



Formación médica continuada

## Glucocorticoides en artritis reumatoide: ¿casi siempre o casi nunca?☆

Elena Alonso Blanco-Morales<sup>a,\*</sup>, José María Bravo-Ferrer Acosta<sup>b</sup>, Esteban Rubio Romero<sup>a</sup>, Eulalia Gil González<sup>a</sup> y María Ángeles Gantes Pedraza<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2010

Aceptado el 19 de enero de 2011

On-line el 18 de mayo de 2011

#### Palabras clave:

Glucocorticoides  
Artritis reumatoide

#### Keywords:

Glucocorticoids  
Rheumatoid arthritis

### R E S U M E N

El uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide ha sido objeto de debate en las últimas décadas. Parece existir evidencia probada, en cuanto a su capacidad antiinflamatoria y su poder de disminuir la progresión radiológica, principalmente si se utiliza en artritis reumatoide de inicio reciente. Sin embargo, sigue cuestionándose su uso debido a sus potenciales efectos secundarios, sobre todo cuando se utilizan en altas dosis y/o durante periodos prolongados.

En esta revisión, intentaremos resumir la evidencia existente sobre este aspecto desde los inicios, allá por los años cincuenta del siglo xx, hasta las últimas publicaciones.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: almost always or hardly ever?

#### A B S T R A C T

The use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis has been the source of frequent debate in the last decades. There is evidence on its anti-inflammatory capacity and its power to decrease radiologic progression, particularly if used in recent onset rheumatoid arthritis. However, there are still some voices questioning its use. Their arguments are its potential side-effects, especially when the glucocorticoids are used in high doses and/or for extended periods of time.

In this review, we will try to summarize the evidence regarding this issue, from the beginning of the discussion in the fifties to the last releases.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

Desde la utilización de la cortisona (o sustancia E) por Hench en 1949, en una paciente de 29 años con artritis reumatoide establecida (con inmediata mejoría sintomática por una parte, pero con importantes efectos secundarios por otra), una amplia variedad de artículos se han publicado acerca de esta cuestión.

En los últimos años existe una tendencia ampliamente extendida de considerar a los glucocorticoides como fármacos modificadores de la enfermedad, cuestión que también intentaremos analizar aquí.

### Casi siempre...

Entre los beneficios derivados del uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide, encontramos mejoría en cuanto a la clínica, la progresión radiológica y la calidad de vida. Haremos distinción entre dos escenarios distintos: artritis reumatoide de inicio y artritis reumatoide establecida.

### Artritis reumatoide de inicio

En el año 1959<sup>1</sup> se publicó el primer trabajo que sugería la capacidad modificadora de la enfermedad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide. Se trata de un ensayo clínico aleatorio, donde se compara, en pacientes con artritis reumatoide de menos de 2 años de duración, el uso de prednisolona frente a ácido acetil salicílico (AAS)/fenilbutazona. Tras 2 años de seguimiento, el grupo de glucocorticoides presentó una más temprana mejoría clínica y funcional y, a la vez, menor progresión radiológica.

☆ Nota: Sección acreditada por el SEAFORMEC con 1,7 créditos. Consultar preguntas de cada artículo en: URL: <http://www.reumatologiaclinica.org>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [elenaabm@hotmail.com](mailto:elenaabm@hotmail.com) (E.A. Blanco-Morales).

Kirwan et al<sup>2</sup>, en 1995, en un ensayo multicéntrico, controlado, aleatorio y doble ciego, concluyen que en artritis reumatoide precoz y activa, la administración de prednisona a dosis bajas junto a otros fármacos modificadores de la enfermedad disminuye la progresión radiológica, frente a placebo. Sin embargo, otros dos ensayos clínicos aleatorios, controlados, publicados este mismo año, no encontraron superioridad estadísticamente significativa en el grupo de glucocorticoides. Son los estudios de Van Shaardenburg et al<sup>3</sup>, que estudiaron una población de pacientes mayores de 60 años con artritis reumatoide con una media de duración de la enfermedad de 11 meses y donde se comparó el uso de prednisona (15 mg) frente a cloroquina; y de Van Gestel et al<sup>4</sup>, que estudiaron en artritis reumatoide de menos de 30 semanas de duración, prednisona (10 mg) frente a placebo/sales de oro. Hay que tener en cuenta que en el estudio de Kirwan et al, al analizar las características demográficas iniciales de ambos grupos de tratamiento, el grado de afectación radiológica basal en el grupo placebo era significativamente superior; con un índice de Larsen de 6,23 frente a 2,65 del grupo tratado con prednisona. Hickling et al<sup>5</sup>, un año después de finalizar dicho estudio, comprueban la persistencia de la disminución del daño radiológico en el grupo inicial tratado con prednisona.

Otro estudio que apoya la capacidad de los glucocorticoides como inhibidores del daño radiológico es el estudio COBRA<sup>6</sup>: un ensayo multicéntrico, aleatorio, doble ciego, donde se compara, en artritis reumatoide de 4 meses de media de duración, en una intervención a 80 semanas, una triple terapia compuesta por prednisolona, sulfasalazina y metotrexato frente a sulfasalazina en monoterapia. En la semana 28, se midieron la respuesta ACR 20 (72% triple terapia; 49% monoterapia) y ACR 50 (49% triple terapia; 27% monoterapia). En cuanto a la destrucción articular, los resultados de ambos grupos medidos por el método de Sharp modificado fueron superiores en el grupo de la terapia combinada en la semanas 28, 56 y 80. La conclusión del estudio es que la triple terapia permite un mejor control de la enfermedad, que persiste un año después de la suspensión de la prednisona. Tras el seguimiento, a los 4<sup>7</sup> y 11<sup>8</sup> años tras finalizar dicho estudio, se ha objetivado que continúa existiendo una disminución de la progresión radiológica del grupo de la triple terapia frente al grupo de monoterapia, independientemente del tratamiento recibido con posterioridad. Teniendo en cuenta que no se han encontrado diferencias en los estudios que comparaban la terapia combinada de metotrexato y sulfasalazina, frente a sulfasalazina en monoterapia, podemos concluir que la adición de los glucocorticoides es la responsable del menor daño radiológico observado en el grupo de la triple terapia.

El estudio de Van Everdingen et al<sup>9</sup> de 2002, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se ha considerado de alta calidad. En él se compara prednisona (10 mg) frente a placebo, permitiendo el uso de sulfasalazina de rescate tras los primeros 6 meses en pacientes que no habían utilizado previamente FAME, con artritis reumatoide de menos de 1 año de evolución. En el grupo de prednisona se demostraron beneficios clínicos en los primeros 6 meses, tras lo cual sólo persistió superioridad estadísticamente significativa en el número de articulaciones dolorosas y la fuerza de prensión. El beneficio en cuanto al daño estructural sí perduró incluso 2 años después de finalizar el estudio (Jacob<sup>10</sup>, 2006).

En 2005 se publicaron dos ensayos clínicos, multicéntricos, aleatorios, doble ciego, que apoyan los beneficios tanto clínicos como radiológicos de los glucocorticoides en la artritis reumatoide de inicio. Wassenberg et al<sup>11</sup> comparan prednisona (5 mg) frente a placebo en pacientes con artritis reumatoide de menos de 2 años de evolución, que inician tratamiento con metotrexato/sales de oro. Svensson et al<sup>12</sup> comparan la adición a FAME de prednisona (7,5 mg) frente a placebo en pacientes con artritis reumatoide de menos de 1 año de evolución, sin utilización previa de FAME.

En ambos estudios se demuestra una disminución de la progresión radiológica en el grupo intervención. Además, en el estudio BARFOT, encontramos un mayor porcentaje de remisión a los 2 años en el grupo de prednisona (55% frente a 32,7%). En el año 2008, Hafstrom et al<sup>13</sup>, en un estudio abierto, comprobaron la persistencia del menor daño estructural en el grupo de prednisona, partiendo de la comparación de pacientes en remisión frente a pacientes con enfermedad activa.

El estudio BEST<sup>14</sup> se diseñó para evaluar la estrategia óptima de tratamiento para prevenir el daño radiológico y conseguir un mejor estado funcional en artritis reumatoide de inicio. Se trata de un estudio multicéntrico aleatorio, en el que se comparan cuatro estrategias de tratamiento: grupo 1 (monoterapia secuencial con FAME); grupo 2 (terapia *step-up*); grupo 3 (esquema similar a la triple terapia del estudio COBRA: prednisona, metotrexato y sulfasalazina); grupo 4 (infliximab y metotrexato). El seguimiento de los pacientes fue de un año, y durante las revisiones periódicas se modificaban los tratamientos según un esquema preestablecido para cada grupo. En cuanto al estado funcional, los grupos 3 y 4 (terapia combinada inicial) presentaron una mejoría más rápida medida por el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). El mantenimiento del *Disease Activity Score* (DAS) 44 menor o igual a 2,4, que define baja actividad de la enfermedad fue la siguiente: 53, 64, 71 y 74%, para los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente. El estudio concluye que el tratamiento combinado inicial proporciona una mejoría funcional más temprana junto con una disminución de la progresión radiológica.

El estudio TICORA<sup>15</sup>, ensayo simple ciego, aleatorio y controlado, se diseñó para evaluar una estrategia terapéutica rutinaria frente a otra intensiva en artritis reumatoide con una media de duración de 19 meses. En el grupo intensivo se hacían revisiones mensuales donde se medía la actividad de la enfermedad y se administraban glucocorticoides intraarticulares en toda articulación inflamada siempre que no hubiera sido infiltrada en los últimos 3 meses. Se permitía un máximo de tres infiltraciones locales (correspondiente a 120 mg de triamcinolona) por cada visita. Si en los 3 primeros meses de iniciar un nuevo FAME, el paciente no había recibido intraarticularmente los 120 mg de triamcinolona, se administraba su equivalencia por vía intramuscular en el caso de que el DAS fuera superior a 2,4. En este estudio se comprueba que un manejo intensivo proporciona mejores resultados en cuanto a actividad de la enfermedad, calidad de vida y progresión radiológica, sin costes adicionales.

En 2007<sup>16</sup> se publicó una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de los glucocorticoides para inhibir la progresión radiológica en la artritis reumatoide. Para ello, se incluyeron ensayos controlados aleatorios o cruzados donde se comparaba glucocorticoides frente a placebo o controles activos y donde obtenían medidas de resultado de radiografías de manos, pies o manos-pies por cualquier técnica estandarizada. Al menos un brazo debía ser con glucocorticoides y otro sin él. La mayoría de los estudios incluidos (15 estudios; 1.414 pacientes) fue en artritis reumatoide de menos de 2 años de duración. En todos ellos, los glucocorticoides se agregaron principalmente a otro fármaco modificador de la enfermedad. Los resultados del metaanálisis fueron los siguientes. En cuanto a las erosiones; todos los estudios excepto uno (Capell, 2004) revelaron un efecto numérico a favor de los glucocorticoides. La diferencia de medias estandarizadas (DME) en la progresión fue de 0,39 a favor de los glucocorticoides (IC del 95%: 0,27 a 0,54). En cuanto a la reducción del espacio articular, sólo siete estudios lo incluyeron y también fue estadísticamente significativo a favor del empleo de glucocorticoides con DME para el cambio al año fue de 0,36 (IC 95%: 0,18 a 0,53). Hubo disminución, estadísticamente significativa, de la progresión de las erosiones a 1 y 2 años, en todos los análisis por subgrupos. El autor concluye que «en la más conservadora estimación, existe evidencia de que los glucocorticoides administrados en adición a la terapia estándar puede

reducir significativamente la progresión radiológica en la artritis reumatoide».

### Artritis reumatoide establecida

Bien conocidos son dos metaanálisis llevados a cabo en artritis reumatoide establecida donde comparan el uso de glucocorticoides frente a placebo o AINE.

Gøtzsche y Johansen<sup>17</sup>, publicaron en 1998 una revisión sistemática cuyo objetivo fue determinar si los glucocorticoides a dosis bajas por vía oral (máximo 15 mg de prednisolona o equivalente al día) a corto plazo (al mes) son superiores a placebo y AINE. Para ello, incluyó 10 ensayos con una totalidad de 320 pacientes, utilizando como medidas de resultado DME. Los resultados demostraron superioridad estadísticamente significativa de los glucocorticoides en cuanto a sensibilidad articular y dolor, frente a placebo y AINE, y también de la fuerza de prensión frente a placebo. Los autores concluyen que «dado que la prednisolona es altamente efectiva, no se necesitan ensayos controlados con placebo a corto plazo que analicen el efecto clínico de las dosis bajas de prednisolona u otros glucocorticoides orales».

Criswell et al<sup>18</sup>, en 1996, trataron de determinar la eficacia a medio plazo (mínimo a 3 meses) de bajas dosis de glucocorticoides orales (dosis media menores de 15 mg de prednisolona o equivalente al día) para el tratamiento de la artritis reumatoide. Para ello, realizaron una revisión sistemática que incluía estudios aleatorios o cruzados con al menos una medida cuantitativa de dolor, tumefacción, fuerza de puño o VSG; el grupo control podía ser placebo o droga activa y se utilizaron como medidas de resultado DME. Se incluyeron siete estudios, donde 253 pacientes recibieron glucocorticoides, 177 placebo, 50 AAS y 28 cloroquina. Sobre el placebo, los glucocorticoides fueron superiores de manera estadísticamente significativa en cuanto al recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, dolor y capacidad funcional. No encontraron tales diferencias frente a AAS o cloroquina.

### Nuevas evidencias

Actualmente, sigue siendo objeto de investigación el uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide. Este año podemos destacar algunos artículos publicados que hacen referencia a esta cuestión.

Todoerti et al<sup>19</sup> tratan de determinar la tasa y duración de remisión al añadir bajas dosis de esteroides a un esquema terapéutico *step-up* con FAME frente a placebo en pacientes con artritis reumatoide de menos de 1 año de evolución. Se concluye que el uso de bajas dosis de esteroides en artritis reumatoide de inicio se relaciona con mayores tasas y mayor duración de remisión clínica, además de un control más temprano de la actividad.

Otros dos estudios publicados este año, en poliartritis inflamatoria muy temprana, reportan conclusiones muy dispares. En el estudio SAVE<sup>20</sup> se comprueba que una dosis intramuscular de glucocorticoides en artritis temprana (<16 semanas) no induce remisión, no pospone el desarrollo de artritis reumatoide ni el inicio de FAME. Sin embargo, el estudio STIVEA<sup>21</sup> defiende que el tratamiento de pacientes con poliartritis inflamatoria temprana (4-10 semanas) con tres dosis semanales de esteroides intramusculares parece posponer el inicio de FAME y prevenir el progreso a artritis reumatoide, en 1 de cada 10 pacientes.

Graudal y Jürgens<sup>22</sup>, en su metaanálisis, plantean como objetivo determinar las diferencias en el efecto de la destrucción articular en pacientes con artritis reumatoide, entre los FAME en monoterapia y terapia combinada, los glucocorticoides y los biológicos; midiendo la tasa de progresión radiológica anual. Se concluye que tanto los

FAME, como los glucocorticoides, biológicos y la combinación entre ellos disminuyen la progresión radiológica al año. Además, es de reseñar que la comparación directa entre (biológico + FAME) y (dos FAME + glucocorticoides) no reveló diferencias.

### Recomendaciones

Teniendo en cuenta el papel fundamental que desempeñan los esteroides en el tratamiento de la artritis reumatoide, existen diversas recomendaciones creadas por grupos interdisciplinares con más o menos consenso, de las que podemos hacer uso para guiarnos en nuestra práctica clínica. Así, tenemos las últimas recomendaciones EULAR<sup>23</sup> publicadas este año sobre el uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide. Para ello, se realizó una revisión sistemática con el objetivo de responder a cinco preguntas sobre esta cuestión, que resumimos aquí. Con un grado de evidencia IB afirman que datos directos e indirectos dan evidencia de que los glucocorticoides pueden usarse de manera efectiva como terapia puente. Además, existen beneficios en añadir esteroides a FAME en monoterapia (evidencia IB) o FAME combinados (evidencia IIB). La adición de bajas dosis de esteroides (< 7,5 mg/día de prednisolona o equivalente) a la terapia estándar con FAME en artritis reumatoide de inicio disminuye la progresión radiológica; mientras que en artritis reumatoide establecida, la adición de glucocorticoides (< 15 mg/día) supone una mejoría en la actividad de la enfermedad (evidencia IA). Otra cuestión motivo de estudio en los últimos años y a la que aquí se hace referencia en la cuarta pregunta es acerca de la sincronización. Parece que el uso de preparaciones modificadas de glucocorticoides y la administración nocturna mejoran la rigidez matutina (evidencia IB). Sobre la mejor estrategia de pauta descendente de glucocorticoides, sólo existe información indirecta, que sugiere que debe realizarse lentamente para evitar recaídas (evidencia IV).

Otras recomendaciones sobre el uso de glucocorticoides en la práctica clínica publicadas recientemente son las de Mouterde et al<sup>24</sup> (donde cabe destacar los distintos regímenes de esteroides orales propuestos según las distintas fases en la artritis reumatoide) y las de Dernis et al<sup>25</sup> (donde se incluye las recomendaciones para el uso de bolos de glucocorticoides e infiltraciones intraarticulares).

### Fármacos modificadores de la enfermedad

Podríamos definir como fármaco modificador de la enfermedad, aquel que presente las siguientes características: capacidad de controlar la enfermedad, disminuir el daño articular y mejorar los resultados a largo plazo. Por todo esto, y teniendo en cuenta lo revisado, no es atrevido considerar a los glucocorticoides como fármacos modificadores de la enfermedad. De hecho, existe una tendencia en la última década a realizarse esta pregunta, y autores como Bijlsma et al<sup>26</sup> y Buttgereit<sup>27</sup> apuntan en sus artículos en esta dirección. En las recomendaciones de la ACR<sup>28</sup> de 2008, sobre el uso de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos/biológicos en la artritis reumatoide, incluyeron a los glucocorticoides en la categoría de «intervenciones farmacológicas antiinflamatorias». Esto provocó la intervención de Van Tuyl et al<sup>29</sup> en su editorial, defendiendo que, para que una guía terapéutica de artritis reumatoide fuera completa, debe incluir a los esteroides como fármacos modificadores de la enfermedad. Saag et al respondieron reconociendo que dicha cuestión se trataba de una de las limitaciones de su estudio y confirmaban que en próximas actualizaciones sería un tema a debatir. En las recomendaciones EULAR<sup>30</sup> publicadas este año sobre el manejo de FAME y biológicos en la artritis reumatoide, sí que incluyen a los glucocorticoides en su sexta recomendación, donde podemos leer «los glucocorticoides tienen propiedades antiinflamatorias y modificadoras de la enfermedad».

## Casi nunca...

### Efectos colaterales

Muchos son los efectos adversos atribuidos al uso de los glucocorticoides, siendo ésta su principal limitación para el manejo con ellos en la artritis reumatoide. Sin embargo, salvo la ganancia de peso y los efectos cutáneos, tal como la fragilidad cutánea y la alopecia, no se han encontrado grandes diferencias frente a placebo. En cuanto a uno de los problemas más controvertidos, la osteoporosis, los estudios aportan resultados muy dispares, pero afortunadamente podemos hacer uso de los distintos protocolos para su prevención y tratamiento. En lo referente a los efectos secundarios cardiovasculares, tema muy debatido actualmente, no hay evidencia de que pequeñas dosis de glucocorticoides, a diferencia de altas, incrementen la incidencia de enfermedad cardiovascular. En este caso también sería importante el efecto de los glucocorticoides sobre la PCR y su papel en la enfermedad coronaria.

Aquí haremos referencia a tres metaanálisis. El estudio de DA Silva et al<sup>31</sup> publicado en 2006, y que se basa en cuatro ensayos clínicos aleatorios y controlados realizados en artritis reumatoide de inicio con bajas dosis de glucocorticoides orales, llega a la siguiente conclusión: «los datos de seguridad registrados sugieren que los efectos adversos asociados son modestos y muy frecuentemente no estadísticamente significativos frente a placebo». En el metaanálisis de Hoes et al<sup>32</sup> se estudian los efectos adversos asociados a glucocorticoides orales en dosis inferiores a 30 mg de prednisona o equivalente al día, durante al menos 1 mes, en tres tipos de enfermedades inflamatorias: artritis reumatoide, polimialgia reumática y enfermedades inflamatorias intestinales. Se comprobó que, en el grupo de pacientes con artritis reumatoide, el seguimiento fue más largo y se relacionó con menores tasas de efectos adversos. Se concluyó que «los efectos adversos dependen del diseño del estudio y de la enfermedad de base». El objetivo del metaanálisis de Ravindram et al<sup>33</sup> fue medir la toxicidad asociada al uso de dosis bajas de glucocorticoides en la artritis reumatoide a medio-largo plazo (más de 1 año) y para ello se basó en 6 ensayos aleatorios, controlados, doble ciego, placebo-control. Utilizando como medida de resultado la *odds ratio* (OR), se obtuvieron los siguientes resultados: en cuanto al número de pérdidas por efectos adversos (OR: 1,09 con IC 95%: 0,52-2,25); número de efectos adversos por paciente y año (OR: 1,19 con IC 95%: 0,91-1,57); efectos adversos serios (OR: 1,06 con IC 95%: 0,67-1,67). La conclusión del estudio fue que «el tratamiento con glucocorticoides a medio-largo plazo está asociado a limitada toxicidad comparada con placebo».

## Conclusiones

En cuanto a la pregunta «¿Glucocorticoides en artritis reumatoide: casi siempre o casi nunca?», parece razonable decantarnos por la primera. Existe evidencia científica suficiente sobre los beneficios del uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide en el terreno clínico, funcional y estructural. Por este motivo, habría que replantearse su integración como fármaco modificador de la enfermedad.

Por otro lado, serían necesarios más estudios acerca de los efectos adversos atribuidos a los glucocorticoides, pues los existentes son la mayoría observacionales y de corta duración. Afortunadamente, para asegurar su manejo seguro, disponemos de recomendaciones en las que apoyar nuestra práctica clínica.

## Bibliografía

1. Report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on clinical trials of cortisone, ACTH, and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. A comparison of prednisolone with aspirine

- or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1959;18:173-88.
- Kirwan JR, The Arthritis And Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1995;333:142-6.
  - Van Schaardenburg D, Valkema R, Dijkmans BA, Papapoulos S, Zwinderman AH, Han KH, et al. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis. Disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. *Arthritis Rheum*. 1995;38:334-42.
  - Van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, Van de Putte LB, Van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol*. 1995;34:347-51.
  - Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group-Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37:930-6.
  - Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Van de Laar MA, Westhovens R, Van DenderJC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-18.
  - Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, Van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46:347-56.
  - Van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, Landewé RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:807-12.
  - Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136:1-12.
  - Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1422-8.
  - Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3371-80.
  - Svensson B, Boonen A, Albertsson K, Van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3360-70.
  - Hafström I, Albertsson K, Boonen A, Van der Heijde D, Landewé R, Svensson B, BARFOT Study Group. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:508-13.
  - Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, 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;58:1326-135.
  - Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263-9.
  - Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;Jan 24:CD006356.
  - Gøtzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 1998;316:811-8.
  - Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1818-25.
  - Todoerti M, Scirè CA, Boffini N, Bugatti S, Montecucco C, Caporali R. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:139-45.
  - Machold KP, Landewé R, Smolen JS, Stamm TA, Van der Heijde DM, Verpoort KN, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:495-502.
  - Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, Dale NE, Hassell AB, Symmons DP. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:503-9.
  - Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2852-63.
  - Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations

- for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1010–4.
24. Mouterde G, Dernis E, Ruysen-Witrand A, Claudepierre P, Schaevebeke T, Cantagrel A, et al. Indications of glucocorticoids in early arthritis and rheumatoid arthritis: Recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2010;77:597–603.
  25. Dernis E, Ruysen-Witrand A, Mouterde G, Maillefert JF, Tebib J, Cantagrel A, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis—practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2010;77:451–7.
  26. Bijlsma JW, Van der Goes MC, Hoes JN, Jacobs JW, Buttgerit F, Kirwan J. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an obligatory therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1193:123–6.
  27. Buttgerit F, Burmester G, Bijlsma JW. Disease-modifying effects of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2007;66:522–4.
  28. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762–84.
  29. Van Tuyl LH, Lems WF, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Boers M, Kerstens PJ. Inclusion of glucocorticoids in recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Comment on the article by Saag et al. *Arthritis Rheum.* 2009;61:141–2, author reply: 141–142.
  30. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75.
  31. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LB, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:285–93.
  32. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden CJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1833–8.
  33. Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:807–11.