patiënt nog een gering geschatte levensverwachting heeft, dan kan het langer gebruikt worden om nabehandeling te voorkomen.

### Het proces en effect van stoppen [noot 1]

- Er zijn diverse interventieonderzoeken gedaan naar de mogelijke reductie van onbedoeld gebruik van bisfosfonaten > 5 jaar. Er zijn geen studies bekend naar stoppen los van het bereiken van de geadviseerde gebruiksduur.
- Er is mogelijk een resteffect gedurende 1-2 jaar wanneer het bisfosfonaat na 3-5 jaar gebruik gestaakt wordt.
- Informatie over effecten na stoppen van een bisfosfonaat zijn afkomstig uit de follow-up van effectiviteitsonderzoek na het verstrijken van de onderzoeksperiode. Dit is een andere situatie dan minderen of stoppen bij ouderen, als de maximale gebruiksduur mogelijk nog niet is bereikt. De invloed van een kortere gebruiksduur op de duur van het resteffect is onbekend.
- Bij stoppen van denosumab is nabehandeling met bisfosfonaten noodzakelijk.

## Noten

### **Noot [1]: Effect van stoppen met bisfosfonaten en denosumab**

Bisfosfonaten hopen zich op in botweefsel en komen daar slechts langzaam weer uit vrij (eliminatiehalfwaardetijd tot 10 jaar). Daardoor houdt het effect op de botdichtheid en mogelijk ook het fractuurrisico na staken van de toediening nog 6 maanden tot 3 jaar aan (na alendronaat en zoledronaat langer dan na risedronaat en ibandronaat) [NIV 2022; Eisman 2019].

In verband met de voorgeschreven therapieduur van 3-5 jaar zijn er diverse onderzoeken gedaan naar het effect van doorgebruiken versus stoppen na deze periode. In een meta-analyse is het effect van het doorgebruiken of stoppen van bisfosfonaten na de primaire gebruiksduur van 5 jaar geëvalueerd bij 1443 postmenopauzale vrouwen. Er werd geen significant verschillend fractuurrisico gevonden tussen beide groepen [Fraser 2011]. Een recente systematische review naar het effect van stoppen na 3-5 jaar alendronaatgebruik liet geen effect zien op botdichtheid en fracturen. Voor patiënten met een lage botdichtheid (T-score < -2,5) na 3-5 jaar therapie is er mogelijk wel een positief effect van het langer voortzetten van de bisfosfonaatbehandeling [Nayak 2019; Black 2006]. De richtlijn adviseert een standaardevaluatie te doen 2-3 jaar na het stoppen van een bisfosfonaat en indien nodig te herstarten. Na 5 jaar behandeling moet sowieso een botdichtheidsmeting worden gedaan. Indien het risico nog hoog is, kan deze periode met 5 jaar worden verlengd. [NHG 2025 v4.1]

Denosumab kan niet zomaar gestaakt worden vanwege het verhoogde risico op multipiele (wervel)fracturen door verhoogde botafbraak (reboundeffect). Bij voorkeur wordt daarom niet gestopt met deze behandeling. Denosumab is een effectieve behandeloptie bij osteoporose, ook bij patiënten jonger dan 75 jaar. Vanwege het risico op rebound-geassocieerde fracturen na staken verdient behandeling bij patiënten met een langere levensverwachting (> circa 10 jaar) bij voorkeur begeleiding in de tweede lijn, met aandacht voor een tijdige en adequate vervolgbehandeling. [Kumar 2025; Lamy 2025; Iranikhah 2018; NHG 2025v4.1].

### **Noot [2]: Effectiviteit van bisfosfonaten en denosumab bij ouderen en optimale gebruiksduur**

Een systematische review van 315 onderzoeken naar de effectiviteit en bijwerkingen van behandelingen ter preventie van fracturen leverde sterk bewijs voor de effectiviteit van diverse bisfosfonaten [Crandall 2014]. Voor vrouwen was het number needed to treat (NNT) 40-89 om over een periode van 1-3 jaar 1 fractuur te voorkomen (bij mannen is nauwelijks onderzoek gedaan). Er zijn geen aanwijzingen dat bisfosfonaten bij ouderen minder goed werken. In post-hoc analyses werd ook bij 80-plussers een positief effect gezien [NIV 2022]. In een systematische review van 3 grote pragmatische onderzoeken bij oudere vrouwen in de eerste lijn (gemiddelde leeftijd 75 jaar) bleek het NNT voor heupfracturen 28 en voor de belangrijkste osteoporotische fracturen gezamenlijk 25 [Merlijn 2020]. Zie noot 1 voor het effect van doorgebruiken dan wel stoppen van bisfosfonaten na 5 jaar. In de eerstgenoemde review is ook de FLEX-trial naar alendronaatgebruik meegenomen [Crandall 2014]. Bij voortzetting van dit onderzoek werd geen effect gevonden van een tweede gebruikperiode van 5 jaar op niet-vertebrale fracturen, maar wel voor vertebrale fracturen (NNT 34 voor 1 vertebrale fractuur bij 5 jaar voortgezette behandeling). In een deelanalyse bleek doorgebruiken na de eerste 5 jaar alendronaatbehandeling wel effectief voor niet-vertebrale fracturen bij patiënten zonder eerdere vertebrale fracturen en met een T-score < -2,5 (NNT 7 bij 5 jaar voortgezette behandeling) [Bemben 2016; Black 2006].

In Nederland raden de Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie [NIV 2022] en de NHG-Standaard Fractuurpreventie [NHG 2025 v4.1] aan 5 jaar te behandelen en alleen bij een blijvend hoog risico de behandeling eventueel voort te zetten gedurende een tweede periode van 5 jaar. Na afronding van de behandeling wordt geadviseerd de botdichtheid te volgen (botdichtheidsmeting) en eventueel na 2-3 jaar opnieuw starten te overwegen als dan opnieuw een hoog fractuurrisico bestaat. Bij kwetsbare ouderen

dient afgewogen te worden of een botdichtheidsmeting zinvol is, wanneer deze belastend is voor de patiënt en de verwachting is dat de voordelen van de therapie niet opwegen tegen de nadelen. De Richtlijn Proximale femurfracturen [NVvH 2016] raadt aan na een femurfractuur de botdichtheid te onderzoeken.

De STOPPFrail-criteria raden aan bisfosfonaten te stoppen bij ouderen met een beperkte levensverwachting (< 1 jaar of palliatieve zorg) [Curtin 2021]. Dergelijke schattingen zijn gebaseerd op de verwachte *time to benefit* (duur tot het optreden van een aantoonbaar positief effect). Voor bisfosfonaten ligt deze in de meeste onderzoeken op ongeveer 1 jaar voor fracturen in het algemeen en op ongeveer 6 maanden voor wervelfracturen. Voor ouderen is de *time to benefit* vermoedelijk lager dan voor jongeren, gezien de hogere a priori-kans op fracturen [NVvH 2016; Glind 2016] door afnemende botdichtheid en een toenemend valrisico. De voor Nederland aangepaste STOP NL V2-criteria voor ouderen adviseren bisfosfonaten te stoppen bij bedlegerige patiënten en bij patiënten met aandoeningen van het bovenste maag-darmkanaal, actueel of in de voorgeschiedenis (zie ook noot 3). Doorgebruiken wordt aangeraden wanneer een hooggedoseerd glucocorticoïd wordt gebruikt, of bij een lage botdichtheid (T-score < 2,5) indien er geen contra-indicaties zijn en de patient wel mobiel is. Er is geen beperking van de gebruiksduur van bisfosfonaten bij patiënten met de ziekte van Paget of met botmetastasen, bij wie correctie van hypercalciëmie en vermindering van pijn wordt beoogd. Denosumab is even effectief als bisfosfonaten en er is > 10 jaar ervaring met gebruik in de praktijk. [NHG 2025 v4.1].

### **Noot [3]: Gastro-intestinale bijwerkingen.**

In een vragenlijstonderzoek meldde 32,7% van de vrouwen die alendronaat gebruikten nieuwe gastro-intestinale klachten na starten. Deze klachten vormen ook een van de meest genoemde redenen voor stoppen van de therapie [Bemben 2016]. Andere bronnen noemen percentages van 1-10% [KNMP 2025; Tenni 2019]. Switchen van alendroninezuur naar risedroninezuur is bewezen zinvol bij gastro-intestinale klachten, maar andersom niet. Aangezien alendroninezuur veelal als eerste wordt voorgeschreven, kan switchen naar risedroninezuur zinvol zijn, evenals een switch naar alendroninezuur in drankvorm. Bisfosfonaatdrank geeft minder slikproblemen en mogelijk minder gastro-intestinale klachten [NHG 2025 v4.1], maar heeft als nadelen de hoge concentratie ethanol en het aspiratierisico [KNMP 2025]. Ook intraveneuze toediening kan een optie zijn, zoals zoledroninezuur (tweede lijn) of subcutaan, zoals denosumab.

Vanwege de kans op gastro-intestinale bijwerkingen mogen bisfosfonaten niet toegepast worden bij patiënten met aandoeningen van het bovenste maag-darmkanaal (actueel of in de voorgeschiedenis), zoals dysfagie, oesofagitis, gastritis, duodenitis, maagulcus of een bovenste gastro-intestinale bloeding. De STOP NL V2 criteria adviseren bisfosfonaten bij ouderen met deze aandoeningen te staken [STOP NL V2 2025]. Bij harde indicaties kunnen alternatieve toedieningswegen of alternatieve geneesmiddelen overwogen worden.

### **Noot [4]: Bijwerkingen op lange termijn**

Kaaknecrose, necrose van de uitwendige gehoorgang en atypische femurschachtfracturen zijn zeldzame bijwerkingen van bisfosfonaten. Er zijn aanwijzingen dat het risico toeneemt bij een toenemende gebruiksduur [NHG 2025 v4.1]. Het relatieve risico voor atypische femurfracturen lag in een Zweeds onderzoek op ruim 50, maar door het lage absolute risico was het *number needed to harm* (NNH) 909. Na stoppen met bisfosfonaten nam het risico snel af [Tenni 2019]. Osteonecrose van de kaak wordt het vaakst gezien bij hooggedoseerde intraveneuze bisfosfonaten bij patiënten met maligniteiten (geschatte incidentie 3-10%). Bij (lager gedoseerde) bisfosfonaten is de incidentie veel lager (1: 100.000). Alleen als het gebit in slechte staat is, zoals bij parodontitis, of als er een invasieve behandeling gepland staat, is gebitssanering nodig voordat het bisfosfonaat gestart wordt. Dit geldt ook voor denosumab. [NHG 2025 v4.1]

Bisfosfonaten worden in verband gebracht met nefrotoxiciteit, maar bij orale toediening is dit effect niet gevonden [Perazella 2008]. Nefrotoxiciteit is voornamelijk gezien bij parenterale toediening van hoge doseringen bisfosfonaten bij maligniteiten. Bij parenterale toediening van zoledronaat voor osteoporose werden wel meer renale bijwerkingen gevonden bij langer gebruik (11% bij 9 jaar gebruik versus 6,4% bij 6 jaar gebruik plus 3 jaar placebo), maar dit verschil was niet significant [Bemben 2016].

#### **Noot [5]: Val- en fractuurrisico**

Vallen is een belangrijke factor in het ontstaan van fracturen. Bij het bepalen van het fractuurrisico speelt dus het valrisico een belangrijke rol. Het valrisico is multifactorieel bepaald (visus, mobiliteit, duizeligheid, thuissituatie, medicatie leidend tot sedatie of duizeligheid, eerder vallen). Volledige bedlegerigheid kan leiden tot een zodanig laag valrisico dat voortzetten van de behandeling met bisfosfonaten niet aangewezen is [Tenni 2019].

#### **Noot [6]: Gebruikersproblemen**

Bisfosfonaatabletten dienen nuchter, rechtop zittend en met veel water te worden ingenomen om slokdarmschade te voorkomen. Er bestaat een orale bisfosfonaatoplossing waarbij minder water hoeft te worden ingenomen, maar ook deze moet nuchter en rechtop zittend ingenomen te worden en bevat bovendien een hoge concentratie ethanol, met risico op aspiratie. Indien orale inname voor de patiënt te belastend of niet haalbaar is door bijvoorbeeld slikproblemen of cognitieve problemen, dient geen bisfosfonaatablet gebruikt te worden. Dat geldt ook wanneer het niet-dagelijks gebruik van bisfosfonaten bij cognitieve achteruitgang leidt tot een extra hoog risico op therapieontrouw (ondergebruik, maar ook overgebruik). Afhankelijk van het type gebruikersprobleem en de verdere situatie van de patiënt kan gekozen worden voor stoppen van het bisfosfonaat of voor vervanging door bisfosfonaatdrink of een alternatieve therapie (bijvoorbeeld bisfosfonaat i.v. of denosumab).

## Literatuur

### Bemben 2016

Bemben MN. Deprescribing: an application to medication management in older adults. *Pharmacotherapy* 2016;36:774-80.

### Black 2006

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment the fracture intervention trial long-term extension (flex): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.

### NIV 2022

Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie (derde herziening). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, 2022. <https://richtlijnen database.nl>, geraadpleegd september 2025.

### Crandall 2014

Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:711-23.

### Curtin 2021

Curtin D, Gallagher P, O'Mahony D. Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPPFrail version 2. *Age Ageing*. 2021;50.

### Eisman 2019

Eisman JA, White CP. Dispelling confusion about de-prescribing bisphosphonates. *Med J Aust* 2019;210:17-19.

### Fraser 2011

Fraser LA, Vogt KN, Adachi JD, Thabane L. Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:157-66.

### Glind 2016

Van de Glind EM, Willems HC, Eslami Hassanabad S, et al. Estimating the time to benefit for preventive drugs with the statistic proces control method: an example with alendronate. *Drugs Aging* 2016;33:347-53.

### Iranikhah 2018

Iranikhah M, Deas C, Murphy P, Freeman MK. Effects of Denosumab After Treatment Discontinuation : A Review of the Literature. *Consult Pharm*. 2018 Mar 1;33(3):142-151.

### KNMP 2025

Contra-indicatie verminderde nierfunctie (bisfosfonaten) en etiketteksten. Den Haag: KNMP Kennisbank, 2025.

### Kumar 2025

Kumar S, Wang M, Kim AS, Center JR, McDonald MM, Girgis CM. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fractures. *J Bone Miner Res*. 2025 Aug 24;40(9):1017-1034.

### Lamy 2025

Lamy O, Everts-Graber J, Rodriguez EG. Denosumab for osteoporosis treatment: when, how, for whom, and for how long. A pragmatical approach. *Aging Clin Exp Res*. 2025 Mar 8;37(1):70.

**Merlijn 2020**

Merlijn T, Swart KM, Van der Horst HE, Netelenbos JC, Elders PJ. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2020;31:251-7.

**Nayak 2019**

Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int* 2019;30:705-20.

**NHG 2025 v4.1**

Bax W, Elders PJM, Ketel IJG, Maartens LWF, Oud M, van den Bergh J, van Brederode A, van den Broek HJG, Wiersma Tj . NHG-Standaard Fractuurpreventie (versie 3.0). Utrecht: NHG, 2024.

**NVvH 2016**

Richtlijn Proximale femurfracturen. Utrecht: Nederlandse Vereniging van Heelkunde/Nederlandse Orthopaedische Vereniging, 2016. <https://richtlijnen database.nl>, geraadpleegd september 2020.

**Perazella 2008**

Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008;74:1385-93.

**STOP NL V2**

STOP NL V2: Criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten, Nederlandse versie. Utrecht: NHG, 2026.

**Tenni 2019**

Tenni P, Dunbabin D. A guide to deprescribing bisphosphates. Hobart: Primary Health Tasmania, 2019. [www.primaryhealthtas.com.au](http://www.primaryhealthtas.com.au), geraadpleegd 19 juli 2019.