

MOETEN GLUCOCORTICOÏDEN BIJ BEGINNENDE REUMATOÏDE ARTRITIS? RESULTATEN NA VIJF JAAR VAN DE UCLouvain-COHORTE

Emilie Sapart¹, Tatiana Sokolova¹, Stéphanie de Montjoye¹, Stéphanie Dierckx², Adrien Nzeusseu¹, Aleksandra Avramovska¹, Patrick Durez¹

1. Afdeling reumatologie, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain; Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Brussel

2. Afdeling reumatologie, CHU Mont-Godinne

Doelstellingen: evaluatie van het percentage patiënten met beginnende reumatoïde artritis (RA) dat een behandeling met glucocorticoïden (GC) heeft gekregen, analyse van de initiële kenmerken van die patiënten en de klinische waarde en bijwerkingen van GC tijdens een follow-up van vijf jaar.

Methode: in de UCLouvain-cohorte hebben we alle patiënten opgenomen met beginnende RA volgens de ACR/EULAR 2010-criteria die nog geen behandeling met een cDMARD hadden gekregen. We hebben retrospectief de gegevens van die patiënten verzameld vóór het starten van een cDMARD, al dan niet in combinatie met GC. Vervolgens hebben we het ziekteverloop en de bijwerkingen geanalyseerd na 6, 12, 36 en 60 maanden.

Resultaten: we hebben 474 patiënten met beginnende RA in de cohorte opgenomen. 178 patiënten hebben ooit een behandeling met GC gekregen en 294 niet. De belangrijkste factoren die correleerden met het starten van GC waren een verhoogd CRP-gehalte bij inclusie en vervolgens roken, afwezigheid van antistoffen tegen gecitrullineerde peptiden, behandeling met methotrexaat en de leeftijd. Tijdens de follow-up van 5 jaar hebben we geen verschil in DAS28-CRP, HAQ-score of VAS-pijnscore vastgesteld tussen de twee groepen. We hebben daarna een subgroep van 139 patiënten geanalyseerd die een cumulatieve dosis van meer dan 1g prednisolon hebben gekregen in die 5 jaar. We hebben dezelfde verschillen teruggevonden als in het begin. Die subgroep telde meer mannen en had een hogere DAS28-CRP. Tijdens de follow-up van 5 jaar waren de DAS28-CRP, de HAQ-score en de VAS-score significant hoger in die subgroep. In die subgroep is ook een hoger aantal ernstige infecties gerapporteerd.

Conclusie: in onze cohorte had het starten van een behandeling met GC geen gunstig effect op de RA op korte en lange termijn. GC werden meer voorgeschreven bij patiënten met seronegatieve RA met veel ontsteking.

INLEIDING

Reumatoïde artritis (RA) is de frequentste oorzaak van chronisch inflammatoir reuma ter wereld. De prevalentie bedraagt 0,2% tot 1% van de bevolking (1). RA komt 2- tot 3-maal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De gewrichtsaantasting is een belangrijke oorzaak van progressieve invaliditeit in België. RA heeft een belangrijke sociaal-economische impact als gevolg van de arbeidsongeschiktheid en de geringere participatie aan het sociale leven.

De laatste 30 jaar worden betere resultaten behaald dankzij nieuwe geneesmiddelen tegen reuma zoals biologische geneesmiddelen en JAK-remmers en een ‘*treat-to-target*’-strategie (2, 3).

De EULAR (*European League Against Rheumatism*) heeft in 2019 nieuwe richtlijnen gepubliceerd voor de behandeling van RA. De richtlijn betreffende het gebruik van glucocorticoïden (GC) is niet veranderd: “*Short-term GC should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible.*” Ze leggen uit dat er eensgezindheid is over het gebruik van GC bij een beginnende RA. GC werken als een *bridging therapy*, om de tijd te overbruggen die csDMARD (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) nodig hebben om te werken. Ze stellen voor om de GC snel te verminderen en stop te zetten na 3 maanden (3).

Die richtlijn over een combinatietherapie met orale GC en methotrexaat (MTX) bij beginnende RA wordt door meerdere studies bevestigd. Die combinatietherapie verbetert de klinische evolutie en gaat beschadiging van de gewrichtsstructuren tegen (4, 5). Studies pleiten voor een intensieve behandeling met o.a. een oraal GC, maar de voordelen daarvan moeten worden afgewogen tegen de mogelijke bijwerkingen van GC (5).

METHODE

We hebben deze retrospectieve studie uitgevoerd bij 474 patiënten met beginnende RA die in de dienst reumatologie van de Universit  Catholique de Louvain werden gevolgd. De diagnose van RA werd gesteld conform de classificatiecriteria van 1987 en/of 2010 van het *American College of Rheumatology* (ACR) en de EULAR. De patiënten moesten 18 jaar of ouder zijn en mochten nog geen behandeling met csDMARD hebben gekregen.

De patiënten werden in de studie opgenomen tussen januari 2000 en januari 2018. De behandeling werd gestart in overleg met een senior arts. We hebben de patiënten

in twee groepen ingedeeld: een groep die in het begin GC heeft gekregen (prednisolon 2,5 tot 10mg/d), en een groep die geen GC heeft gekregen. We hebben de volgende informatie verzameld vóór het starten van de behandeling: leeftijd op het ogenblik van de diagnose, geslacht, familiale geschiedenis van RA, roken, aanwezigheid van reumafactor of antistoffen tegen gecitrullineerde peptiden (ACPA, *anti-citrullinated peptide antibodies*), aanwezigheid van erosies/chondrolyse op röntgenfoto’s, aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, CRP-gehalte (*C-reactive protein*), DAS28-CRP (*disease activity score 28*), score op de CDAI (*clinical disease activity index*), SDAI (*simple disease activity index*), pijnscore op een visuele analoge schaal (VAS), vermoeidheid op een VAS en score op de HAQ (*health assessment questionnaire*).

Vervolgens hebben we de klinische evolutie geanalyseerd na 6 maanden en 1, 3 en 5 jaar. We hebben ook informatie verzameld over het aantal ziekenhuisopnames wegens infectie (ernstige infectie), het aantal fracturen, de cardiovasculaire risicofactoren, de totale cumulatieve dosis van GC over 5 jaar en het aantal toegediende biologische geneesmiddelen. Daarna hebben we onderzocht of er een verschil in ziekteactiviteit en bijwerkingen was bij de patiënten die een hoge cumulatieve dosis van GC hebben gekregen.

RESULTATEN

STUDIEOPZET

We hebben 474 patiënten in de studie opgenomen. 180 patiënten (38,0%) hebben een combinatie van GC en een csDMARD gekregen; 294 patiënten (62,0%) hebben geen GC gekregen, maar enkel niet-steroidale ontstekingsremmers en/of pijnstillers in combinatie met een csDMARD.

INITIËLE KENMERKEN VAN DE PATIËNTEN

Bij inclusie bedroeg de gemiddelde leeftijd 48,9 jaar. 70,5% van de patiënten was vrouw, 27,3% rookte. 68,8% was ACPA-positief. Zoals te zien is in **tabel 1**, was er bij inclusie in de studie geen verschil in het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke gewrichten, de DAS28-CRP, de HAQ-score en het bestaan van erosies tussen de groep die in het begin GC heeft gekregen en de groep die er in het begin geen heeft gekregen.

De belangrijkste factor die correleerde met het starten van een GC in het begin van de ziekte was een verhoogd CRP-gehalte (2,9 vs. 2,0; $p = 0,015$). Andere factoren waren roken (34,2% vs. 23,3%; $p = 0,018$), geen ACPA (37,2% vs. 27,6%; $p = 0,037$), MTX in monotherapie (70,6% vs. 50,5%; $p < 0,001$) en een hogere leeftijd (50,6 vs. 48,0; $p = 0,050$).

We hebben ook een subgroep van 139 patiënten geanalyseerd die tijdens de periode van 5 jaar een cumulatieve dosis van meer dan 1g prednisolon hadden gekregen. Ook in die groep correleerde dat met het CRP-gehalte,

roken en de leeftijd. Die subgroep telde meer mannen dan de andere (36,7% vs. 28,2%; $p = 0,021$) en de DAS28-CRP was hoger (5,0 vs. 4,7; $p = 0,048$).

Tabel 1: Initiële kenmerken van de 474 patiënten met beginnende RA van de cohorte van de UCLouvain Bruxelles.

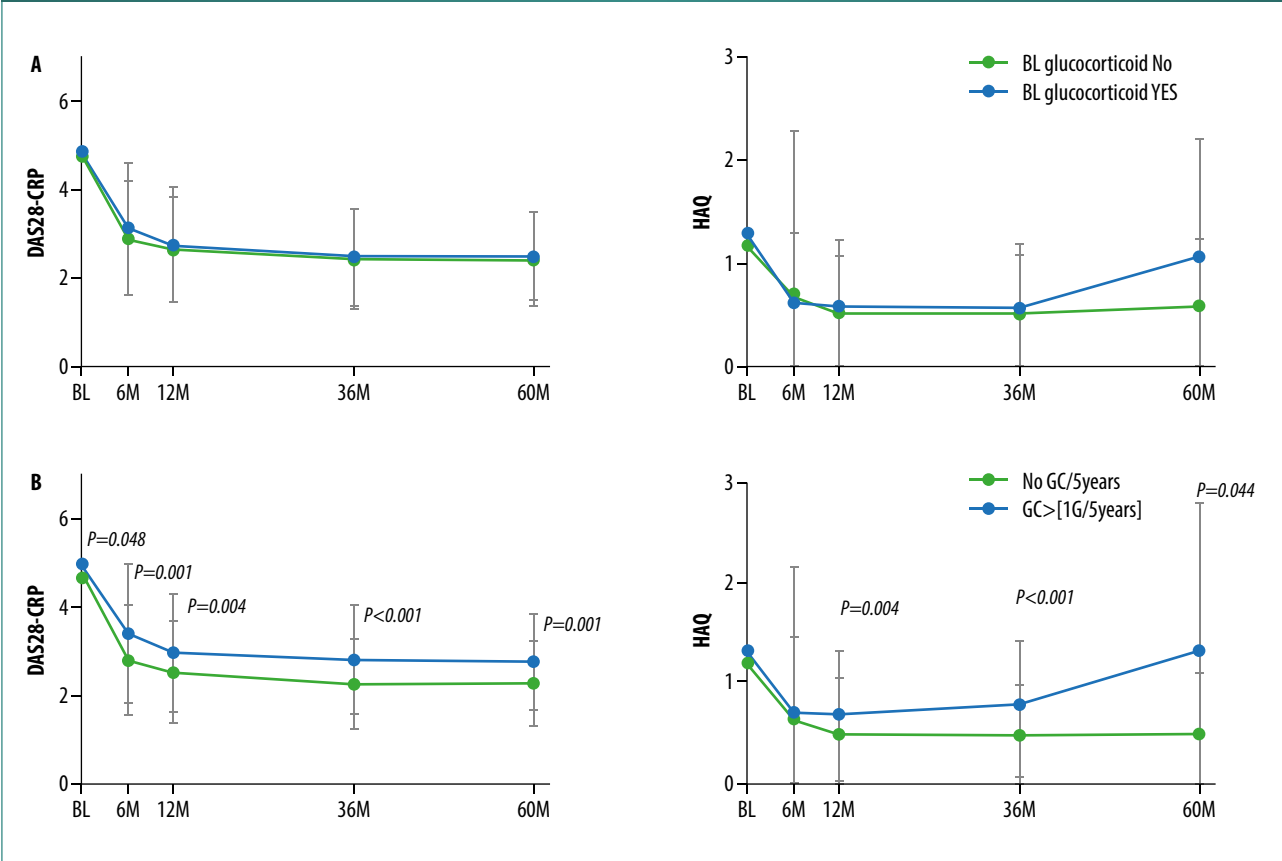
	Totaal N = 474	BL_GC NEE n = 294	BL_GC JA n = 180	GEEN GC/5 jaar n = 335	GC ≥ [1G/5 jaar] n = 139
Geslacht , V/M %-V	334/140 70,5%	205/89 69,7%	129/51 71,7%	246/89, 73,4% $p = 0,035$	88/51, 63,3% (**)
Leeftijd , gemiddeld (± SD)	48,9 (14,5)	48,0 (13,8) $p = 0,050$	50,6 (15,5) (*)	47,6 (13,9) $p = 0,001$	52,3 (15,4) (*)
Roken , NEE/JA % JA	309/116, 27,3%	207/63 23,3% $p = 0,018$	102/53 34,2% (**)	241/69 22,3% $p < 0,001$	68/47 40,9% (**)
Gewrichtspijn, totaal gemiddeld (± SD)	12,2 (11,2)	12,3 (11,0)	12,0 (11,4)	11,7 (10,1)	13,4 (13,5)
Gewrichtspijn 28 gemiddeld (± SD)	8,0 (7,2)	7,9 (6,9)	8,2 (7,6)	7,7 (6,8)	8,7 (8,0)
Gezwellen gewrichten, totaal gemiddeld (± SD)	8,7 (7,5)	8,6 (7,5)	8,8 (7,5)	8,4 (7,1)	9,3 (8,3)
Gezwellen gewrichten 28 gemiddeld (± SD)	6,7 (5,4)	6,5 (5,3)	7,0 (5,6)	6,4 (5,1)	7,4 (6,1)
CRP mg/dl gemiddeld (± SD)	2,3 (2,7)	2,0 (2,8) $p = 0,015$	2,9 (3,9) (*)	1,9 (2,3) $p = 0,001$	3,4 (4,8) (*)
VAS arts gemiddeld (± SD)	44,0 (21,1)	43,6 (20,3)	44,7 (22,5)	43,5 (20,0)	45,3 (23,8)
VAS patiënt gemiddeld (± SD)	59,7 (25,3)	59,7 (25,5)	59,7 (25,0)	58,8 (25,4)	62,1 (25,1)
VAS pijn gemiddeld (± SD)	60,3 (26,5)	59,8 (26,9)	61,3 (25,7)	59,3 (26,6)	63,2 (26,0)
VAS vermoeidheid gemiddeld (± SD)	55,3 (29,2)	56,8 (28,1)	52,6 (31,0)	56,2 (28,8)	53,1 (30,2)
HAQ gemiddeld (± SD)	1,22 (0,70)	1,18 (0,66)	1,29 (0,77)	1,19 (0,67)	1,31 (0,79)
DAS28-CRP gemiddeld (± SD)	4,8 (1,4)	4,7 (1,3)	4,9 (1,4)	4,7 (1,3) $p = 0,033$	5,0 (1,4) (*)
CDAI gemiddeld (± SD)	25,2 (14,4)	24,8 (13,8)	25,8 (15,6)	24,5 (13,5)	26,9 (16,5)
SDAI gemiddeld (± SD)	27,5 (15,5)	26,9 (14,6)	28,7 (17,1)	26,5 (14,4) $p = 0,051$	30,4 (17,8) (*)
Anti-CCP Neg/Pos % positief	143/315 68,8%	79/207 72,4% $p = 0,037$	64/108 62,8% (**)	105/224 68,1%	38/91 70,5%
RF Neg/Pos, % positief	164/305 65,0%	95/196 67,4%	69/109 61,2%	115/216 65,3%	49/89 64,5%
RX erosies NEE/JA % JA	256/216 45,8%	157/135 46,2%	99/81 45,0%	186/147 44,1%	70/69 49,6%
Behandeling MTX/COMBI % MTX	259/186 58,2%	139/136 50,5% $p < 0,001$	120/50 70,6% (**)	166/150 52,5% $p < 0,001$	93/36 72,1% (**)

BL_GC JA: patiënten behandeld met GC in combinatie met een cDMARD als eerstelijns therapie; BL_GC NEE: patiënten die geen GC hebben gekregen; NEE GC/ 5 jaar: patiënten die geen GC hebben gekregen of een lage cumulatieve dosis < 1 g tijdens de follow-up van 5 jaar; GC ≥ [1G/5 jaar]: patiënten die een hoge cumulatieve dosis van GC (≥ 1g/5 jaar) hebben gekregen; SD: standaarddeviatie, RX: radiografie

* p-waarde berekend met de t- of Mann-Whitney-test

** p-waarde berekend met de chi-kwadraat-toets of Fisher's exact test

Figuur 1: Vergelijking van de evolutie van de DAS-28-CRP: (A) tussen de patiënten die GC hebben gekregen (*BL glucocorticoid Yes*), en de patiënten die er geen hebben gekregen (*BL glucocorticoid No*) in combinatie met een cDMARD als eerstelijns therapie; (B) tussen de patiënten die tijdens de follow-up van 5 jaar nooit GC hebben gekregen of een lage cumulatieve dosis (< 1g) (*No glucocorticoid/5 years*), en de patiënten die een hoge cumulatieve dosis GC (> 1g/5 jaar) hebben gekregen (*Glucocorticoid > 1g/5 years*). (naar Sapart E, Sokolova T, de Montjoye S, et al. Should we use glucocorticoids in early rheumatoid arthritis? Results at 5 years from the early RA UCLouvain Brussels cohort. *Rheumatology*, keab151, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab151>).



EVOLUTIE NA 60 MAANDEN

Na 5 jaar follow-up was er geen statistisch significant verschil in DAS28-CRP, HAQ-score en de VAS-pijnscore tussen de twee groepen (de groep die GC heeft gekregen en de groep die er geen heeft gekregen). De HAQ-score na 5 jaar was hoger in de GC-groep, maar het verschil was niet statistisch significant (**Figuur 1A**).

Wel werd na 5 jaar een significant verschil in DAS28-CRP, de VAS-pijnscore en de HAQ-score vastgesteld: hogere scores in de groep die tijdens die 5 jaar > 1g GC heeft gekregen (**Figuur 1B**). Dat verklaart waarschijnlijk waarom die subgroep meer biologische geneesmiddelen heeft gekregen. De patiënten die de meeste GC hebben gekregen, waren de patiënten met een ernstigere ziekte.

Van de 178 patiënten die GC hebben gekregen, hebben er 42 (23,6%) die behandeling na 5 jaar niet kunnen stopzetten. De analyse leert ook dat een groot aantal patiënten die tijdens die 5 jaar geen GC hebben gekregen, een goede evolutie vertoonde (scores wezen op remissie of een geringe ziekteactiviteit).

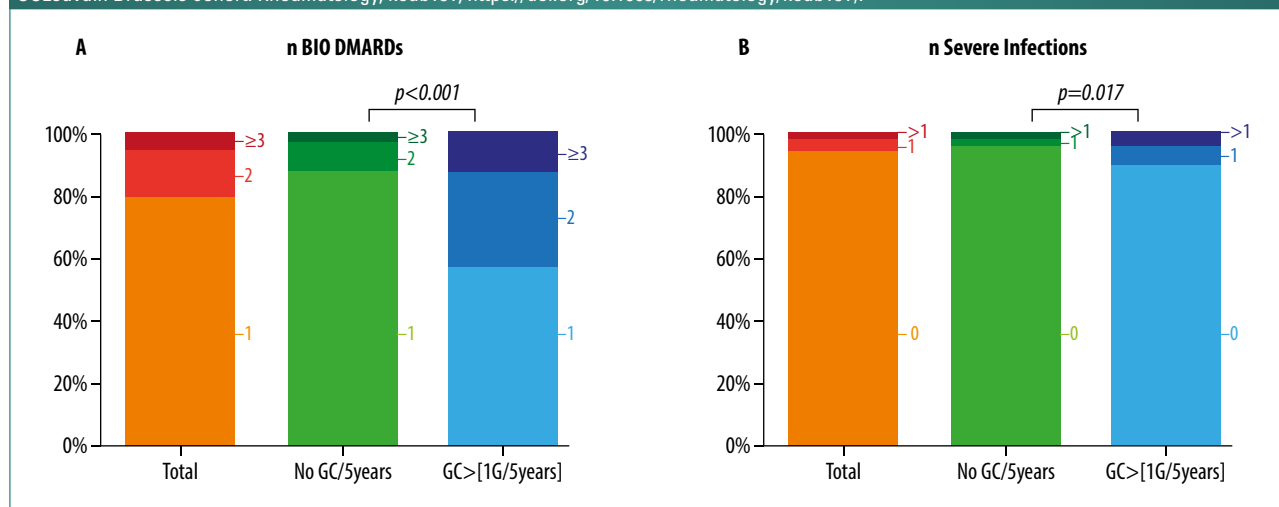
BioDMARD, ERNSTIGE INFECTIES, OSTEODENSITOMETRIE, FRACTUREN EN CARDIOVASCULAIRE RISICOFACTOREN

Van de 474 patiënten hebben er 167 nooit bioDMARD gekregen. Bij de patiënten die wel biologische geneesmiddelen hebben gekregen, was het aantal biologische geneesmiddelen dat de patiënten hebben gekregen, statistisch hoger in de groep die een hoge cumulatieve dosis van GC heeft gekregen (**Figuur 2A**).

Het aantal ernstige infecties was groter in de groep die een hoge cumulatieve dosis van GC (> 1g in 5 jaar) heeft gekregen (**Figuur 2B**). Een ernstige infectie werd gedefinieerd als een infectie waarvoor ziekenhuisopname of intraveneuze toediening van antibiotica vereist was.

We hebben geen statistisch significant verschil in botdichtheid, aantal fractures en cardiovasculaire voorvallen vastgesteld tussen de groep die een hoge cumulatieve dosis heeft gekregen en de groep die een lage cumulatieve dosis GC heeft gekregen.

Figuur 2: Aantal bioDMARD dat werd voorgeschreven bij de patiënten die een hoge dosis GC hebben gekregen en bij de patiënten die geen GC hebben gekregen of een lage cumulatieve dosis (A); ernstige infecties waarvoor een ziekenhuisopname vereist was, in de twee patiëntengroepen (No GC/5 years versus GC>[1G/5years]) (B). (naar Sapart E, Sokolova T, de Montjoye S, et al. Should we use glucocorticoids in early rheumatoid arthritis? Results at 5 years from the early RA UCLouvain Brussels cohort. *Rheumatology*, keab151, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab151>).



DISCUSSIE

We hebben dit cohortonderzoek uitgevoerd om het gebruik van GC te beschrijven en de voordelen en bijwerkingen ervan op lange termijn te analyseren. GC zijn een van de eerste doeltreffende geneesmiddelen geweest bij de behandeling van RA en blijven essentieel (6).

GC verlichten de symptomen van de RA snel, verminderen de ziekteactiviteit op lange termijn en verminderen de structurele schade (7). Gerandomiseerde studies bij patiënten met beginnende RA zoals de COBRA- (8), Best- (9) en CareRA-studies (10, 11) hebben het nut van GC bij de behandeling aangetoond. De recentste EULAR-richtlijnen (update in 2019) raden dan ook een GC in lage dosering gedurende een korte tijd aan (2). In de praktijk rijst er echter altijd discussie als een behandeling met GC wordt overwogen. De risico-batenverhouding moet bij elke patiënt afzonderlijk worden bepaald. Van de patiënten in onze cohorte met beginnende RA heeft 38% een behandeling met GC gekregen. Dat stemt overeen met de cijfers die zijn gerapporteerd in andere klinische studies bij patiënten met een beginnende RA: 27,41% in de CATCH-studie (12) en 49% in de COMET-studie (13).

Geen enkele studie heeft duidelijk aangetoond welke patiënten met beginnende RA baat vinden bij een behandeling met GC in de dagelijkse praktijk. In ons cohortonderzoek correleerde een hoog CRP-gehalte bij inclusie met het gebruik van GC. Dat zou de belangrijkste reden kunnen zijn om GC te starten. Interessant is dat ook andere parameters zoals het rookgedrag, afwezigheid van ACPA, MTX in monotherapie en een hogere leeftijd correleerden met het gebruik van GC.

Bij de behandeling van RA wordt gestreefd naar een remissie of lage ziekteactiviteit na 3-6 maanden door systematische toediening van GC plus een cDMARD, hoofdzakelijk MTX. In onze cohorte heeft een groot aantal patiënten met beginnende RA na 6 maanden de remissiecriteria bereikt. In de Swefot-studie (14) correleerde een behandeling met prednisolon met een hogere waarschijnlijkheid van EULAR-respons. Dat hebben wij niet kunnen bevestigen. In ons cohortonderzoek was er geen verschil in het percentage remissie na 6 maanden tussen de groep die GC heeft gekregen en de groep die er geen heeft gekregen.

We hebben ook een subgroep geanalyseerd van patiënten die een hogere cumulatieve dosis van GC (> 1 g prednisolon in 5 jaar) hebben gekregen. Tijdens de follow-up van 5 jaar zijn de DAS-28CRP, de VAS-pijnscore en de HAQ-score significant hoger gebleven in die subgroep, waardoor die patiënten ook een groter aantal behandelingen met biologische geneesmiddelen hebben gekregen. We bevestigen dat toediening van GC correleerde met een hogere ziekteactiviteit en achterwege blijven van therapeutische respons. Dat wordt ondersteund door de historische indicatie en het werkingsmechanisme van GC bij reumatische aandoeningen (15).

Patiënten met beginnende RA krijgen over het algemeen klassiek GC in lage dosering plus een cDMARD, waarbij het GC geleidelijk wordt afgebouwd en na 6 maanden wordt stopgezet. Van de patiënten in ons cohortonderzoek bleef echter 23,6% chronisch GC gebruiken. Dat is mogelijk toe te schrijven aan factoren zoals persisterende ziekteactiviteit, geen pijncontrole en afhankelijkheid van GC. In de CareRA-studie had 11-22% van de patiënten een chronische behandeling met GC per os nodig. In de QUEST-RA-studie

kreeg ongeveer 50% van de RA-patiënten nog GC (16). Een studie waarin een lage dosering van prednisolon geleidelijk werd verlaagd bij patiënten met een RA die goed onder controle was, heeft geen uitsluitend gegeven (17).

Het gebruik van GC bij het bewerkstelligen van remissie bij patiënten met beginnende RA is veilig. Een aantal reumatologen en patiënten voelt niet voor GC bij de behandeling van beginnende RA wegens de mogelijke bijwerkingen. Het is moeilijk een evenwicht te vinden tussen werkzaamheid en de bijwerkingen, vooral op lange termijn, en dat moet met elke patiënt afzonderlijk worden besproken. Bij analyse van de patiënten van de ESPOIR-studie na 7 jaar werd geen significant verschil in ernstige bijwerkingen vastgesteld tussen de patiënten die al dan niet GC in lage dosering kregen (18).

In ons cohortonderzoek hebben we gekeken naar de bekende bijwerkingen van GC, zoals ernstige infecties, osteoporose en cardiovasculaire voorvallen. Enkel in de groep die GC in een hoge dosering heeft gekregen, zijn vaker ernstige infecties opgetreden. Volgens een systematisch literatuuroverzicht zijn er geen aanwijzingen dat GC in lage dosering het infectierisico verhogen (19). Dixon heeft echter een hoger risico gerapporteerd bij RA-patiënten van meer dan 65 jaar oud (20). Bij onze patiënten die GC hebben gekregen, hebben we geen hoger risico op cardiovasculaire voorvallen of fracturen vastgesteld. In de CAMERA II-studie is op lange termijn geen significant verschil in comorbiditeit vastgesteld (21).

Onze retrospectieve studie vertoont wel enkele zwaktes. Zo werd het starten van GC beïnvloed door de patiënt en de reumatoloog. Het is geen gerandomiseerde studie en er werden heel uiteenlopende behandelingen gegeven.

CONCLUSIE

Een groot aantal patiënten met beginnende RA in onze cohorte heeft geen GC gekregen. We hebben niet kunnen aantonen dat GC een invloed hebben op de klinische evolutie. In beide groepen (met of zonder GC) was de ziekte na 5 jaar bij een hoog percentage van de patiënten onder controle.

We hebben ook kunnen aantonen dat bepaalde patiënten (mannen, ouderen, rokers met hoge ziekteactiviteit) hogere doses van GC krijgen. Zoals te verwachten was, correleerden de hoogste doses van GC met meer infecties.

Referenties

1. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1316-22.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-77.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):685-99.
4. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
5. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.
6. Hua C, Buttgeit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open* 2020;6(1):e000536.
7. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000404.
8. ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1233-40.
9. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164(8):523-31.
10. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):97.
11. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):511-20.
12. Kuriya B, Schieir O, Valois MF, et al; CATCH investigators. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome differ in men and women with early rheumatoid arthritis. *ACR Open Rheumatol* 2019;1(9):535-41.
13. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372(9636):375-82.
14. Saevdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, et al.; SWEFOT Trial Investigators Group. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):469-75.
15. Buttgeit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
16. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, et al; QUEST-RA Group. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1491-6.
17. Pincus T, Swearingen CJ, Luta G, Sokka T. Efficacy of prednisone 1-4 mg/day in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1715-20.
18. Roubille C, Rincheval N, Dougados M, Flipo RM, Daurès JP, Combe B. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1797-802.
19. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le-Loët X, Pham T. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2010;77(3):246-51.
20. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1761-4.
21. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1102-7.