

Prednisolon H02AB06, december 2022

Indicatie

- Reumatologische aandoeningen zoals geselecteerde gevallen of bijzondere vormen (Felty-, Sjögren-syndroom) van reumatoïde artritis, incl. juveniele reumatoïde artritis, acuut reuma, lupus erythematoses disseminatus, polyarteriitis nodosa en andere vasculitiden, arteriitis temporalis, poly- en dermatomyositis.
- Longaandoeningen zoals longaanval van astma of COPD, geselecteerde gevallen van sarcoïdose, allergische longaandoeningen (bv. eosinofiele longinfiltratie), cryptogene fibroserende alveolitis.(1,2)

De volgende indicaties worden hier niet besproken: Maag-darm aandoeningen, haematologische afwijkingen, nieraandoeningen, endocrinologische aandoeningen, oncologische aandoeningen, neurologische aandoeningen, oogheelkundige aandoeningen, huisaandoeningen, allergische reacties en gebruik als immunosuppressivum.

Standpunt Ephor en samenvatting

Prednisolon wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van longaandoeningen (zoals longaanval van astma of COPD) en reumatologische aandoeningen wegens vergelijkbare effectiviteit als andere corticosteroïden bij ouderen, gunstig bijwerkingenprofiel en gebruiksgemak. Het grote interactiepotentieel is een nadeel, maar vergelijkbaar met andere corticosteroïden.

Dosering:

Sterk afhankelijk van de aard en ernst van de aandoening. Systemische toediening dient zo kort mogelijk, met een zo laag mogelijke dagdosis en zo gering mogelijke frequentie gegeven te worden.

Jicht: 30 mg 1x/dag, gedurende 5 dagen; verleng tot 10 dagen bij verbetering maar onvoldoende herstel.(2)

Reumatoïde artritis: als overbruggingstherapie (bij het starten of wijzigen van een DMARD): 30 mg of 15 mg per dag step-down; zo vlot mogelijk afbouwen, om de cumulatieve dosis te beperken.

Als onderhoudstherapie (in combinatie met een conventionele DMARD): zo laag mogelijk doseren: ≤7,5 mg/dag. (2)

Polymyalgia rheumatica: Week 0-4: 15 mg 1x/dag; week 4-8: 12,5 mg 1x/dag; week 8-12: 10 mg 1x/dag; >week 12: op geleide van klachten zeer geleidelijk verminderen dosering (5)

Longaanval astma of COPD: 40 mg 1x/dag gedurende 5 tot 14 dagen. (2)

Gebruiksgemak:

Prednisolon is oraal beschikbaar in tabletten, capsules en drank. De orale preparaten kunnen het beste vóór of tijdens de maaltijd worden ingenomen, bij 1x daagse toediening 's ochtends..(1)

Stoppen van de medicatie:

Bij een stootkuur kan min of meer acuut gestopt worden. Bij langdurige therapie moet deze afgebouwd worden. Bij langdurige therapie moet deze afgebouwd worden i.v.m. een verhoogd risico op systemische bijwerkingen van glucocorticosteroiden zoals tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie. (1,3)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is: ongeveer 1000 patiënten

Effectiviteit:

COPD

Twee Cochrane reviews over de behandeling met corticosteroiden versus placebo bij patiënten met COPD met gemiddelde leeftijd van 68 jaar laten een verbetering zien in de relapse ratio van ongeveer een maand, maar niet in de mortaliteit. Er werd geen verschil gezien in de korte en langere duur van behandeling op exacerbaties en risico op terugval. (7,8)

Verschillende RCTs (gemiddelde leeftijd 70 jaar) lieten een significante verbetering [25.7% naar 32.2%] van FEV1 met prednisolon vergeleken met placebo ($p < 0.05$) (9,10). Een korte kuur van 2-5 dagen prednisolon (gemiddelde leeftijd 72 jaar) vergeleken met een kuur van 14 dagen resulteerde in kortere ziekenhuis opnames van 5 dagen ($p < 0.001$). (11)

In een gerandomiseerde studie (gemiddelde leeftijd 71 jaar) waarbij prednisolon i.v. met prednisolon oraal is bekeken, werden geen verschillen gezien in falen van de behandeling of gemiddelde ziekenhuisopname. (12)

Artritis

In een gerandomiseerde studie (gemiddelde leeftijd 72 jaar) werd na 2 jaar een lagere ziekte activiteit (DAS 28) van $p < 0.0001$ gezien met prednisolon t.o.v. placebo. Progressieve aantasting van gewrichten was met prednisolon lager ($p = 0.003$) vergeleken met placebo. (13)

In een gerandomiseerde studie met acute jicht patiënten (gemiddelde leeftijd 65 jaar) werd er geen significant verschil in de pijnscore gezien tussen de prednisolon en de indometacine groep (14,15).

In een cohort studie werd bij RA patiënten verdeeld over drie leeftijdscategorieën, <65 jaar ($n = 269$), 65-74 jaar ($n = 155$) en ≥ 75 jaar, de behandelingen t 6 maanden methotrexaat of tacrolimus en/of glucocorticosteroiden 2-5 mg en/of een DMARD vergeleken. De glucocorticosteroiden werden uitgesloten wanneer klinische remissie of een stabilisatie van de ziekte werd bereikt. De hoeveelheid glucocorticosteroiden om de laagste DAS28 score bereiken was significant hoger in ≥ 75 jaar vergeleken met de < 65 jaar groep (84, ratio 55.2% vs 66, ratio 24.5%; $p < 0.0001$) en in ≥ 75 jaar vergeleken met 65-74 jaar groep (57, ratio 36,8% vs 66, ratio 24,5%; $p = 0.001$). (16)

In een gerandomiseerde studie met polymyalgia rheumatica (gemiddelde leeftijd 71 jaar) behandeld met prednisolon oraal of methylprednisolon i.m.. De startdoserings van prednisolon was 15mg en de start dosering methylprednisolon was 120 mg iedere 3 weken liet geen significant verschil in effectiviteit zien d.m.v. ochtendstijfheid, VAS (10cm) en de erythrocytbezinkingssnelheid (BSE). (17)

Bijwerkingen:

COPD

In een RCT waarbij kortdurende prednison behandeling werd vergeleken met conventionele behandeling liet vergelijkbare prevalentie zien van hypertensie, hyperglycaemie en infectie in beide groepen. (18)

In een cross-sectioneel onderzoek werden de bijwerkingen van patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar) die orale corticosteroiden gebruiken vergeleken met die van 734 controle patiënten en daarbij gerelateerd met de corticosteroid dosis. De corticosteroid gebruikers hadden significant meer fractures vergeleken met de controle groep (gecontroleerde Odds ratio 1.75; 95%CI 1.1-2.7). Ook werden meer haematomen (OR 9.4; 95% CI 3.6-25, $p < 0.001$) en spierzwakte (OR 3.3; 95%CI 1.5-7, $p < 0.001$) gerapporteerd in de corticosteroid patiëntengroep vergeleken met de controle groep. (19)

In een cohort van chronische long patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar) die kuren of continue orale corticosteroiden gebruikten (mediane dosis prednisolon 7.8 mg) waren de verschillen in BMD niet significant verschillend tussen de hoogste en de laagste cumulatieve dosering prednisolon, maar wel voor wervelfracturen (OR 6.2; 95%, CI, 1.13, 34.1). (20)

Artritis

Een systematische literatuur review naar de mogelijke associatie tussen cardiovasculair risico en het langdurig gebruik van lage doseringen corticosteroiden toont geen associatie aan tussen lage doseringen corticosteroiden en cardiovasculaire risico factoren in RA behalve een toegenomen insuline resistentie. (21)

Een andere systematische literatuur van placebo-gecontroleerde RCTs liet een verschil in incidentie zien voor chronische medium dosering glucocorticoiden voor osteoporose (16/100 vs 3/100 patiënt-jaren) voor; verminderde nierfunctie (1-6 vs 0 per 100 patiënt-jaren); peptisch ulcus (1-4 vs 0.2 per 100 patiënt-jaren); en hypertensie (3-28 vs 0-19 per 100 patiënt-jaren). (22)

Een systematisch literatuur review naar gebruik van corticosteroiden in RA waarin leeftijd niet wordt vermeld toont de volgende bijwerkingen: cardiovasculaire (dyslipidemie, water en elektrolyt disbalans, oedeem, nier- en hartfunctie vermindering, hypertensie) mediaan 15 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 3-28); infecties (viraal, bacterieel, huidinfecties) mediaan 15 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 3-15); gastro-intestinaal (peptisch ulcus, pancreatitis) mediaan 10 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 4-20); psychologische en gedrag (stemming stoornissen, steroidpsychose) mediaan 9 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 2-236); endocrien en metabool (glucose intolerantie en diabetes, vet herverdeling, beïnvloeding met hormoon secretie) mediaan 7 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 3-34); dermatologisch (huidatrofie, acne, hirsutisme, alopecia) mediaan 5 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 2-80); spier- en skeletstelsel (osteoporose, osteonecrose, myopathie) mediaan 4 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 3-9); oftalmologisch (glaucoom, cataract) mediaan 4 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 0-5). (23)

In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met 451 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) en prednisolon 5 mg/dag versus placebo werd bij 60% bijwerkingen gezien bij prednisolon vs. 49% bij placebo (aRR 1.24; 95%CL 1.04, $p = 0.02$). De bijwerkingen betroffen voornamelijk infecties. (13)

In een nested case-control studie bij RA patiënten (gemiddelde leeftijd 81 jaar) die in het ziekenhuis opgenomen werden vanwege een cardiovasculair voorval gaf glucocorticosteroïden monotherapie een significant verhoogd risico op een cardiovasculair voorval (OR 1.5; 95%CI 1.1-2.1) waaronder myocard infarct en herseninfarct. (24)

In een nested case-control studie werden bij RA patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar) die recent 5 mg prednisolon gebruikten, ernstige infecties gezien. Het risico loopt op met de lengte van gebruik van 30% tot 100% over 3 jaar (aOR 1.30, 95%CI 1.21-1.45 - aOR 2.00, 95%CI 1.69-2.26). Na stoppen van prednisolon nam het risico af. (25)

In een cohort studie (gemiddelde leeftijd 69 jaar) werden bij zowel doseringen van 7.6-14.9 mg prednisolon equivalenten als voor doseringen ≥ 15 mg prednisolon equivalenten een verhoogd risico op fractures gezien (aHR 1.38, 95% CI 1.11-1.73 en aHR 1.84, 95%CI 1.23-2.74 respectievelijk) en bij lage doseringen werd al een verhoogd risico op wervelfracturen gezien (aHR 1.59, 95%CI 1.11-2.29). (26)

In een retrospectieve studie werden bij patiënten (≥ 65 jaar) met een psychiatrisch consult, significant vaker delirium gemeld bij de lage dosis (< 0.5 mg/kg/dag) ($P=0.33$). De andere gemelde aandoeningen zijn insomnia, depressie, agitatie en verminderde cognitie, maar niet significant meer. (27)

In een gerandomiseerde studie met polymyalgia rheumatic patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar) werd een significant grotere gewichtstoename (3.42 vs 0.82 kg, $P < 0.005$) en meer fractures (26.7% vs. 3.3%, $p < 0.001$) gezien in de prednisolon vs methylprednisolon i.m. gezien. (16) In een gecontroleerde studie (gemiddelde leeftijd 72 jaar) werden ook bij een lage dosering prednisolon (gemiddelde dosis 6 mg/dag) negatieve effecten op de botdichtheid (afname $2.6 \pm 0.8\%$, $p < 0.01$) en het totale lichaam botmassa (50 ± 19 g, $p < 0.02$) gezien. (28)

Interactiepotentieel:

Zeer groot > 20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen (groepen) (29)

Farmacokinetiek:

Geen farmacokinetische bijzonderheden voor ouderen zijn gemeld. (1)

Uitgebreide tekst

Dosis

De dosering is sterk afhankelijk van de aard en de ernst van de aandoening.

Een algemeen geldend beleid en doseringsvoorschrift zijn niet te geven. Met de volgende richtlijnen wordt beoogd de kans op complicaties tot een minimum te beperken: Bij systemische toediening, dient de therapieduur zo kort mogelijk te worden gehouden, de totale dagdosis zo laag mogelijk en de toedieningsfrequentie zo gering mogelijk.

Corticosteroidtherapie kan worden uitgevoerd in de vorm van:

- een kortdurende stoottherapie, die min of meer abrupt kan worden gestaakt en waarbij, ondanks soms zeer hoge doseringen, de kans op complicaties beperkt is;
- een langdurige, intensieve therapie met vrij hoge begindoses, gevolgd door een langzaam aflopende onderhoudsdosering;
- een chronische palliatieve therapie (bijvoorbeeld bij reumatoïde artritis), waarbij de aanvangsdosis nauwelijks verschilt van de hierboven genoemde onderhoudsdosering. Bij de langdurige intensieve therapie wordt afhankelijk van de ernst van het ziekteproces, begonnen met een vrij hoge dagdosis (in het algemeen equivalent aan 0,5-1 mg prednison per kg lichaamsgewicht), verdeeld over 2-4 giften. Deze aanvangsdosis wordt aangehouden of eventueel verhoogd tot een bevredigende reactie wordt bereikt. Nadat de symptomen zijn onderdrukt wordt getracht om, met behoud van het therapeutische resultaat, de dagdosis geleidelijk te verlagen en de toedieningsfrequentie geleidelijk te verminderen tot 1 gift in de ochtend of 1 gift per 48 uur (alternerende therapie). Bij de lagere doseringen zijn de schadelijke effecten van de therapie over het algemeen acceptabel. Hoe dichter de onderhoudstherapie wordt benaderd, des te voorzichtiger de verdere onttrekking moet plaatsvinden. Deze uitsluitprocedure verkleint de kans op een recidief van het behandelde ziekteproces, beperkt de complicaties en geeft het onderdrukte hypothalamus-hypofysebijnierschorsstelsel de gelegenheid zich te herstellen (waardoor er minder kans op bijnierschorsinsufficiëntie bestaat).

Bij voortdurende therapie moet worden geprobeerd of de dagdosis nog wat lager kan worden gesteld en of de therapie geheel kan worden gestaakt. Bij de toediening van hoge doses kan worden overwogen de patiënt te adviseren prednison tijdens de maaltijden in te nemen en de patiënt tussen de maaltijden een antacidum in te laten nemen teneinde een ulcus pepticum te helpen voorkomen. (1) Bij de systemische toepassing van corticosteroiden (in farmacologische dosering) bij ouderen is zorgvuldige observatie van belang. (2)

Jicht: 30 mg 1x/dag, gedurende 5 dagen; verleng tot 10 dagen bij verbetering maar onvoldoende herstel. (2)

Reumatoïde artritis: als overbruggingstherapie (bij het starten of wijzigen van een DMARD): 30 mg of 15 mg per dag step-down; zo vlot mogelijk afbouwen, om de cumulatieve dosis te beperken.

Als onderhoudstherapie (in combinatie met een conventionele DMARD): zo laag mogelijk doseren: $\leq 7,5$ mg/dag. (2)

Polymyalgia rheumatica: Week 0-4: 15 mg 1x/dag; week 4-8: 12,5 mg 1x/dag; week 8-12: 10 mg 1x/dag; >week 12: op geleide van klachten zeer geleidelijk verminderen dosering (5)

Longaanval astma of COPD: 40 mg 1x/dag gedurende 5 tot 14 dagen. (2)

Overweeg een protonpompremmer bij > 30 dagen gebruik van systemisch corticosteroid én ulcus in de voorgeschiedenis (30) Bij gebruik van een klassiek NSAID wordt een PPI geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van een systemisch corticosteroid en nog minimaal 1 andere risicofactor. (30) Bij gebruik van een salicylaat/cox-2 selectieve NSAID, een systemisch corticosteroid en leeftijd ≥ 70 jaar wordt ook een PPI geadviseerd.(30)

De START-NL criteria van 2020 adviseren toevoegen van een bisfosfonaat en vitamine D en calcium bij > 3 maanden onderhoudstherapie met glucocorticosteroiden in een dosis $\geq 7,5$ mg prednison per dag (of het equivalent daarvan en zolang deze wordt gebruikt). (3)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Niet vermeld

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

nee

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Prednisolon is oraal beschikbaar in capsules van 10-75 mg (oplopend met 5 mg), drankvorm met concentraties van 1mg/ml en 5 mg/ml en tabletten van 5, 20 en 30 mg. Intraveneus, intramusculair, subcutaan, intrathecaal, rectaal en intra- of peri-articulair kan een injectie gegeven worden met (poeder voor) injectievloeistof. De doseringsfrequenties is 1x per dag.

De orale preparaten kunnen het beste vóór of tijdens de maaltijd worden ingenomen, bij 1x daagse toediening 's ochtends. De tabletten met een ruime hoeveelheid melk of water innemen.(1)Tabletten bevatten een breukstreep om de tablet te breken. De tabletten mogen verpulverd worden en de vieze smaak mag gemaskeerd worden met limonade of appelmoes (6) De capsules heel doorslikken of openmaken en de inhoud mengen met chocolademelk.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Nee. Bij een stootkuur kan min of meer acuut gestopt worden. Bij langdurige therapie moet deze af gebouwd worden. (1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

COPD: ongeveer 2700 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar of ouder

RA: 750 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar of ouder, waarvan 152 patiënten van ≥ 75 jaar

Jicht: ongeveer 500 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar of ouder

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2021)

Prednisolon:

65-75 jaar: 56.058 mannen en 55.497 vrouwen.

≥ 75 jaar: 64.647 mannen en 72.431 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 1956 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Systematische reviews, meta-analyse

COPD

Een Cochrane review includeerde 16 studies (n=1787) waarbij in 13 studies (n=1620) corticosteroïden werden vergeleken met placebo en in drie studies orale formuleringen met parenterale toediening bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar en waarvan 38% vrouwen. Systemische corticosteroïden verminderden het falen van de behandeling met meer dan de helft vergeleken met placebo in negen studies met een mediane duur van 14 dagen [OR 0.48 (95%CI 0.35-0.67)]. De relapse ratio was verminderd met één maand in twee studies [HR 0.78 (95%CI 0.63-0.97)]. Mortaliteit binnen 30 dagen was niet verminderd in 12 studies [OR 1.00 (95%CI 0.60-1.66)]. FEV1 gemeten tot 72 uur na start behandeling was significant verbeterd in zeven studies [gemiddeld verschil 140 ml (95%CI 90-200)]. Dit verschil werd niet gezien op latere tijdstippen. Mortaliteit binnen 30 dagen was gelijk in 12 studies [OR 1.00 (95%CI 0.60-1.66)]. (7)

Een Cochrane review includeerde 8 studies (n=582), waarin korte duur behandeling (3-7 dagen van 30 mg/dag of 2,5 mg/kg gevolgd door 0,6 mg/kg/dag) is vergeleken met langere duur behandeling (10-15 dagen) voor de behandeling van COPD exacerbaties. De gemiddelde leeftijd in de studies was 65-73 jaar (waarvan mannen 58%-84%). In vier studies werd geen verschil gezien tussen korte en langere duur van de behandeling (OR 0.72, 95%CI 0.36-1.46). Er werd ook geen verschil gezien in het risico op terugval (OR 1.04, 95%CI 0.70-1.56). De tijd tot de volgende COPD exacerbatie was ook niet verschillend (HR 0.95 95%CI 0.66-1.37). (8)

Placebo gecontroleerde studies

COPD

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie kregen 199 patiënten met COPD exacerbaties (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 19% vrouwen) prednisolon, budesonide inhalatie of placebo. Verbetering van FEV1 (0.16 L (0.08 tot 0.24 L), PaO₂ was

significant beter in de prednisolon groep (7 mm Hg \pm 14) vergeleken met placebo (4 mm Hg \pm 12, $p < 0.05$), de vermindering van PaCO₂, was significant t.o.v. placebo (1 mm Hg \pm 6) in zowel de prednisolon (-1 mm Hg \pm 5) als de budesonide groep (-1 mm Hg \pm 4) ($p < 0.05$). Er was geen statistisch verschil t.a.v. de mediane hospitalisatie duur in alle groepen (prednisolon 6 dagen, budesonide 7 dagen en placebo 8 dagen). (9)

In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie kregen 60 patiënten met COPD (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 32% vrouwen) dagelijks prednisolon 30 mg of placebo voor vijf dagen. Op dag 5, nam de FEV₁ na bronchodilatatie in de prednisolon groep significant toe met 90 ml per dag in tegenstelling in de placebo groep waarin de FEV₁ toenam met 30 ml per dag ($p < 0.048$). De FEV₁ na bronchodilatatie nam in de prednisolon groep toe tot 92% vergeleken met 85% in de placebo groep ($P < 0.041$). Het verblijf in ziekenhuis was significant korter in de prednisolon groep van 7 dagen dan de 9 dagen in de placebo groep ($p = 0.027$). (10)

Artritis

In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie kregen 451 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar; 70% vrouwen) prednisolon 5 mg/dag versus placebo over een periode van 2 jaar. Na een gemiddelde studieduur van 19 maanden werd een lagere ziekte activiteit (DAS 28) van 0.37 punten (95% Confidence limit [CL] 0.23, $p < 0.0001$) gezien met prednisolon t.o.v. placebo. Progressie van het aantasten van gewrichten was met prednisolon 1.7 punten lager (95%CL 0.7; $p = 0.003$) vergeleken met placebo. (13)

Actiefgecontroleerde studies

COPD

In een meta-analyse van twee gerandomiseerde studies (REDUCE studie – prednison; CORTICO-COP – methylprednisolon gevolgd door prednisolon) is gekeken naar verschillende behandel protocollen met corticosteroiden, 14 dagen kuur vs 2-5 dagen kuur, bij 629 patiënten met ernstige acute COPD exacerbaties (gemiddelde leeftijd 72 jaar, 47% vrouwen). Patiënten die een korte kuur kregen waren sneller binnen 14 dagen uit het ziekenhuis dan de patiënten die een kuur van 14-dagen kregen (gem. 8,4 dagen sneller; 95%CI 8.0-8.8 vs 4,2 dagen; 95%CI 3.4-4.9; $p < 0.001$). Patiënten die een kuur van 14 dagen kregen verbleven gemiddeld 5,4 dagen langer in het ziekenhuis ($p < 0.0001$) en hadden een lagere kans om binnen 30 dagen ontslagen te worden uit het zieken huis (HR 0.5; 95%CI 0.4-0.6; $p < 0.0001$). Er werd geen verschil gezien in mortaliteit tussen beide groepen gedurende de volgende 6 maanden (HR 0.8; 95%CI 0.4-1.5; $p = 0.45$). (11)

In een dubbelblinde, dubbeldummy, gerandomiseerde studie werden 210 patiënten voor COPD exacerbaties (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 26% vrouwen) behandeld met i.v. prednisolon of orale prednisolon voor vijf dagen en een 90-dagen vervolgperiode. De primaire uitkomst van de studie was falen van de behandeling, deze was gedefinieerd als dood, IC opname, heropname IC vanwege COPD, of intensivering van de farmacologische behandeling tijdens de 90-dagen vervolgperiode. Falen van de behandeling over de 90-dagen vervolg periode was voor de beide groepen gelijk: voor prednisolon i.v. 61.7% en voor prednisolon oraal 56.3% (eenzijdige ondergrens 95% CI, -5.8%). Er zijn ook geen verschillen gezien tijdens de vroegtijdig (eenzijdige ondergrens 95% CI, -9.4%) of laat falen van de behandeling (eenzijdige ondergrens 95% CI, -5.6%). De gemiddelde ziekenhuisopname was voor prednisolon i.v. 11.9 \pm 8.6 dagen en voor prednisolon oraal 11.2 \pm 6.7 dagen. (12)

Jicht

In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie werden 416 patiënten met acute jicht (gemiddelde leeftijd 65 jaar, 26% vrouwen) behandeld met prednisolon of indometacine voor 5 dagen. Pijn werd gemeten met een visuele analoge schaal (VAS) van 100 mm. Tijdens de fase op de eerste hulp waren de veranderingen voor de pijnscore 10 mm in rust ($p=0.69$) en 22 mm tijdens activiteit ($p=0.56$). Maar tijdens dag 1-14, de veranderingen waren 25 mm in rust ($p=0.80$) en 45 mm tijdens activiteit ($p=0.20$). De vermindering in de pijn score was niet statistisch significant tussen beide groepen. (15)

Polymyalgia rheumatica

In een gerandomiseerde studie werden 60 patiënten met polymyalgia rheumatica (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 28% vrouwen) behandeld met prednisolon oraal of methylprednisolon i.m.. De startdosering van prednisolon was 15mg en de start dosering methylprednisolon was 120 mg iedere 3 weken. De doseringen werden gedurende 96 weken afgebouwd. Effectiviteit werd na 12, 48 en 96 weken bepaald d.m.v. tijdsinterval van ochtendstijfheid, VAS (10cm) en de erytrocytbezinkingssnelheid (BSE). Deze parameters lieten geen significant verschil zien tussen beide groepen. (17)

Cohortstudies, case-control studies

Reumatoïde artritis

Een cohort studie waarbij 576 RA patiënten werden verdeeld over drie leeftijdscategorieën, <65 jaar ($n=269$), 65-74 jaar ($n=155$) en ≥ 75 jaar ($n=152$) (73% vrouwen), waarbij de behandeling bestond uit 6 maanden methotrexaat of tacrolimus en/of glucocorticosteroiden 2-5 mg en/of een DMARD die uitgesloten werd als klinische remissie of een stabilisatie van de ziekte werd bereikt. De laagste Disease Activity Score (DAS28) was vergelijkbaar tussen de groepen, respectievelijk 1.5, 1.4 en 1.5. De gemiddelde dosis glucocorticosteroiden op het moment van de laagste DAS28 score en van de laagste DAS28 score tot de laatste observatie was niet significant verschillend tussen de groepen. Maar de hoeveelheid glucocorticosteroiden om de laagste DAS28 score bereiken was significant hoger in ≥ 75 jaar (84, ratio 55.2%) vergeleken met de andere twee groepen met <65 jaar (66, ratio 24.5%; $p<0.0001$) en met 65-74 jaar (57, ratio 36,8%; $p=0.001$). (16)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Voor acute exacerbaties van COPD is NNT 9 waarbij prednison is vergeleken met placebo. In de studies was de gemiddelde leeftijd 68 jaar. (5)

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen:

Osteoporose; hypertensie (22)

Bijwerkingen specifiek gemeld bij leeftijd >75 jaar:

Niet gemeld

Systematische reviews, meta-analyse

Een Cochrane review includeerde 16 studies waarbij in 13 studies corticosteroiden werden vergeleken met placebo en in drie studies orale formuleringen met parenterale toediening bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar. Behandeling met corticosteroiden verhoogde het risico op bijwerkingen (OR 2.33; 95%CI 1.59-3.43). Hyperglycaemie is significant meer gerapporteerd (OR 2.79; 95%CI 1.86-4.19). (7)

In vijf studies is het risico op bijwerkingen tijdens korte studies vergeleken met lange studies van systemische corticosteroiden behandeling niet verhoogd (n = 503; OR 0.89, 95%CI 0.46 - 1.69). (8)

Reumatoïde artritis

Een systematische literatuur review includeerde 36 studies naar de mogelijke associatie tussen cardiovasculair risico en het langdurig gebruik van lage doseringen (uitgedrukt als <10mg prednison per dag) corticosteroiden. De review toont geen associatie aan tussen lage doseringen corticosteroiden en cardiovasculaire risico factoren in RA behalve een toegenomen insuline resistentie ($r=0.544$, $p<0.001$). (21)

Een systematische literatuur review includeerde 53 studies in RA patiënten om de incidentie van verschillende bijwerkingen te bepalen. Placebo-gecontroleerde studies lieten een verschil in incidentie zien voor osteoporose 16 per 100 patiënt-jaren (pj) voor glucocorticoiden vs. 3 per 100 pj in de placebo groep; verminderde nierfunctie 1-6 vs. 0 per 100 pj; peptisch ulcus 1-4 vs. 0-2 per 100 pj; hypertensie 3-28 vs. 0-19 per 100 pj. (22)

Een systematisch literatuur review waarbij gezocht is naar aanbevelingen voor het gebruik van glucocorticosteroiden in RA, includeerde 40 studies in RA patiënten om de incidentie van bijwerkingen te bepalen. De volgende type bijwerkingen werden gezien: cardiovasculaire (dyslipidemie, water en elektrolyt disbalans, oedeem, nier- en hartfunctie vermindering, hypertensie) 15 per 100 pj (mediaan; bereik 25-75 percentiel van 3-28); infecties (viraal, bacterieel, huidinfecties) 15 per 100 pj (3-15); gastro-intestinaal (peptisch ulcus, pancreatitis) 10 per 100 pj (1-20); psychologische en gedrag (stemming stoornissen, steroïdpsychose) 9 per 100 pj (2-236); endocrien en metabool (glucose intolerantie en diabetes, vet herverdeling, beïnvloeding met hormoon secretie) 7 per 100 pj (3-34); dermatologisch (huidatrofie, acne, hirsutisme, alopecia) 5 per 100 pj (2-80); spier- en skeletstelsel (osteoporose, osteonecrose, myopathie) 4 per 100 pj (3-9); oftalmologisch (glaucoom, cataract) 4 per 100 pj (0-5). (23)

Polymyalgia rheumatica

In een gecontroleerde studie met 19 patiënten met polymyalgia rheumatica (gemiddelde leeftijd 72 jaar, 63% vrouwen) werd het effect van laag gedoseerd prednisolon bestudeerd. De patiënten werden gemiddeld 14 maanden gevolgd. Ondanks de gemiddelde prednisolon dosering van 6 mg/dag en ziekte remissie nam de botdichtheid af vergeleken met leeftijd. De botdichtheid van de lumbale wervelkolom verminderde significant ($2.6 \pm 0.8\%$, $p < 0.01$), de trochanter ($4.3 \pm 1.9\%$, $p < 0.05$), de femoraal nek ($2.9 \pm 0.5\%$, $p = 0.06$) en de driehoek van Ward ($5.5 \pm 2.9\%$, $p = 0.06$). De totale lichaam botmassa verminderde significant in de eerste 6 maanden ($50 \pm 19\text{g}$, $p < 0.02$), maar niet significant in de volgende maanden ($39 \pm 30\text{g}$). Bot resorptie gemeten met urine cross-lap testen was in de polymyalgia rheumatica groep 54.7% hoger dan in de controle groep vóór de behandeling ($P < 0.05$) en daalde met $23.5 \pm 7.1\%$ in de eerste maand van de behandeling toen de gemiddelde prednisolon dosis 9.1 mg/dag bedroeg (5-10 mg, $p < 0.001$). Tijdens de eerste maand behandeling daalde het serum osteocalcine met $27.4 \pm 5.1\%$ ($p < 0.001$), en deze onderdrukking bleef constant bij een prednisolon dosis van $> 5\text{mg/dag}$, maar steeg naar de uitgangswaarde als de prednisolon dosis lager was dan 5 mg/dag. De serum parathormoon uitgangswaarde was bij de patiënten 19.3% lager dan bij de controle groep en steeg met $46.1 \pm 12.8\%$ bij de patiënten ($P < 0.05$) in tegenstelling tot de controle groep waarbij de waarde min of meer gelijk bleef. (28)

Placebo gecontroleerde studies

Reumatoïde artritis

In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie kregen 451 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar; 70% vrouwen) prednisolon 5 mg/dag versus placebo over een periode van 2 jaar. Van de patiënten die prednisolon kregen ondervonden 60% bijwerkingen versus 49% van de patiënten die placebo kregen (gecorrigeerde relatieve risico 1.24; 95%CL 1.04, $p = 0.02$). De bijwerkingen betroffen voornamelijk infecties. (13)

Actief gecontroleerde studies

COPD

In een cross-sectioneel onderzoek werden de bijwerkingen van 367 patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 48% vrouwen) die orale corticosteroïden gebruiken vergeleken met die van 734 controle patiënten. De bijwerkingen werden ook nog gerelateerd aan de corticosteroïd dosis. De corticosteroïd patiënten hadden significant meer fracturen vergeleken met de controle groep (Odds ratio 1.75; 95%CI 1.1-2.7). Ook werden meer haematomen ($p < 0.001$) en spierzwakte ($P < 0.001$) gerapporteerd in de corticosteroïd patiëntengroep vergeleken met de controle groep. (19)

Polymyalgia rheumatic

In een gerandomiseerde studie werden 60 patiënten met polymyalgia rheumatica (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 28% vrouwen) behandeld met prednisolon oraal of methylprednisolon i.m.. Betreffende bijwerkingen de gemiddelde gewichtstoename was significant groter in de prednisolon groep vs methylprednisolon (3.42 vs 0.82 kg, $P < 0.005$). Dit geldt ook voor fracturen die werden respectievelijk 26.7% vs. 3.3% ($p < 0.001$) gezien. (17)

Cohortstudies, case-control studies

COPD

In een cohort van chronische long patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 48% vrouwen) die kuren of continue orale corticosteroiden gebruikten (mediane dosis prednisolon 7.8 mg) is gekeken naar de BMD en ruggenwervelfracturen. Deze patiënten gebruikten daarnaast ook nog inhalatie corticosteroiden. De verschillen in BMD waren niet significant verschillend tussen de hoogste en de laagste cumulatieve dosering prednisolon, een verschil van 0,5 gecorrigeerd gemiddelde (T-score). Voor wervelfracturen was de gecorrigeerde odds ratio tussen de hoogste gemiddelde cumulatieve dosis van 61g en de laagste gemiddelde cumulatieve dosis van 7 g (≥ 2 fracturen) 6.2 (95%, CI, 1.13, 34.1). Het percentage wervelfracturen was 53% bij leeftijd <70 jaar waarbij een toename werd gezien tot 65% voor de leeftijd 70-79 jaar en tot 80% bij een leeftijd >80 jaar. (20)

Reumatoïde artritis

In een nested case-control studie werden 3.501 RA patiënten (gemiddelde leeftijd 80 jaar, 92% vrouwen) in het ziekenhuis opgenomen vanwege een cardiovasculair voorval. Patiënten die glucocorticosteroiden monotherapie kregen hadden een verhoogd risico op een cardiovasculair voorval (OR 1.5, 95%CI 1.1-2.1), voor myocard infarct (OR 1.5, 95%CI 0.9-2.5) en voor herseninfarct (OR 1.7, 95%CI 1.1-2.6). (24)

In een nested case-control studie werden bij 16,207 RA patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar, 66% vrouwen) in 1,947 patiënten ernstige infecties gezien. Met behulp van het gewogen cumulatieve dosis model, werd een verhoogd risico op infecties aangetoond bij patiënten die momenteel en recent 5 mg prednisolon gebruikten. Bij gebruik over de laatste 3 maanden was het risico met 30% verhoogd (gecorrigeerde OR 1.30, 95%CI 1.21-1.45), bij gebruik over de laatste 6 maanden met 46% (gOR 1.46, 95%CI 1.31-1.65) en bij gebruik over de laatste 3 jaar met 100% (gOR 2.00, 95%CI 1.69-2.26) vergeleken met de controle groep, bestaande uit 5 vergelijkbare patiënten per casus. Na stoppen van de prednisolon nam het risico op ernstige infecties af. (25)

In een cohort studie werden bij 15.123 RA patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 68% vrouwen) 1.640 fracturen gezien t.g.v. osteoporose. Van deze RA patiënten gebruikten 7.039 glucocorticosteroiden (gemiddelde leeftijd 68 jaar, 67% vrouwen, 43.2% [n=3,047] ≥ 70 jaar). Gebruik van lage doses prednisolon equivalenten (≤ 7.5 mg/dag) liet geen verhoogd risico op deze fracturen zien (gecorrigeerde hazard ratio [aHR] 1.14, 95%CI 0.98-1.33). Doseringen van 7.6-14.9 mg prednisolon equivalenten lieten wel een verhoogd risico zien (aHR 1.38, 95%CI 1.11-1.73) en voor doseringen ≥ 15 mg prednisolon equivalenten was het risico nog hoger (aHR 1.84, 95%CI 1.23-2.74), $p < 0.05$ vergeleken met RA patiënten die geen glucocorticosteroiden gebruiken. T.a.v. wervelfracturen wordt bij lage doseringen glucocorticosteroiden al een verhoogd risico gezien (aHR 1.59, 95%CI 1.11-2.29). (26)

In een retrospectieve studie werden patiënten behandeld met oraal prednisolon die doorverwezen waren voor een psychiatrisch consult. Eén en vijftig (51) patiënten 65 jaar of ouder (61% vrouwen) waarvan 17 (33%) hoge dosis (≥ 0.5 mg/kg/dag) en 34 (67%) lage dosis (< 0.5 mg/kg/dag) en 24 (47%) hadden een psychiatrische voorgeschiedenis. Van de aandoeningen die gezien zijn, was delirium statistisch significant vaker gemeld bij de lage dosis ($P=0.33$). De andere gemelde aandoeningen zijn insomnie, depressie, agitatie en verminderde cognitie, maar niet significant meer. (27)

Polymyalgia rheumatica

Toegenomen infecties – (31)

Eudravigilance:

Geen bijzondere meldingen.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Voor acute exacerbaties van COPD is NNH 6 is bepaald in studies waarbij prednison is vergeleken met placebo. In de studies was de gemiddelde leeftijd 68 jaar. (7)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Het gebruik van prednisolon kan osteoporose veroorzaken met kans op compressiefracturen van de wervels. Het percentage wervelfracturen was 53% bij leeftijd <70 jaar waarbij een toename werd gezien tot 65% voor de leeftijd 70-79 jaar en tot 80% bij een leeftijd >80 jaar (20)

Glaucoom is gemeld als bijwerking van het gebruik van prednison. Bij oudere patiënten is een hoger risico gevonden t.o.v. niet-oudere patiënten. (32)

RA patiënten >75 jaar vergeleken met RA patiënten <65 jaar hadden significant meer ernstige infecties ($p < 0.006$) (16)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee

Anticholinerge effecten:

Stemmingsveranderingen: euforie, angst depressie

Slapeloosheid

Psychose; Psychoses treden vooral op bij langdurig gebruik van hoge doseringen vanaf 20 mg prednison per dag of een equivalente dosis van een ander glucocorticoïd. Indien iemand tijdens eerder corticosteroïdgebruik een psychiatrische bijwerking heeft ervaren, dan is het risico op herhaling verhoogd. (33)

Delier:

Bij lage doseringen is meer delier gezien (27)

Duizeligheid: niet gemeld

Valneiging en/of motorische functie:

Spierzwakte en spieratrofie (1)

Sedatieve effecten: niet gemeld

Orthostatische effecten: niet gemeld

Invloed op voedselinname: Misselijkheid, braken, buikpijn, irritatie van de maag, dyspepsie, diarree of obstipatie, oesofagitis en opgezette buik kunnen optreden. (33)

Hemostase: Erythrocytose en granulocytose (1)

Cardiovasculaire bijwerkingen: Decompensatio cordis bij gepredisponeerde patiënten en bradycardie (1)
Hypertensie (1)

Cognitie: Vermindering cognitie (9,7%) (27)

Invloed op rijvaardigheid:

Hierover zijn geen gegevens bekend. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van spierzwakte, spieratrofie en stemmingsveranderingen (euforie, depressie)(1)

Intoleranties en/of allergieën:

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.(1)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie 'prednisolon'

Krachtige CYP 3A4-remmers verhogen het risico op systemische bijwerkingen. De interactie is niet relevant bij kortdurend gebruik van het corticosteroid, zoals een stootkuur (1,33)

Afname concentratie 'prednisolon'

Enzyminducerende stoffen, zoals fenobarbital, fenytoïne en rifampicine kunnen de metabole klaring van prednisolon versnellen waardoor een verlaagde bloedspiegel (1)

Overige interacties

Het effect van vitamine K antagonisten kan worden versterkt door hoge doses glucocorticosteroiden. Instelling op Vitamine K antagonisten moeten gecontroleerd worden bij prednisolon gebruik

Bloesuikerverlaging door sulfonureum derivaten kan verminderd zijn door prednisolon. Samen met diuretica is de kans op hypokaliëmie verhoogd.(1)

Glucocorticoiden kunnen de ulcerogene werking van NSAID's versterken. Het risico op een peptisch ulcus neemt toe bij hogere leeftijd, hogere doses van NSAID's en chronisch gebruik van NSAID's. Preventieve maatregelen moeten worden overwogen(1)

Glucocorticoiden kunnen het risico op tendinitis en (achilles)peesruptuur ten gevolge van een fluorochinolon verhogen. Het risico hierop neemt toe bij leeftijd 60 jaar en ouder en verminderde nierfunctie.

Het interactiepotentieel

Zeer groot, >20 klinisch relevante interacties met geneesmiddel(groepen) (29)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Bij de combinatie van prednison met ulcerogene stoffen (bijvoorbeeld prostaglandinesynthetaseremmers) moet rekening worden gehouden met een additief ulcerogeen effect dat toeneemt bij hogere leeftijd. (1, 3)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Prednisolon behoort tot de groep van glucocorticosteroiden. De glucocorticosteroiden ontleen hun therapeutisch effect grotendeels aan twee eigenschappen:

- de specifieke anti-inflammatoire werking; onderdrukking van ontstekingsreacties van verschillende oorsprong (trauma, allergie, (auto)-immunititeit, micro-organismen).
- de immunosuppressieve (anti-allergische) werking; immuunreacties worden onderdrukt.

Prednisolon wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Piek plasmaconcentraties van prednisolon is 1 tot 2 uur na toediening. Prednisolon wordt in de urine uitgescheiden in de vorm van vrije en geconjugeerde metabolieten, samen met een aanzienlijke hoeveelheid onveranderd prednisolon. De biologische halfwaardetijd van prednison en prednisolon is 12 - 36 uur.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter prednisolon. [Internet] Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:results:0:SEARC>

- [H:::P0 DOMAIN,P0 LANG,P2 SORT,P2 RESPPG:H,NL,PRODA,10](#) [Accessed 22 December 2022]
- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst prednisolon. [Internet] Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/pr ednisolon_systemisch [Accessed 6 April 2022]
 - https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20ST ART%20NL%20criteria.pdf [accessed 12 July 2022]
 - Lubeek SFK, Stikkelbroeck MML, de Jong EMGJ, et al. Een leidraad voor het gebruik van systemische glucocorticoïden binnen de dermatologie. NTVD 2016; 26:83-89
 - NHG standaard Polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/polymyalgia-rheumatica-en-arteriitis-temporalis#samenvatting-medicamenteuze-behandeling> [accessed 9 november 2022]
 - NHG richtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik> [access 7 december 2022])
 - Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 10;(12):CD006897
 - Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 19;3(3):CD006897
 - Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Mar 1;165(5):698-703
 - Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet. 1999 Aug 7;354(9177):456-60
 - Sivapalan P, Rutishauser J, Ulrik CS, et al. Effect of different corticosteroid regimes for hospitalised patients with exacerbated COPD: pooled analysis of individual participant data from the REDUCE and CORTICO-COP trials. Respir Res. 2021 May 21;22(1):155
 - de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. Chest. 2007 Dec;132(6):1741-7
 - Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. Ann Rheum Dis. 2022 May 31;81(7):925-36
 - Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute gout like arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. Ann Emerg Med. 2007 May;49(5):670-7
 - Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016 Apr 5;164(7):464-71

16. Yoshii I, Chijiwa T, Sawada N. Efficacy and Safety of Targeted Strategy for Treating Rheumatoid Arthritis Patients Aged 75 Years or Older. *Tohoku J Exp Med.* 2020 Jan;250(1):13-23
17. Dasgupta B, Dolan AL, Panayi GS, Fernandes L. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol.* 1998 Feb;37(2):189-95
18. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jun 5;309(21):2223-31
19. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax.* 2001 Apr;56(4):279-84
20. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Sep 1;166(5):691-5
21. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, et al. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011 Jan;78(1):23-30
22. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12):1905-13
23. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007 Dec;66(12):1560-7
24. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3790-8
25. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1128-33
26. Abtahi S, Driessen JHM, Burden AM, et al. Low-dose oral glucocorticoid therapy and risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Apr 11;61(4):1448-1458
27. Yagi Y, Takahashi Y, Ogata Y, et al. Oral corticosteroid dosage and clinical presentation of psychiatric conditions after steroid use: A consultation-liaison psychiatry service's experience. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021 Dec;41(4):471-475
28. Pearce G, Ryan PF, Delmas PD, et al. The deleterious effects of low-dose corticosteroids on bone density in patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol.* 1998 Mar;37(3):292-9
29. <https://www.uptodate.com/contents/prednisolone-systemic-drug-information> [Accessed 20 July 2022]
30. NHG richtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik> [access 7 december 2022]

31. Wu J, Keeley A, Mallen C, et al. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *CMAJ*. 2019 Jun 24;191(25):E680-E688
32. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012;47(2):66-80
33. KNMP.Kennisbank.Prednisolon. [Internet] Available from: www.kennisbank.knmp.nl [Accessed 24th October 2022]. Notabene: deze bron is niet vrij beschikbaar