

Kennisdocument Bisfosfonaten

Dit kennisdocument kan gebruikt worden bij de overweging voor het continueren of stoppen van bisfosfonaten bij patiënten ≥ 70 jaar in de context van fractuurpreventie.

Aanbevelingen minderen en stoppen medicatie

Overweeg stoppen bisfosfonaat bij

- gering geschatte resterende levensverwachting
- volledige bedlegerigheid
- gastro-intestinale klachten gerelateerd aan oraal bisfosfonaat
- bestaande aandoeningen van het bovenste maag-darmkanaal (oraal bisfosfonaat)
- therapieduur ≥ 5 jaar
- verminderde nierfunctie
- problemen met innameadviezen

Wijze van afbouw

- een bisfosfonaat kan in 1 keer worden gestopt

Continueer bisfosfonaat bij

- blijvend hoog fractuurrisico (T-score $\leq -2,5$; wervelfracturen)
- gebruik van corticosteroïden (secundaire osteoporose)
- andere indicaties

Aanbevelingen minderen en stoppen medicatie

Overweeg stoppen bisfosfonaat bij

- **gering geschatte resterende levensverwachting** [noot 1,2]
Het beoogde effect van bisfosfonaten bij osteoporose is een langetermijneffect (*time to benefit* 6-12 maanden) en daarom is gebruik niet aangewezen bij een gering geschatte resterende levensverwachting. Stoppen heeft geen direct negatief effect.
 - Overweeg stoppen van het bisfosfonaat bij een gering geschatte resterende levensverwachting.
- **volledige bedlegerigheid** [noot 6]
Volledige bedlegerigheid leidt tot een laag valrisico, waardoor toepassing van bisfosfonaten minder zinvol is. Ook dient bij orale preparaten rekening gehouden te worden met innameproblemen bij bedlegerigheid.
 - Overweeg stoppen van het bisfosfonaat indien volledige bedlegerigheid leidt tot een dusdanig laag valrisico dat voortzetten van de behandeling niet aangewezen is.
- **gastro-intestinale klachten gerelateerd aan oraal bisfosfonaat** [noot 3]
Gastro-intestinale klachten komen regelmatig voor bij orale bisfosfonaten en worden door patiënten als belastend ervaren.
 - Ga na of verbetering van innameadviezen mogelijk is (nuchter, rechtop zitten, tabletten met veel water innemen) [noot 7].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 bij een harde indicatie een andere toedieningswijze (intraveneus, drank) of een alternatief geneesmiddel.
- **bestaande aandoeningen van het bovenste maag-darmkanaal (oraal bisfosfonaat)** [noot 3]
Gezien de mogelijke gastro-intestinale bijwerkingen zijn orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd bij aandoeningen van het bovenste maag-darmkanaal, actueel of in de voorgeschiedenis.
 - Overweeg staken van het bisfosfonaat.
 - Bij een harde indicatie: overweeg een andere toedieningswijze (intraveneus, drank) of een alternatief geneesmiddel.
- **therapieduur \geq 5 jaar** [noot 2]
De algemene aanbeveling om de therapie te stoppen bij een behandelduur $>$ 5 jaar geldt ook voor ouderen. De werking van bisfosfonaten stopt niet meteen na beëindiging van de therapie. Overweeg een behandelduur tot maximaal 10 jaar alleen bij een persisterend hoog fractuurrisico, secundaire osteoporose of andere indicaties [noot 6].
 - Overweeg stoppen van bisfosfonaat, tenzij er nog steeds sprake is van een hoog fractuurrisico.
- **verminderde nierfunctie** [noot 5]
Bisfosfonaten zijn gecontra-indiceerd bij een eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m² wegens afgenomen klaring.
 - Overweeg stoppen bisfosfonaat bij eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m².
 - Overweeg alternatieve therapie bij een harde indicatie.
- **problemen met innameadviezen** [noot 7]
Wanneer de inname-adviezen ter voorkoming van slokdarmschade (nuchter, 30-60 min voor ontbijt, rechtop) niet gevolgd kunnen worden of belastend zijn, bijvoorbeeld door slikproblemen, is orale toepassing niet aangewezen. Bisfosfonaten worden vaak in een niet-dagelijkse frequentie gebruikt, wat het volgen van het juiste innameschema bemoeilijkt, zeker bij cognitieve problemen. Dit kan leiden tot extra therapieontrouw (ondergebruik of juist overgebruik).

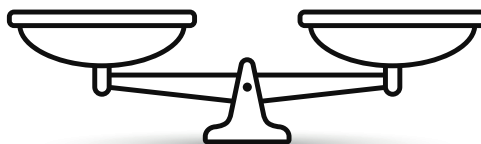
- Stop oraal bisfosfonaat wanneer de patiënt niet in staat is de innameadviezen (rechttop, nuchter, tabletten met veel water innemen) of het innameschema (veelal niet-dagelijks) goed te volgen.
- Overweeg bij een harde indicatie een alternatief geneesmiddel of een andere toedieningswijze (intraveneus, drank), afhankelijk van de problematiek.

Wijze van afbouw

- **een 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 1 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](#)).

Continueer bisfosfonaat bij

- **blijvend hoog fractuurrisico (T-score $\leq -2,5$; wervelfracturen)** [noot 6]
Een hoog fractuurrisico, blijvend uit een recente fractuur, osteoporose (T-score $< -2,5$), of een combinatie van hoog valrisico (duizeligheid, visusproblemen, mobiliteitsproblemen) en andere risicofactoren (meerdere eerdere fracturen, familiair risico) is reden tot voortzetting van de behandeling, tenzij er sprake is van contra-indicaties.
 - Continueer bisfosfonaat bij blijvend hoog fractuurrisico in relatie tot levensverwachting, tenzij er contra-indicaties zijn (zie Overwegingen voor minderen en stoppen).
 - een behandelduur tot 10 jaar kan overwogen worden [noot 2].
- **gebruik corticosteroïden (secundaire osteoporose)**
Bij secundaire osteoporose door glucocorticoïden ($> 7,5$ prednisolonequivalent per dag), anti-androgenen of aromataseremmers kan de bisfosfonaatbehandeling worden voortgezet.
 - Continueer bisfosfonaat bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, anti-androgenen of aromataseremmers tot een behandelduur van maximaal 10 jaar.
- **andere indicaties**
Bisfosfonaatgebruik bij onder andere ziekte van Paget en botmetastasen wordt voortgezet ter correctie van hypercalciëmie en vermindering van pijn
 - Continueer bisfosfonaat bij ziekte van Paget en 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 6].

Gastro-intestinale klachten

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

Aandoeningen van het bovenste maag-darmkanaal

Aanwezigheid van aandoeningen van het bovenste maag-darmkanaal, actueel of in de voorgeschiedenis [noot 3].

Langdurig gebruik (> 5 jaar)

De effectiviteit van > 5 jaar gebruik van bisfosfonaten is niet overtuigend aangetoond, zeker niet bij een T-score > -2,5 na 5 jaar behandeling en geen niet-wervelfracturen. Met de behandelduur neemt het risico op zeldzame ernstige bijwerkingen toe (kaaknecrose, atypische femurschachtfracturen) [noot 4].

Verminderde nierfunctie

Bisfosfonaten zijn gecontra-indiceerd bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² [noot 5].

Gebruiksproblemen (innameadvies, inname-schema, 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 niet aangewezen. Dat geldt ook wanneer het niet-dagelijkse inname-schema moeilijk gevolgd kan worden [noot 7].

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 ≥ 5 jaar kunnen het gebruik van bisfosfonaten voortzetten (met evaluatie na 5 jaar gebruik).

Hoog fractuurrisico

Een hoog fractuurrisico, blijkend uit een recente fractuur, osteoporose (T-score < -2,5) of een combinatie van hoog valrisico (duizeligheid, visusproblemen, mobiliteitsproblemen) en andere risicofactoren (meerdere eerdere fracturen, familiair risico) [noot 6]. Bij een hoog fractuurrisico kan een behandelduur tot 10 jaar overwogen worden [noot 2].

Osteoporoseveroorzakende comedicatie (secundaire osteoporose)

Langdurig gebruik van hogere doseringen corticosteroiden (> 7,5 prednisolonequivalent per dag), 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].

Wens van patiënt om te continueren

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

Wat is bekend over minderen en stoppen van bisfosfonaten 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.
- De effectiviteit van bisfosfonaten bij gebruik > 5 jaar is niet overtuigend aangetoond, zeker niet bij een T-score > -2,5 na 5 jaar behandeling en in afwezigheid van 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.

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 [noot 1].
- 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 [noot 1].

Noten

Noot [1]: Effect van stoppen met bisfosfonaten

Bisfosfonaten hopen zich op in botweefsel en komen daar slechts langzaam weer uit vrij (eliminatie-halfwaardetijd 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) [CBO 2011; 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].

Noot [2]: Effectiviteit van bisfosfonaten 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-hocanalyses werd ook bij 80-plussers een positief effect gezien [CBO 2011]. 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 gebruiksperiode 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 [CBO 2011] en de NHG-Standaard Fractuurpreventie [NHG 2012] 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 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. Bij patiënten ≥ 80 jaar met een proximale femurfractuur die geen onderzoek naar osteoporose kunnen ondergaan, wordt geadviseerd bisfosfonaattherapie sowieso sterk te overwegen indien de levensverwachting > 6 maanden is [NVvH 2016].

De STOPPFrail-criteria raden aan bisfosfonaten te stoppen bij ouderen met een beperkte levensverwachting (< 1 jaar of palliatieve zorg) [Lavan 2017]. 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-START-NL voor ouderen adviseren orale 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 corticosteroïd 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 [NHG 2012].

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 2019; Tenni 2019]. Bij gastro-intestinale bijwerkingen van risedronaat kan alendronaat geprobeerd worden en vice versa [NHG 2012]. Een ander alternatief zijn andere toedieningswijzen. Bisfosfonaatdrank geeft minder slikproblemen en mogelijk minder gastro-intestinale klachten, maar heeft als nadelen de hoge concentratie ethanol en het aspiratierisico [KNMP 2019]. Ook intraveneuze toediening kan een optie zijn, maar is belastend en zal alleen te overwegen zijn bij een zeer sterke indicatie en indien alle alternatieven op bezwaren stuiten. Dat geldt ook voor het alternatief denosumab. Vanwege de kans op gastro-intestinale bijwerkingen mogen orale 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 STOPP-START-criteria adviseren orale bisfosfonaten bij ouderen met deze aandoeningen te staken [STOP 2020]. 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 2012]. 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]. Voor kaaknecrose door bisfosfonaten ligt het NNH vermoedelijk tussen 1000 en 10.000 [Tenni 2019]. Overigens wordt ook het mogelijke alternatief denosumab in verband gebracht met osteonecrose van de kaak en atypische femurfracturen [NHG 2012]. 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]: Verminderde nierfunctie

Bisfosfonaten zijn gecontra-indiceerd bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² [KNMP 2019; STOP 2020]. Bisfosfonaten worden renaal geklaard en een verminderde nierfunctie kan daarom de beschikbaarheid verhogen. Bij toenemende leeftijd en kwetsbaarheid neemt de nierfunctie af. Zie verder noot 4 voor het mogelijke risico op nefrotoxiciteit bij eventuele parenterale toediening. Bij geringe nierfunctie en een zeer sterke indicatie moet een alternatief voor het bisfosfonaat overwogen worden waarbij een verminderde nierfunctie geen probleem vormt (bijvoorbeeld denosumab) [KNMP 2019].

Noot [6]: Val- en fractuurrisico

Het fractuurrisico kan worden vastgesteld als laag, matig of hoog op basis van de vigerende richtlijnen [NHG 2012]. Bij osteoporose ($T\text{-score} \leq -2,5$) of een wervelfractuur is het fractuurrisico hoog en daarmee een indicatie voor bisfosfonaten. 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 [7]: 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 orale 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 bisfosfonaatdrank of een alternatieve therapie (bijvoorbeeld denosumab, bij een harde indicatie). Eventueel kan ook intraveneuze toediening van een bisfosfonaat overwogen worden, wanneer er een zeer sterke indicatie is en alle alternatieven op bezwaren stuiten.

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.

CBO 2011

Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie (derde herziening). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, 2011. <https://richtlijnen database.nl>, geraadpleegd september 2020.

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.

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.

KNMP 2019

Contra-indicatie verminderde nierfunctie (bisfosfonaten) en etiketteksten. Den Haag: KNMP Kennisbank, 2019.

Lavan 2017

Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing* 2017;46:600-7.

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 2012

Elders PJ, Dinant GJ, Van Geel T, Maartens LW, Merlijn T, Geijer RM, Geraets JJ. NHG-Standaard Fractuurpreventie (versie 3.0). Utrecht: NHG, 2012.

NVvH 2016

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

Perazella 2008

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

STOP 2020

STOP-START-NL: Criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten, Nederlandse versie. Utrecht: NHG, 2020.

Tenni 2019

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

Auteurs

Dit kennisdocument is geschreven door het SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy in het kader van de 'Module Minderen en stoppen van medicatie', onderdeel van de MDR Polyfarmacie bij ouderen, in samenspraak met de betreffende kernwerkgroep.