



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Concerns and opportunities related to discontinuation of treatment in rheumatoid arthritis

Ouwerkerk, L. van

Citation

Ouwerkerk, L. van. (2024, January 18). *Concerns and opportunities related to discontinuation of treatment in rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3713938>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3713938>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Appendices

Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae

Publicatielijst

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In de afgelopen decennia zijn de behandeluitkomsten van patiënten met RA aanzienlijk verbeterd door een vroegere start van de behandeling, beoordeling van de ziekteactiviteit met daarop gestuurde behandelstrategieën en de introductie van nieuwe medicatiegroepen. Door deze vooruitgang kan voor patiënten die remissie bereiken het afbouwen en uiteindelijk stoppen van de antireumatische behandeling nu worden overwogen. Het afbouwen en stoppen van medicatie kan ook gerechtvaardigd zijn in geval van bijwerkingen van het middel, bijvoorbeeld infecties. Tijdens het begin van de SARS-CoV-2 pandemie in 2020 werd dit risico op infecties extra belangrijk en was een nieuwe afweging nodig ten aanzien van antireumatische medicatie. Deze mogelijkheden en zorgen rond het afbouwen en stoppen van antireumatische medicatie waren het onderwerp van dit proefschrift.

In deel I van dit proefschrift lag de focus op de mogelijkheid om antireumatische medicatie af te bouwen bij patiënten met RA. Door middel van een review is in **hoofdstuk 1** het bewijs over verschillende afbouwstrategieën in zowel klinische trials als observationele cohorten onderzocht en beoordeeld. Om goed te kunnen evalueren wat het effect is van ofwel het afbouwen van medicatie dan wel het staken van een van de geneesmiddelen, zijn studies waarin alle antireumatische medicatie werden gestaakt, uitgesloten. Afbouwstrategieën zijn in drie categorieën verdeeld: afbouwen door het staken van een van de medicijnen terwijl de anderen in combinatietherapie werden voortgezet, afbouwen door het verlagen van de dosis van een van de medicijnen in combinatietherapie en afbouwen door dosisverlaging van monotherapie. Deze afbouwstrategieën werden geëvalueerd voor 4 medicatiegroepen: csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs en glucocorticoiden (GC). Afbouwen van csDMARDs bleek het meest te zijn onderzocht in combinatietherapieregimes (d.w.z. combinatietherapie met een bDMARD of een andere csDMARD). Het afbouwen of stoppen van een of meer van deze csDMARDs in combinatietherapie bleek geassocieerd met een toename van de ziekteactiviteit (flare). Echter, in deze studies werd ook aangetoond dat bij de meeste patiënten met een flare, stabiele ziekteactiviteit kon worden hersteld door herintroductie van het afgebouwde geneesmiddel. Wat betreft het afbouwen van bDMARDs in de geïnccludeerde studies van de review, bleek het alleen veilig om medicatie af te bouwen bij patiënten met langdurige (aanhoudende) remissie (definities van langdurig verschilden van 6 tot 12 maanden binnen de geïnccludeerde studies). Daarnaast werd gezien dat als er resterende ziekteactiviteit aanwezig was bij patiënten op het moment dat werd begonnen met afbouwen, dit geassocieerd bleek met flares. Op het moment van uitvoering van de review bestond er slechts één trial over het afbouwen van tsDMARDs. De RA-BEYOND studie evalueerde afbouwen tot halve dosis versus doorgaan met volledige dosis tsDMARDs in



een klinische gerandomiseerde studie. Meer patiënten in de groep die doorging met een volledige dosis behielden een lage ziekteactiviteit dan wel remissie, in vergelijking met de groep die was afgebouwd tot een halve dosis. Vergelijkbaar met het afbouwen van csDMARDs kon de stabiele status van ziekteactiviteit na een flare wel weer worden hersteld door de gestopte therapie opnieuw te starten in zowel b- als tsDMARD studies. Internationale richtlijnen en aanbevelingen zijn het eens over het zo kort mogelijk voorschrijven van GC (indien klinisch haalbaar), vanwege het cumulatieve dosis-respons effect van GC. Helaas bestaan er geen gerandomiseerde placebo gecontroleerde onderzoeken die specifiek verschillende GC afbouwstrategieën vergelijken. Gegevens over de effecten van het afbouwen van GC zijn voornamelijk afkomstig van medicatie strategiestudies waarin gedetailleerde informatie over GC tapering vaak ontbreekt omdat het afbouwen van GC niet hun belangrijkste uitkomst is. Slechts één studie (SEMIRA) onderzocht voortzetting van GC versus afbouwen en staken van GC. Het bleek dat patiënten die GC bleven gebruiken meer lage ziekteactiviteit behielden in vergelijking met de patiënten die stopten met GC.(1)

In de review is ook geëvalueerd wat de mening van patiënten is over het afbouwen van antireumatische geneesmiddelen. Uit studies hierover kwam naar voren dat patiënten bang zijn voor het afbouwen van antireumatische medicatie vanwege het risico op flares (opvlammingen) en hun verwachting dat de toegang tot gezondheidszorg beperkt zal zijn als hun behandeling eenmaal is afgebouwd en gestaakt. Daarom lijkt het verdedigbaar dat patiënten de garantie krijgen dat monitoring (ten minste gedurende de eerste 4 maanden na het staken van de behandeling) gepland wordt. Verder moet hen verteld worden dat snelle (re)escalatie van de behandeling mogelijk is indien nodig en kunnen ze worden gerustgesteld dat bij de meerderheid van de patiënten die opnieuw starten met DMARDs, de controle over de ziekteactiviteit terugkomt. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat de resultaten van open-labelonderzoeken waarin afbouwstrategieën worden vergeleken, gevoelig kunnen zijn voor nocebo-effecten die een rol kunnen spelen bij opvlammingsaantallen en andere uitkomsten. Placebogecontroleerde gerandomiseerde studies met een lange follow-up zouden moetens worden uitgevoerd om verschillende afbouwstrategieën in de meest optimale situatie met de minst mogelijke bias te evalueren. Voor alle DMARDs en GC is het nog onduidelijk bij welke patiënten afbouwen van antireumatische medicatie onbetwist succesvol zal zijn. Men zou er daarom voor kunnen pleiten om, althans voorlopig, afbouw en stop'-strategieën te implementeren in de behandelplannen van alle patiënten. Dit zou al bij aanvang van de therapie besproken moeten worden om ook bewustzijn te creëren van de mogelijkheid en noodzaak van afbouwen van zowel DMARDs als GC.

In deel II van dit proefschrift wordt dieper ingegaan op de zorgen die bestaan over een onderdeel van de huidige behandelstrategie van patiënten met RA, namelijk de overbruggingstherapie met GC. Op het moment dat patiënten worden gediagnosticeerd met RA wordt de eerste therapie zo snel mogelijk opgestart vanwege de aangetoonde voordelen van vroege behandeling. De initiële therapie van patiënten met RA bestaat volgens de Europese RA aanbevelingen uit methotrexaat (MTX) als hoeksteen en GC kunnen overwogen worden om erbij te starten als overbruggingstherapie tot MTX volledig werkzaam is. Deze aanbeveling bevat geen specificaties over de voorkeurstoedieningsweg dan wel doseringsschema van GC maar wel het advies om zo snel als klinisch mogelijk GC af te bouwen en uiteindelijk te stoppen (korte termijn gebruik, bij voorkeur ≤ 3 maanden).(2) Daar tegenover staat de Amerikaanse richtlijn voor behandeling van RA, geüpdatet en gepubliceerd in 2021, waarin staat dat de voordelen van GC overbruggingstherapie niet opwegen tegen de nadelen van GC zoals bijwerkingen (gerelateerd aan lange termijn, hoge dosis GC gebruik) en het risico dat patiënten niet kunnen stoppen met GC als ze er eenmaal mee begonnen zijn.(3) Deze geuite zorgen van de Amerikaanse richtlijn waren gebaseerd op meningen van experts en niet op wetenschappelijk onderbouwing met klinisch studies. Desondanks hebben ze geleid tot de aanbeveling tegen het gebruik van GC als overbruggingstherapie in patiënten met RA in deze Amerikaanse richtlijn.

Om te onderzoeken of deze geuite zorgen terecht zijn, hebben we op vier verschillende manieren naar deze GC overbruggingstherapie gekeken. In **hoofdstuk 3** is bestudeerd welke literatuur bestond over het stoppen van GC na gebruik als overbruggingstherapie in zowel klinische studies als observationele onderzoeken, door middel van een systematisch literatuur onderzoek (SLO). Het bleek dat er geen observationele studies beschikbaar waren voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag omdat de observationele studies geen onderscheid maakten tussen patiënten die startten met GC als overbruggingstherapie en patiënten die niet startten met GC als overbruggingstherapie waardoor een adequate beoordeling en vergelijking van de mogelijkheid tot stoppen van GC overbrugging niet mogelijk was. Wel bleken er 10 klinische studies geschikt voor verdere analyse en kon een meta-analyse worden verricht op twee van de van te voren vastgestelde uitkomsten: GC gebruik op 12- en 24 maanden na start van de overbruggingstherapie. In deze geprotocolleerde klinische trials bleek dat het stoppen van GC na gebruik als overbruggingstherapie lukte in de meerderheid van de patiënten. Het percentage patiënten dat nog steeds of opnieuw GC gebruikte na het geplande einde van hun overbruggingstherapie met GC daalde over tijd van 22% op 12 maanden naar 10% op 24 maanden. In **hoofdstuk 4** is een specifieke vorm van meta-analyse gebruikt, de individuele patiënt data (IPD) meta-analyse. Door middel van deze methode kon de ruwe data van 7 van de 10 klinische trials, die geïdentificeerd waren met de SLO, gecombineerd



en geanalyseerd worden. In deze zeven geprotocolleerde klinische studies varieerden de GC overbruggingschema's van 10 tot 36 weken en follow-up data was beschikbaar tot 12 of 24 maanden. Uit de IPD meta-analyse bleek dat de kans op nog steeds of opnieuw gebruik van GC na het geplande einde van de GC overbruggingstherapie klein was en daarnaast ook afnemend over tijd. Ook zijn patiënt- en overbruggingschema karakteristieken getest om te zien of die geassocieerd waren met de uitkomsten. Het bleek dat een hogere initiële GC dosis evenals een langer durende GC overbruggingstherapie geassocieerd waren met hogere cumulatieve doses en ook met meer patiënten die op 18 maanden na geplande stop van GC overbruggingstherapie nog steeds of opnieuw GC gebruikten. In **hoofdstuk 5** zijn RA patiënten die gerandomiseerd waren naar GC overbruggingstherapie vergeleken met patiënten die gerandomiseerd waren naar therapie zonder GC overbrugging. De twee patiëntgroepen zijn vergeleken wat betreft GC gebruik gedurende 2 jaar follow-up. Drie van de zeven klinische onderzoeken uit hoofdstuk 4 die waren geïdentificeerd met de SLO van hoofdstuk 3 zijn gebruikt in een tweede IPD meta-analyse indien zij tenminste 1 studie arm bevatten met een csDMARD met GC overbruggingstherapie en tenminste 1 arm met een csDMARD zonder GC overbrugging (controlegroep). Het bleek dat na het geplande einde van de GC overbruggingstherapie, patiënten uit de GC overbruggingstherapie groep geen hoger risico hadden op (gecontinueerd) GC gebruik in vergelijking met de controle groep, behalve op tijdstip T=12 maanden. Er was geen verschil tussen de twee groepen wat betreft cumulatieve GC dosis na einde van de overbruggingstherapie en de gemiddelde ziekteactiviteit (gemeten met de DAS28) was voor beide groepen ook niet verschillend. De ziekteactiviteit in de patiënten groep die startten met GC overbrugging daalde wel significant sneller in de eerste 6 maanden vergeleken met de controlegroep en daarnaast hadden de patiënten in de GC overbruggingsgroep ook minder DMARD wisselingen over tijd.

In de dagelijkse praktijk, buiten studieverband, kan het wel of niet starten van GC overbrugging naast MTX afhangen van zowel patiënt karakteristieken als van voorkeuren/gewoontes van dokters. Het al dan niet starten van GC overbrugging kan vervolgens ook effect hebben op GC- en bDMARD gebruik later in het ziekte verloop. In **hoofdstuk 6** is daarom gekeken naar het effect van GC overbruggingstherapie in de dagelijkse praktijk door middel van patiëntdossier data van de afdeling reumatologie in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Patiënten die gestart waren met GC overbruggingstherapie als onderdeel van hun initiële RA behandeling werden vergeleken met patiënten die niet waren gestart met GC overbruggingstherapie als initiële behandeling. De twee groepen werden vergeleken wat betreft hun GC en bDMARD gebruik over de rest van het ziekte verloop. Het bleek dat patiënten in de groep met GC overbruggingstherapie een vergelijkbare kans hadden om later in het ziekteverloop een bDMARD te moeten gebruiken in vergelijking met de

patiëntengroep die niet was gestart met GC overbrugging. Echter, hun kans op het herstarten van GC later in het ziekteverloop was wel groter in vergelijking met de groep die niet met GC als overbrugging was gestart.

GC zijn mogelijk de meest besproken groep binnen de antireumatische medicatie. Ondanks de duidelijke voordelen van GC overbruggingstherapie naast het starten van een csDMARD, bevestigd in meerdere klinische studies en de IPD meta-analyse van hoofdstuk 5 (4-6), is het gebruik ervan nog steeds controversieel. Zowel patiënten als dokters denken verschillend over de behoefte en noodzaak om GC te starten bij de lange termijn behandeling van RA.(7, 8) Informatie over de gedachten van patiënten over korte termijn GC overbruggingstherapie is er helaas niet omdat dit niet eerder onderzocht is. Wat wel duidelijk lijkt zijn de voordelen van GC overbruggingstherapie voor patiënten wat betreft snelle afname van de ziekteactiviteit in de eerste maanden na start van de initiële behandeling. Deze daling is significant sneller in vergelijking met csDMARD monotherapie (4-6) en levert voor patiënten voordelen op wat betreft het terugkrijgen van functie van gewrichten en pijn vermindering. Ten gevolge van deze snelle onderdrukking van de ziekteactiviteit zijn er ook voordelige langetermijneffecten zoals voorkomen van irreversibele radiografische schade en minder chronisch NSAID- en ander analgetica gebruik. (9, 10) Echter, de zorgen over GC overbruggingstherapie die hebben geleid tot de Amerikaanse aanbeveling tegen het gebruik van GC overbrugging in de 2021 richtlijn, zijn gebaseerd op twee angsten.(3) Allereerst is er de zorg over bijwerkingen waarvan gesuggereerd wordt dat die geassocieerd zijn met lange termijn, hoge dosis GC gebruik. Bewijs over deze potentiële bijwerkingen van GC komt met name van observationele data studies. Studies met observationele data bevatten altijd het risico van ‘confounding by indication’ – een vorm van bias waar lastig voor te corrigeren valt – en daarnaast zijn ze voornamelijk gefocust geweest op de bijwerkingen van lange termijn (lage dosis) GC gebruik en niet op korte termijn (hoge dosis) GC overbrugging met een snel afbouwschema.(11) Daarnaast is er ook de angst dat GC, gebruikt als overbruggingstherapie, niet kunnen worden afgebouwd en gestopt en dat patiënten er dus ‘verslaafd’ aan raken. In de analyses in dit proefschrift is aangetoond dat, in klinische trials, de meerderheid van patiënten die starten met GC overbrugging, GC ook kunnen afbouwen nadat de overbruggingsperiode afgerond zou moeten zijn. De IPD meta-analyse heeft daarnaast ook richting gegeven voor verder onderzoek naar de optimale GC overbruggingstherapie wat betreft laagste cumulatieve dosis en laagste GC gebruik in het ziektebeloop. Er zijn gerandomiseerde en placebo gecontroleerde studies nodig om met zo min mogelijk bias directe vergelijkingen te kunnen maken tussen verschillende overbruggingsstrategieën. Deze studies moeten de meest optimale overbruggingsstrategie ontrafelen voor zowel klinische studies als de dagelijkse praktijk wat betreft laagst effectieve cumulatieve dosis voor remming van ziekteactiviteit en functionele verbetering.



De situatie in klinische studies komt uiteraard niet identiek overeen met de dagelijkse praktijk ten gevolge van de strikt geselecteerde patiënten populatie, geprotocolleerde behandeling en in sommige gevallen ook gesponsorde behandelstappen in klinische studies. Hierom is in dit proefschrift ook gekeken naar dezelfde vragen maar dan in observationele data. In deze data uit de dagelijkse praktijk bleek dat het andersom was dan in de klinische studies: patiënten die startten met GC overbruggingstherapie hadden een hogere kans op GC gebruik in het ziektebeloop in vergelijking met patiënten die niet met GC overbrugging waren gestart. Belangrijk om te beseffen is dat er altijd sprake kan zijn van overgebleven 'confounding by indication' in deze studie, ondanks de grootst mogelijke moeite die gedaan is om hiervoor te corrigeren. Dit bias fenomeen is helaas inherent aan observationele data door comorbiditeit of andere mate van ziekteactiviteit die maakt dat er andere medicatie keuzes zijn gemaakt bij bepaalde patiënten waar niet voor te corrigeren valt omdat het simpelweg niet te vangen is in een variabele. Om geprotocolleerde klinische studies en de dagelijkse praktijk meer op één lijn te krijgen is het belangrijk dat na het vaststellen van de beste GC overbruggingsstrategie, internationale richtlijnen en aanbevelingen (Europese & Amerikaanse) deze strategie overnemen in hun behandel aanbevelingen voor patiënten met RA. Als zowel de Europese- als de Amerikaanse richtlijnen in overeenstemming zijn wat betreft hun standpunt over GC overbrugging, zou men kunnen verwachten dat zowel artsen als patiënten meer trouw zullen zijn aan deze richtlijnen. Het gebruik van GC overbrugging voor een korte en vooraf vastgestelde termijn zal het risico van mogelijke bijwerkingen ook verlagen en patiënten wel het voordeel geven van vroege en snelle onderdrukking van hun ziekteactiviteit. Als alternatief voor GC overbrugging zou gedacht kunnen worden aan bDMARDs als initiële therapie, die net als GC snel werkzaam zijn.(5, 12) Echter, op dit moment zijn de kosten van bDMARDs zodanig hoog dat dit nog geen reële optie is en daarnaast gaan bDMARDs ook gepaard met het risico op (ernstige) bijwerkingen.(13) Er is momenteel weinig bekend over de lange termijn bijwerkingen en risico's van verschillende korte termijn GC overbruggingsstrategieën (verschillend in dosis, toedieningsweg en duur). Dit is een gebrek aan kennis dat moet worden opgehelderd voor het uiteindelijke oordeel kan worden geveld over de risico/ voordeel balans van GC overbruggingstherapie. Op dit moment heeft GC overbrugging zowel voor- als nadelen net als ieder ander type medicament of medicatie klasse. De nadelen moeten worden afgewogen tegen vroege ziekteactiviteitscontrole.

Op het moment van starten van het promotietraject dat heeft geleid tot dit proefschrift (maart 2020), begon ook de COVID-19 pandemie. Met deze snel verspreidende nieuwe ziekte, was het belangrijk om uit te zoeken wat deze pandemie betekende voor patiënten met RA en andere auto-immuunziekten. Met name voor deze immuungecompromiteerde patiënten waren er veel vragen over hun risico op (ernstige) COVID-19. In deel III van dit proefschrift

wordt ingegaan op dit onderdeel van zorg wat betreft behandeling van RA patiënten, namelijk gedurende een pandemie. Gezien geen informatie voorhanden was over dit nieuwe virus is er een prospectief cohort onderzoek gestart met vragenlijsten over aanwezigheid van mogelijke COVID-19 achtige symptomen en hun gevolgen. In **hoofdstuk 8** is er geëvalueerd of patiënten met een auto-immuunziekte of ontvanger van een donororgaan (immuungecompromiteerd door medicatie gebruik) (AIDO) vaker COVID-19 achtige klachten (CAK) kregen in vergelijking met patiënten zonder zo een soort ziekte of aandoening (controlegroep). Het bleek dat in het opgezette cohort, patiënten met een AIDO met of zonder immunosuppressieve medicatie, geen verhoogd risico hadden op CAK in vergelijking met de controlegroep. Daarnaast was het belangrijk dat geëvalueerd werd hoe de immuun response zich zou ontwikkelen na mogelijke SARS-CoV-2 infectie in patiënten met een AIDO met en zonder immunosuppressieve medicatie in vergelijking met de controlegroep. In **hoofdstuk 9** is dit bekeken en het bleek dat ongeveer 30% van de patiënten die had aangegeven CAK te hebben gehad, ook SARS-CoV-2 antilichamen bleek te hebben. De verdeling van deze seroprevalentie van antilichamen was vergelijkbaar tussen de patiënten met een AIDO met en zonder immunosuppressieve medicatie en de controlegroep.

De COVID-19 pandemie liet zien hoe snel kennis kan worden verzameld door wetenschappelijk onderzoek als er sprake is van een noodsituatie. Op het moment dat de pandemie zich ontwikkelde waren alle vragen urgent. Mogelijk kunnen nieuwe virussen, varianten of andere infectieziekten opnieuw zorgen geven voor patiënten met RA en hun behandeling in de toekomst, maar op dit moment lijkt de pandemie onder controle. Daarnaast zijn richtlijnen ontwikkeld om snel wetenschappelijk bewijs te kunnen verkrijgen in het geval van levensbedreigende infectieuze ziekten.

Uiteindelijke conclusies

Op basis van de bevindingen in dit proefschrift concluderen we dat:

- Het zou geadviseerd moeten worden om zowel afbouw- als stopstrategieën te implementeren in de behandelplannen van patiënten met RA. Op het moment dat de RA ziekteactiviteit terugkeert kan opnieuw remissie worden bereikt in de meeste gevallen door de gestopte medicatie te hervatten.
- Het is noodzakelijk dat informatie over de succespercentages van het stoppen van GC overbruggingstherapie wordt gerapporteerd in klinische studies en observationele cohorten.
- Het is belangrijk om te realiseren dat de meerderheid van RA patiënten in klinische studies in staat is om GC, die gestart is als overbruggingstherapie, te staken.
- GC overbruggingsschema's met een kortere duur en lagere startdosis bleken het risico op GC gebruik later in het ziekteverloop te verminderen in klinische studies. Derhalve zouden overbruggingsschema's met deze



kenmerken verder onderzocht moeten worden.

- Wat betreft het vergelijken van GC gebruik later in het ziekteverloop na afloop van de GC overbruggingstherapie tussen patiënten met GC overbrugging en zonder, bestaat er conflicterende data tussen klinische studies en een observationeel onderzoek. De voor- en nadelen van beide studie opzetten zouden daarom altijd in gedachten gehouden moeten worden.
- Het is geruststellend dat patiënten met een AIDO (met of zonder immunosuppressieve medicatie) in het prospectieve cohort uit dit proefschrift, niet verschilden wat betreft gerapporteerde CAK en seroprevalentie van anti-SARS-CoV-2 antilichamen ten opzichte van de controlegroep. Daarom lijkt het in dit cohort veilig om immunosuppressieve medicatie door te gebruiken zolang patiënten met een AIDO niet ziek zijn en zich aan geldende (lockdown) regels houden.

Samenvatting van de onderzoeksagenda

- Gerandomiseerde klinische studies die GC overbruggingsschema's vergelijken wat betreft toedieningsweg, startdosis en duur van GC zijn nodig om de beste GC overbruggingsstrategie te bepalen wat betreft laagst cumulatieve effectieve dosis, laagste GC gebruik nadien, vroege- en lange termijn effectiviteit en het risico op bijwerkingen.
- Meer optimale methodologische en/of statistische methodes zouden ontwikkeld moeten worden om lange termijn bijwerkingen goed te kunnen evalueren in observationele studies zonder groot risico op 'confounding by indication'.
- Bij het ontwerpen van nieuwe gerandomiseerde klinische studies naar de behandeling van RA, moeten (secundaire) uitkomstmaten worden geïncorporeerd om de succeskans van het stoppen van antireumatische behandeling te kunnen meten.
- Placebo gecontroleerde gerandomiseerde studies met een lange follow-up moeten worden uitgevoerd om verschillende afbouwstrategieën van DMARDs te vergelijken in de meest optimale situatie met de minste bias denkbaar.
- Verder onderzoek zou moeten worden verricht om te bepalen welke patiënten geschikt zijn voor het afbouwen van antireumatische medicatie én op welk tijdstip (hoe lang moet de patiënt lage ziekteactiviteit of remissie hebben) dit zou moeten worden nagestreefd.

Referenties

1. Burmester GR et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020
2. Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2022.
3. Fraenkel L et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021
4. Boers M et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997
5. Goekoop-Ruiterman et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008
6. Verschueren P et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2017
7. George MD et al. Variability in Glucocorticoid Prescribing for Rheumatoid Arthritis and the Influence of Provider Preference on Long-Term Use of Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021
8. Venter G et al. Perspectives of Glucocorticoid Use in Patients with Rheumatoid Arthritis. *ACR open rheumatology*. 2021
9. Pazmino S et al. Short-term glucocorticoids reduce risk of chronic NSAID and analgesic use in early methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients with favourable prognosis: subanalysis of the CareRA randomised controlled trial. *RMD Open*. 2021
10. Klarenbeek NB et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011
11. Bergstra SA et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022.
12. Nam JL et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014
13. Sepriano A et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023



