

## Indicatie

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

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

**Prednison** 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 corticosteroiden bij ouderen, gunstig bijwerkingenprofiel en gebruiksgemak. Het grote interactiepotentieel is een nadeel, maar vergelijkbaar met andere corticosteroiden. In de praktijk wordt prednison veelal vervangen voor prednisolon vanwege de beperkte beschikbaarheid van prednison in Nederland.

### 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)

Omzetten van prednison naar prednisolon kan 1:1.

### Gebruiksgemak:

Prednison is oraal beschikbaar in tabletten en 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 af gebouwd 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 3000 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)

Verskillende RCTs (gemiddelde leeftijd 70 jaar), waarbij gekeken is naar het aantal of duur tot nieuwe exacerbaties lieten geen verschil zien tussen prednison of placebo. Wel werd minder terugval gezien binnen 30 dagen na behandeling met prednison (27% vs 43%,  $p=0.05$ ). (9-11).

Verskillende open-label studies waarin therapieduur, gepersonaliseerde dosis of toevoeging van prednison is vergeleken in patiënten met COPD (gemiddelde leeftijd 70-72 jaar) liet een verkorting van het aantal ligdagen (8,4 dagen; 95%CI 8.0-8.8 vs 4,2 dagen; 95%CI 3.4-4.9;  $p<0.001$ ) in het ziekenhuis zien of een lager therapie falen, maar geen verschil in mortaliteit. (11-13)

In een cohort studie met patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar) met COPD exacerbaties die behandeld werden met systemische corticosteroiden werd gekeken naar therapie falen met lage dosis versus hoge dosis. Het risico op therapie falen was voor beide groepen vergelijkbaar. (14)

In een andere cohort studie (gemiddelde leeftijd 69 jaar) werd de cumulatieve dosis van verschillende behandelprotocollen vergeleken. De protocollen bestonden uit een GOLD richtlijn (5 daagse kuur van steroïden) met een powerplan (40 mg methylprednisolon i.v. 2 maal in 12 uur gevolgd door 4 dagen 40 mg prednison). De cumulatieve dosis steroïden was lager en de gemiddelde toedieningsduur was één dag korter in de powerplan groep vergeleken met de GOLD groep. (15)

#### RA

In een RCT (gemiddelde leeftijd 69 jaar) met prednison vs chloroquine werd geen verschil in de functionele capaciteit en de ziekte activiteit gezien na 1 maand, maar er was wel een significante verbetering ( $p<0.01$ ) in beide groepen na 24 maanden. Na 24 maanden was de botmineraaldichtheid in de prednison groep meer afgenomen dan in de chloroquine groep (wervelkolom  $p<0.01$ ; heup  $p<0.05$ ). (16).

In een cohort studie werden 576 RA patiënten verdeeld over drie leeftijdscategorieën, <65 jaar ( $n=269$ ), 65-74 jaar ( $n=155$ ) en  $\geq 75$  jaar, waarbij de behandeling bestond uit 6 maanden methotrexaat of tacrolimus en/of glucocorticosteroiden 2-5 mg en/of een DMARD. 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  $\geq 75$  jaar vergeleken met de andere twee groepen (84, ratio 55.2% vs [ $<65$  jaar]66, ratio 24.5%;  $p < 0.0001$  en [65-74 jaar] 57, ratio 36,8%;  $p = 0.001$ ). (17)

### **Bijwerkingen:**

#### COPD

Een Cochrane review van RCTs van corticosteroiden vs placebo liet een vergelijkbare mortaliteit in beide groepen zien, maar in de corticosteroiden groep werden meer bijwerkingen (OR 2.33; 95% CI 1.59 - 3.43) gezien en hyperglycaemie (OR 2.79; 95% CI 1.86 - 4.19) werd significant meer gerapporteerd. (7).

In een RCT waarbij kortdurende prednison behandeling werd vergeleken met conventionele behandeling liet vergelijkbare prevalentie zien van hypertensie, hyperglycaemie en infectie in beide groepen. (9)

In een andere RCT traden hyperglycaemische episoden behandeld met insuline vaker op (49.5% vs. 33%) in de prednison groep t.o.v. de controle groep. (13)

In een retrospectieve observationele studie werden COPD exacerbaties volgens de richtlijn behandeld met corticosteroiden over 5 dagen . Als bijwerkingen werd vooral (verergering) hyperglycaemie gezien. (19)

#### RA

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.(20)

Een andere systematische literatuur van placebo-gecontroleerde RCTs liet een verschil in incidentie zien voor chronische medium dosering glucocorticoiden voor osteoporose (16/100 patiënt-jaren vs 3/100 patiënt-jaren)voor; verminderde nierfunctie (1-6 per 100 patiënt-jaren vs 0/100 patiënt-jaren); peptisch ulcus (1-4 / 100 patiënt-jaren vs 0.2/100 patiënt-jaren); en hypertensie (3-28 / 100 patiënt-jaren vs 0-19/100 patiënt-jaren). (21)

Met een systematisch literatuur review werd gezocht naar gebruik van corticosteroiden in RA en werden de volgende bijwerkingen gezien: 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). (22)

In een nested case-control studie bij RA patiënten (gemiddelde leeftijd 81 jaar) die in het ziekenhuis opgenomen werden vanwege een cardiovasculair voorval gaf glucocorticosteroiden monotherapie een significant verhoogd risico op een cardiovasculair voorval (OR 1.5; 95%CI 1.1-2.1) waaronder myocard infarct en cerebrovasculair accident. (23)

**Interactiepotentieel:**

Zeer groot >20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(groepen) (24)

**Farmacokinetiek:**

Geen farmacokinetische bijzonderheden voor ouderen zijn gemeld. (1)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

#### **Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?**

Niet vermeld

### **Dosering**

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) Overweeg een protonpompremmer bij > 30 dagen gebruik van systemisch corticosteroid én ulcus in de voorgeschiedenis (6) De tabletten kunnen het beste vóór of tijdens de maaltijd worden ingenomen met een ruime hoeveelheid melk of water. (1)

Bij de systemische toepassing van corticosteroiden (in farmacologische dosering): bij ouderen is zorgvuldige observatie van belang. (2)

### **Doseringsfrequentie**

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  $\geq 70$  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)

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Nee

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Nee

Voorzichtigheid is geboden, aangezien prednison in de lever tot werkzaam prednisolon wordt gemetaboliseerd. Prednisolon wordt via de urine uitgescheiden.(1, 2)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Nee

Corticosteroiden dient men voorzichtig toe te passen bij een leverfunctiestoornis. Het effect kan toenemen bij levercirrose. Voor prednison is het advies om bij een leverfunctiestoornis bij voorkeur voor prednisolon te kiezen.(2)

## **Gebbruiksgemak**

Prednison is oraal beschikbaar in tabletten van 5 mg. De doseringsfrequentie is 1x per dag.

De tabletten 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)

## **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 afgebouwd 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: 640 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar of ouder, waarvan 152 patiënten van  $\geq 75$  jaar

Jicht: niet bekend.

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2020)**

Prednison

65-75 jaar: 1.638 mannen en 1.818 vrouwen.

$\geq 75$  jaar: 2.011 mannen en 2.873 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 1955 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)

### **Polymyalgia rheumatica**

Een review van 30 studies (13 RCT en 17 observationele studies) met patiënten met polymyalgia rheumatica (in 2/3 van de studies was de gemiddelde leeftijd >70 jaar en 66% vrouwen) is gekeken naar de start en de onderhoudsdosering van prednison om een terugval te voorkomen. Prednison start dosering van > 15mg/dag en langzaam uitsluipen van (<1mg/maand) liet minder terugval gezien en vaker stoppen van de glucocorticoid behandeling dan snel uitsluipen van prednison. Daarnaast lijkt methotrexaat glucocorticoid besparend te werken. (25)

Een review van 20 RCTs (1016 deelnemers, 72% vrouwen, leeftijd niet vermeld) met polymyalgia rheumatica en giant cell arteritis zijn bestudeerd voor de optimale behandeling. Aan de hand van de studies stellen zij als start dosering voor polymyalgia rheumatica 12.5-25 mg/dag prednison equivalenten en 120 mg methylprednisolon i.m. iedere 3weken als een alternatieve dosering. (26)

### *Placebo gecontroleerde studies*

#### **COPD**

In een gerandomiseerde non-inferioriteit studie (REDUCE) werd bij 311 patiënten met COPD exacerbaties (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 40% vrouwen) kortdurend systemische prednison behandeling (n=156) (5 dagen – gevolgd door placebo dag 6-14) vergeleken met conventionele behandeling (14 dagen) met systemische prednison (n=155). Het primaire eindpunt van de studie was de tijd tot de volgende exacerbatie. Er werd geen verschil gezien tussen beide groepen (HR 0.95 (90% CI, 0.70 - 1.29; P=.006).(9)

In een placebo-gecontroleerde studie werd bij 147 patiënten met COPD exacerbaties (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 42% vrouwen) behandeling met 40 mg prednison of placebo kuur van 10 dagen bestudeerd. Orale prednison liet minder terugval binnen 30 dagen te zien dan placebo (27% vs 43%, p=0.05). De prednison groep had ook een betere FEV1 van 34 ± 42% t.o.v. de basis vs 15 ± 31% (P=0.007). (10)

### *Actief gecontroleerde 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 corticosteroïden, 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 ziekenhuis (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 gerandomiseerde open-label studie werd bij 246 patiënten met COPD exacerbaties (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 16% vrouwen) het gebruik van een gefixeerde dosis van 40 mg prednison equivalent vergeleken met een groep die met een personaliseerde prednison equivalente dosis werd behandeld over 5 dagen. Therapie falen was significant lager in de gepersonaliseerde dosis groep (27.6%) vergeleken met de gefixeerde dosis groep (48.8%) (relatief risico, 0.40; 95%CI 0.24-0.68; P=0.001). In de gepersonaliseerde dosis groep, therapie falen was hoger in patiënten die ≤40 mg prednison equivalent kregen (44.4%) vergeleken met 22.9% in patiënten die > 40 mg kregen (P=0.027). (12)

In een open-label gerandomiseerde studie bij 217 patiënten met COPD exacerbaties die ademhalingsondersteuning nodig hadden werd het effect van een 10-daagse kuur van oraal prednison (1mg/kg) als toevoeging vergeleken met de gebruikelijke behandeling (verneveltherapie met  $\beta_2$  sympaticomimeticum en parasympaticolyticum) (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 12% vrouwen). Er is geen verschil in mortaliteit tussen beide groepen op de intensive care; 17 (15,5%) sterfgevallen in de prednison groep vs 15 (14,2%) in de controle groep (relatieve risico 1.08; 95%CI 0.6-2.05; p=0.81). (13)

### **Reumatoïde artritis**

In een gerandomiseerde studie werd bij 260 patiënten met actieve reumatoïde artritis (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 71% vrouwen in prednison groep) het gebruik van prednison (n=28) vergeleken met chloroquine (n=28). Prednison, 15 mg/dag één keer daags gedurende een maand, waarna bij verbetering volgens de patiënt de dosis werd verlaagd tot 2.5 mg/dag met intervallen van 4 weken tot een zo laag mogelijke dosis. Chloroquine, 100 mg/dag na een oplaad periode van 2 maanden. Botdichtheid werd gemeten d.m.v. dual-energy röntgen absorptiometrie. Gedurende de behandeling van twee jaar, hadden 12 patiënten in de prednison groep (43%) en 8 in de chloroquine groep (29%) andere tweedelijns geneesmiddelen nodig. De functionele capaciteit en de ziekte activiteit verbeterde in beide groepen waarbij er geen significant verschil tussen beide groepen werd gezien, behalve dat de verbetering na 1 maand in de prednison groep groter was, 90% in de prednison groep vs. 50-62% in de chloroquine groep. Voor beide groepen was de verbetering significant na 24 maanden (P<0.01). Radiologische scores voor gewrichtsbeschadiging, als het aantal aangedane gewrichten nam toe en was in beide groepen gelijk (84% van de patiënten in de prednison groep vs 79% van de patiënten in de chloroquine groep) na twee jaar. Na 24 maanden was het verlies van botmineraalgehalte met 1.8% en de botmineraaldichtheid met 1.5% meer afgenomen in de prednison groep vs in de chloroquine groep, respectievelijk p<0.01 en p<0.05. (16)

### **Polymyalgia rheumatica**

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werd bij 62 patiënten met polymyalgia rheumatica (gemiddelde leeftijd 72 jaar, 77% vrouwen) het gebruik van prednison met methotrexaat of alleen prednison vergeleken. De prednison behandeling werd gestart met oraal 17,5 mg per dag in de eerste 4 weken en vervolgd in periodes van 7 weken met 12,5 mg per dag, 7,5 mg per dag, 5 mg per dag en 2,5 mg per dag en daarna gestopt en zo nodig herstart met de laagst mogelijke dosis. Methotrexaat werd gegeven over een periode van 48 weken, 10 mg per week oraal. Na 76 weken gebruikten 28 van de 62 patiënten die methotrexaat kregen geen prednison vergeleken met 16 van de 30 patiënten in de alleen prednison groep (p=0.003). Het aantal opvlammingen per patiënt was lager in de prednison/methotrexaat groep (47% vs. 73%).(27)

Na opvolging 5 jaar, werd in een gerandomiseerde studie bij 57 patiënten met polymyalgia rheumatica (gemiddelde leeftijd 78 jaar, 65% vrouwen) het gebruik van prednison met methotrexaat vergeleken met prednison alleen. Het gemiddelde aantal opvlammingen vanaf start behandeling was 1.9 in de alleen prednison groep t.o.v. 1.2 in de methotrexaat patiënten groep ( $p=0.05$ ). Vanaf het begin van de behandeling was het gemiddelde aantal opvlammingen in de prednison alleen groep hoger dan in groep methotrexaat met prednison, respectievelijk  $1.9 \pm 1.4$  en  $1.2 \pm 1.2$  ( $p=0.05$ ). (28)

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werden 40 patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 75% vrouwen) met polymyalgia rheumatica, arteriitis temporalis of beide, behandeld met prednison / methotrexaat of prednison / placebo. Prednison werd gestart met 20 mg/dag – verminderd op basis van klachten en methotrexaat 7,5 mg/week over een periode van een jaar. Er werden geen verschillen gezien tussen beide groepen betreffende remissie, duur van de remissie, aantal opvlammingen, of cumulatieve prednison doses. (29)

In een gerandomiseerde studie werden bij 50 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar, 74% vrouwen) met polymyalgia rheumatica behandeld met prednison (25mg) of methylprednisolon (20mg). Klinische en biochemische remissie van polymyalgia rheumatica werd gezien in 100% van de patiënten met methylprednisolon en 89% van de patiënten met prednison. De gemiddelde tijd om in remissie te komen was significant langer met prednison ( $P<0.05$ ) dan met methylprednisolon (20.5 dagen vs 15.2 dagen). (30)

#### *Cohortstudies, case-control studies*

##### **COPD**

In een cohort studie betreffende patiënten met acute COPD exacerbatie die gedurende de eerste twee dagen in het ziekenhuis werden behandeld met systemische corticosteroïden (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 61% vrouwen). In het cohort werden 73.765 patiënten behandeld met hoge doses steroïden i.v. (600mg prednison equivalent), terwijl 6.220 patiënten met lage doses orale steroïden (60mg prednison equivalent) behandeld werden. Patiënten in de lage dosis groep werden met vergelijkbare patiënten uit de hoge dosis groep gekoppeld. Het risico op het therapie falen was voor beide groepen vergelijkbaar (OR 0.93; 95%CI 0.84-1.02 vs OR 0.84; 95%CI 0.75-0.95, voor respectievelijk hoge vs lage doses). (14)

In een cohort studie betreffende 250 patiënten met acute COPD exacerbatie opgenomen in het ziekenhuis behandeld met systemische corticosteroïden volgens verschillende behandelprotocollen (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 42% vrouwen). De GOLD richtlijn (5-daagse kuur van steroïden) werd vergeleken met COPD powerplan (bevat naast 40 mg methylprednisolon i.v. 2 maal in 12 uur gevolgd door 4 dagen 40 mg prednison, nog andere geneesmiddelen en niet farmacologische acties). De cumulatieve dosis steroïden was lager in de powerplan groep vergeleken met GOLD groep, 31% lager ( $420 \pm 224$  vs  $611 \pm 462$  mg,  $P<0.001$ ). De gemiddelde toedieningsduur van de i.v. steroïden was verminderd met 1 dag in de powerplan groep ( $2.2 \pm 1.2$  vs  $3.2 \pm 1.9$  dagen,  $P<0.001$ ). (15)

##### **Reumatoïde artritis**

In een cohort studie werden 576 RA patiënten verdeeld over drie leeftijdscategorieën, <65 jaar ( $n=269$ ), 65-74 jaar ( $n=155$ ) en  $\geq 75$  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. De glucocorticosteroiden werden uitgesloten wanneer klinische remissie of een stabilisatie van de ziekte werd bereikt. De laagste Disease Activity Score (DAS28) was vergelijkbaar tussen de groepen, respectievelijk de gemiddelde DAS 28 met standaard deviatie (SD) van 1.5 (0.7), 1.4 (0.7) en 1.5 (0.7).

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  $\geq 75$  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%;  $p = 0.001$ ). (18)

### **Polymyalgia rheumatica**

Een cohort van 135 patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 67% vrouwen) werden behandeld met een gemiddelde start dosering van 21 mg prednison. Na de start van de therapie was er een daling van de ontstekingswaarden zoals C-reactief eiwit en BSE. C-reactief eiwit daalde van gemiddeld 41.6 mg/L naar 8.6 mg/L en BSE daalde van 48.6 mm/uur naar 14.6 mm/uur en deze waarden bleven gedurende de 12 maanden daarop gehandhaafd. (31)

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

Voor acute exacerbaties van COPD: 1 in 9 waarbij prednison is vergeleken met placebo. In de studies was de gemiddelde leeftijd 68 jaar. (3)

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

De biologische werking treedt later in en houdt langer aan dan op grond van de maximale plasmaconcentratie ( $T_{max} = 2$  uur) en de eliminatiehalfwaardetijd (12-36 uur) kan worden verwacht, waarschijnlijk omdat de werking indirect tot stand komt via stimulering van intracellulaire enzym synthese.

### **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 (20)

*Systematische reviews, meta-analyse*

**COPD**

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). (3)

In vijf studies is het risico op bijwerkingen om korte studies vergeleken met lange studies van systemische corticosteroiden behandeling niet verhoogd (n = 503; OR 0.89, 95%CI 0.46 - 1.69). (4)

### **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 ( $r=0.544$ ,  $p<0.001$ ). (20)

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. (21)

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). (22)

### *Placebo gecontroleerde studies*

#### **COPD**

In een gerandomiseerde non-inferioriteit studie (REDUCE) werd bij 311 patiënten met COPD exacerbaties (gemiddelde leeftijd 70 jaar) kortdurend systemische prednison behandeling vergeleken met conventionele behandeling met systemische prednison. De prevalentie van hypertensie (OR 0.61; 95%CI 0.28 - 1.29;  $P=0.22$ ), hyperglycaemie (OR 0.98; 95%CI 0.58 - 1.66;  $p>0.99$ ) en infectie (OR 0.99; 95%CI 0.59 - 1.67;  $p>0.99$ ) was vergelijkbaar in beide groepen. (9)

### *Actief gecontroleerde studies*

#### **COPD**

In een open-label gerandomiseerde studie werd bij 217 patiënten met COPD exacerbaties die beademing ondersteuning nodig hadden gekeken naar het effect van een 10-daagse kuur van oraal prednison (1mg/kg) als toevoeging vergeleken met de gebruikelijke behandeling (1mg/kg/dag prednisolon tijdens verblijf op de Intensive Care van maximaal 10 dagen) (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 12% vrouwen). Er is geen verschil in mortaliteit tussen beide groepen op de intensive care; 17 (15,5%) sterfgevallen in de prednison groep vs 15 (14,2%) in de controle groep (relatieve risico 1.08; 95%CI 0.6-2.05; p=0.81). Hyperglycaemische episoden behandeld met insuline traden op in 55 (50%) van de patiënten in de prednison groep vs 35 (33%) in de controle groep (RR1.5; 95%CI 1.08-2.08; p=0.015) (13)

*Cohortstudies, case-control studies*

### **COPD**

In een retrospectieve observationele studie werd bij 190 patiënten met COPD exacerbaties (gemiddelde leeftijd 66 jaar, 52% vrouwen) de behandeling met corticosteroiden (40 mg prednison -of equivalent voor 5 dagen) zoals voorgeschreven in de richtlijn bestudeerd. Bestudeerde bijwerkingen lieten (verergering) hypertensie bij 7% en (verergering) hyperglycaemie 51% zien. (19)

### **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 cerebrovasculair accident (OR 1.7, 95%CI 1.1-2.6). (23)

***Eudravigilance:*** Geen bijzondere meldingen

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

Voor acute exacerbaties van COPD: 1 extra bijwerking treed op in 6 patiënten; bepaald in prednison – placebo-gecontroleerde studies. In de studies was de gemiddelde leeftijd 68 jaar. (5)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Het gebruik van prednison kan osteoporose veroorzaken met kans op compressiefracturen van de wervels.

Open kamerhoek glaucoom is gemeld als bijwerking van het gebruik van orale corticosteroiden.(24)

Infecties, RA patiënten >75 jaar vergeleken met RA patiënten <65 jaar hadden significant meer ernstige infecties (p<0.006) (17)

Na staken van de behandeling is er een verhoogd risico op delirium, verwardheid en desoriëntatie, vooral bij patiënten van 80 jaar of ouder (3,32)

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

**Nee**

**Anticholinerge effecten:**

Niet gemeld

**Stemming/psychose:**

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. (32)

**Delier:**

Casus beschreven in literatuur met hoge dosis prednison (34)

**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. (3,32)

**Hemostase:**

Erythrocytose en granulocytose (1)

**Cardiovasculaire bijwerkingen:**

Decompensatio cordis bij gepredisponeerde patiënten en bradycardie (1)

Hypertensie (1)

**Cognitie:** cognitieve stoornissen kunnen voorkomen (3,32)

**Invloed op rijvaardigheid:**

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:** Overgevoeligheid of anafylactische reacties

Galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie (1)

**Interactiepotentieel**

**Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

*Toename concentratie 'geneesmiddel'*

CYP3A4 remmers kunnen en vermindering van het metabolisme veroorzaken.(1)

### *Afname concentratie 'geneesmiddel'*

CYP3A4 inducers kunnen de metabole klaring van prednison versnellen met als gevolg verlaagde bloedspiegels en een verminderde fysiologische werking, waardoor de dosering van het steroïd moet worden aangepast. (1)

### *Overige interacties*

Glucocorticoïden 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 door middel van een protonpompremmer wordt aanbevolen (zie START-NL)

Het effect van coumarines kan worden versterkt door hoge doses glucocorticosteroïden.

Prednison geeft in combinatie met diuretica een verhoogde kans op hypokaliëmie. (1)

Prednison kan de bloedsuikerverlagende werking van sulfonylureumderivaten verminderen.(1)

### **Het interactiepotentieel**

Het interactiepotentieel is zeer groot >20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(groepen) (33)

### **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, 3,32)

## **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Prednison behoort tot de groep van glucocorticosteroïden. De glucocorticosteroïden ontlenen 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.

Prednison wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De biologische halfwaardetijd is 12-36 uur.

Prednison zelf is niet actief en wordt na toediening in de lever omgezet in het actieve prednisolon.

Prednison kan zijn werking pas uitoefenen nadat het in de lever is omgezet in prednisolon. Daarom verdient prednisolon de voorkeur bij leverfunctiestoornissen.

### **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?**

In de lever, wordt prednison wordt voor 80-100% omgezet in prednisolon , hoge extractieratio. (35)

**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 prednison. [Internet] Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,50970](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,50970) [Accessed 1 December 2021]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst prednison. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/prednison> [Accessed 1 December 2021]
3. [https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde\\_documenten/f/11821/STOP%20S-TART%20NL%20criteria.pdf](https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20S-TART%20NL%20criteria.pdf) [Accessed 12 July 2022]
4. Lubeek SFK, Stikkelbroeck MML, de Jong EMGJ, et al. Een leidraad voor het gebruik van systemische glucocorticoïden binnen de dermatologie. NTvDV 2016; 26:83-89
5. NHG standaard Polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/polymyalgia-rheumatica-en-arteriitis-temporalis#samenvatting-medicamenteuze-behandeling> [accessed 9 november 2022]
6. NHG richtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik> [access 7 december 2022])
7. 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
8. 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
9. 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
10. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2618-25
  11. 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
  12. Li L, Zhao N, Ma X, et al. Personalized Variable vs Fixed-Dose Systemic Corticosteroid Therapy in Hospitalized Patients With Acute Exacerbations of COPD: A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *Chest*. 2021 Nov;160(5):1660-1669
  13. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Fkih-Hassen M, et al. Prednisone in COPD exacerbation requiring ventilatory support: an open-label randomised evaluation. *Eur Respir J*. 2014 Mar;43(3):717-24
  14. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, et al. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2010 Jun 16;303(23):2359-67
  15. Gulati S, Zouk AN, Kalehoff JP, et al. The use of a standardized order set reduces systemic corticosteroid dose and length of stay for individuals hospitalized with acute exacerbations of COPD: a cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Jul 27;13:2271-2278
  16. van Schaardenburg D, Valkema R, Dijkmans BA, et al. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis. Disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. *Arthritis Rheum*. 1995 Mar;38(3):334-42
  17. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jan 19;371(9608):205-14
  18. 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
  19. George J, Ganoff M, Lipari M. Corticosteroid Exposure in the Treatment of Severe COPD Exacerbations. *J Pharm Pract*. 2022 Feb;35(1):101-105
  20. 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
  21. 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
  22. 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
  23. 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

24. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet*. 1997 Oct 4;350(9083):979-82
25. Hernández-Rodríguez J, Cid MC, López-Soto A, et al. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2009 Nov 9;169(20):1839-50
26. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2442-58
27. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004 Oct 5;141(7):493-500
28. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al; Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 May-Jun;26(3):395-400
29. van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Frankfort C, et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis*. 1996 Apr;55(4):218-23
30. Viapiana O, Gatti D, Troplini S, et al. Prednisone compared to methylprednisolone in the polymyalgia rheumatica treatment. *Rheumatol Int*. 2015 Apr;35(4):735-9
31. Do-Nguyen D, Inderjeeth CA, Edelman J, Cheah P. Retrospective analysis of the clinical course of patients treated for polymyalgia. *Open Access Rheumatol*. 2013 Apr 24;5:33-41
32. KNMP. Kennisbank. Prednison. [Internet] Available from: [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl) [Accessed 2 november 2022] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
33. Uptodate [internet] <https://www.uptodate.com/contents/prednisone-drug-information/print> [accessed 20 January 2022]
34. Manzo C. Delirium and modified-release prednisone in an elderly woman with rheumatoid arthritis. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Aug;31(8):1175-1177
35. Al-Habet S, Rogers HJ. Pharmacokinetics of intravenous and oral prednisolone. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Nov;10(5):503-8