



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Towards improved treatment of undifferentiated and rheumatoid arthritis

Visser, K.

Citation

Visser, K. (2011, December 8). *Towards improved treatment of undifferentiated and rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18197>

Version: Corrected 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/1887/18197>

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

ROLE OF THE FUNDING SOURCE

The rheumatologists participating in the Foundation for Applied Rheumatology Research were responsible for the study design and data collection in the PROMPT and BeSt study. The authors are responsible for the data analysis, interpretation of data, preparing the manuscripts and the decision to publish. Centocor Inc. and Schering-Plough B.V. did not participate in these activities. The 3E Initiative was supported by ABBOTT B.V. with an unrestricted educational grant.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank all members of the PROMPT and BeSt study group for their contribution: C.F. Allaart (Leiden University Medical Center, Leiden); W.M. de Beus (Medical Center Haaglanden, Leidschendam); C. Bijkerk (Reinier de Graaf Gasthuis, Delft); M.H.W. de Bois (Medical Center Haaglanden, The Hague); F.C. Breedveld (Leiden University Medical Center, Leiden); G. Collée (Medical Center Haaglanden, The Hague); B.A.C. Dijkmans (VU Medical Center, Amsterdam); J.A.P.M. Ewals (Haga Hospital, The Hague); A.H. Gerrards (Vlietland Hospital, Schiedam); R.J. Goekoop (Haga Hospital, The Hague); Y.P.M. Goekoop-Ruiterman (Haga Hospital, The Hague); B.A.M. Grillet (De Honte Hospital, Terneuzen); J.H.L.M. van Groenendaal (Franciscus Hospital, Roosendaal); K.H. Han (Medical Center Rijnmond-Zuid, Rotterdam); J.M.W. Hazes (Erasmus University Medical Center, Rotterdam); H.M.J. Hulsmans (Haga Hospital, The Hague); M.H. de Jager (Albert Schweitzer Hospital, Dordrecht); J.M. de Jonge-Bok (retired); P.J.S.M. Kerstens (Jan van Breemen Institute, Amsterdam); M.V. van Krugten (Walcheren Hospital, Vlissingen); H. van der Leeden (retired); W.F. Lems (VU Medical Center, Amsterdam); M.F. van Lieshout-Zuidema (Spaarne Hospital, Hoofddorp); A. Linssen (retired); P.A.H.M. van der Lubbe (Vlietland Hospital, Schiedam); C. Mallée (Kennemer Gasthuis, Haarlem); H.K. Markusse (deceased); E.T.H. Molenaar (Groene Hart Hospital, Gouda); M. van Oosterhout (Groene Hart Hospital, Gouda); H.C. van Paassen (Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam); A.J. Peeters (Reinier de Graaf Gasthuis, Delft); H.K. Ronday (Haga Hospital, The Hague); D. van Schaardenburg (Jan van Breemen Institute, Amsterdam); A.A. Schouffoer (Groene Hart Hospital, Gouda); P.E.H. Seys (Lievensberg Hospital, Bergen op Zoom); R.M. van Soesbergen (retired); P.B.J. de Sonnaville (Oosterschelde Hospital, Goes); I. Speyer (Bronovo Hospital, The Hague); K.S.S. Steen (Kennemer Gasthuis, Haarlem); G.M. Steup-Beekman (Bronovo Hospital, The Hague); J.Ph. Terwiel (Spaarne Hospital, Hoofddorp); A.E. Voskuyl (VU Medical Center, Amsterdam); M.L. Westedt (Bronovo Hospital, The Hague); S. ten Wolde (Kennemer Gasthuis, Haarlem); J.M.G.W. Wouters (Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam); D. van Zeben (Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam).

I also would like to thank all members of the 3E scientific committees, all participants of the 3E Initiative meetings, the technical support from Margaux Orange (Paris, France), and the librarians who helped elaborate the systematic literature searches, especially J.W. Schoones (Walaeus Library, Leiden University Medical Center, Leiden).

List of publications

Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HM, Speyer I, Westedt ML, Peeters AJ, Allaart CF, Toes RE, Breedveld FC, Huizinga TW. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1424-1432.

Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes RE, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1194-1195.

Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bijlsma JW, Boumpas DT, Canhao H, Edwards CJ, Hamuryudan V, Kvien TK, Leeb BF, Martín-Mola EM, Mielants H, Müller-Ladner U, Murphy G, Østergaard M, Pereira IA, Ramos-Remus C, Valentini G, Zochling J, Dougados M. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-1093.

Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094-1099.

Visser K, van der Heijde D. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheum* 2009;27(6):1017-1025.

Visser K, van der Heijde D, Dougados, M. Methotrexate in rheumatoid arthritis: experience and recommendations from the 3E Initiative (Editorial). *Int J Clin Rheum* 2009;4(3):239-243.

Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PEH, Kerstens PJSM, Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, Allaart CF. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis patients receiving different dynamic treatment strategies: Post-hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1333-1337.

List of publications

Fransen J, Visser K, van Dongen H, Huizinga T, van Riel P, van der Heijde D. Validity of the disease activity score in undifferentiated arthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62(10):1392-1398.

Visser K, Allaart CF, Huizinga TWJ. Use of methotrexate in undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheum* 2010;28(5 Suppl 61):S117-121.

Van der Woude D, Visser K, Klarenbeek NB, Hulsmans HMJ, Peeters AJ, Kerstens PJSM, Dijkmans BAC, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, Allaart CF. Sustained drug-free remission in rheumatoid arthritis after DAS-driven versus non-DAS-driven therapy: a comparison of two cohort studies. *Rheumatology* 2011 submitted.

Dirven L, Visser K, Klarenbeek NB, Ewals JAPM, Han KH, Peeters AJ, Kerstens PJSM, Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, Allaart CF. Towards personalized treatment: predictors of short term HAQ response in recent onset active RA are different from predictors of rapid radiological progression. *Scand J Rheum* 2011 in press.

Visser K, van Aken J, van Dongen H, Lard LR, Ronday HK, Speyer I, Peeters AJ, Toes REM, van der Heijde DMFM, Allaart CF, Huizinga TWJ. Disease activity, joint damage and functional disability and the effect of methotrexate treatment in patients with undifferentiated arthritis with or without anti-citrullinated protein antibodies. *Arthritis Res Ther* 2011 submitted.

Visser K, van Aken J, van Dongen H, Lard LR, Ronday HK, Hulsmans HMJ, Peeters AJ, Speyer I, Westedt ML, Huizinga TWJ, Allaart CF. Drug-free remission, relapse or persistent disease after discontinuation of methotrexate or placebo therapy in patients with undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 submitted.

Wevers-de Boer KVC, Visser K, Heimans L, Ronday HK, Molenaar THE, van Groenendael JHLM, Peeters AJ, Westedt ML, Collée G, de Sonnaville PBJ, Grillet BAM, Huizinga TWJ, Allaart CF. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 submitted.

Curriculum Vitae

Karen werd geboren op 13 maart 1980 te Uburu, Nigerië, waar haar vader als tropenarts werkzaam was. In 1984 zette zij weer voetjes aan wal in Nederland. In 1998 behaalde zij het gymnasium diploma aan het Interconfessioneel Westland College te Naaldwijk, waarna zij startte met de studie Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden. Na het behalen van het propedeutisch examen (cum laude) in 1999, startte zij met de studie Geneeskunde, ook aan de Universiteit Leiden.

Van juni tot september 2003 deed zij onderzoek naar tuberculose en lepra in het kader van haar wetenschapsstage in het Leprosy Laboratory FIOCRUZ te Rio de Janeiro, Brazilië, vanuit de afdeling Immunohaematologie en Bloedtransfusie van het Leids Universitair Medisch Centrum. In 2004 rondde zij de doctoraalfase van haar studie af (cum laude). Eind 2005, na haar co-schappen, volgde zij een tweede klinische wetenschapsstage bij de afdeling reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum, gecombineerd met een polikliniekstage bij Dr. H.K. Ronday in het HAGA ziekenhuis te Den Haag, waar haar passie voor de reumatologie en het wetenschappelijk onderzoek is aangewakkerd. In mei 2006 legde zij vervolgens succesvol het artsexamen af.

Vanaf juni 2006 was zij verbonden als arts-onderzoeker aan de afdeling reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (opleider: prof. dr. T.W.J. Huizinga). Onder leiding van mw. dr. C.F. Allaart, prof. dr. D.M.F.M. van der Heijde en prof. dr. T.W.J. Huizinga werkte zij aan het onderzoek beschreven in dit proefschrift. Op 1 mei 2010 startte zij met de opleiding tot reumatoloog in het Leids Universitair Medisch Centrum (opleider: prof. dr. T.W.J. Huizinga). Momenteel volgt zij de vooropleiding als AIOS interne geneeskunde in het Groene Hart ziekenhuis te Gouda (opleider: dhr. dr. J.T.M. v.d. Heyden).

Dankwoord

Ik ben ervan overtuigd dat dit proefschrift niet zijn huidige vorm had kunnen bereiken zonder de bijdrage van vele anderen. Omdat ik die niet allemaal persoonlijk kan noemen, wil ik op deze plek een collectieve dank uiten naar een ieder die hierbij betrokken is geweest. Ik voel me bevoorrecht dat ik bij de afdeling reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum heb mogen werken en heb vier uitdagende, inspirerende, hechte en bovenal mooie jaren beleefd!

Mijn dank gaat bovenal uit naar mijn promotoren en copromotor, die mij ieder zoveel verschillende facetten van het wetenschappelijk onderzoek hebben bijgebracht. Tom, jij zorgde dat ik wetenschappelijk koers hield, maar vergat ook nooit te vragen hoe het persoonlijk met mij ging, dank voor je enthousiasme en vertrouwen. Désirée, de 3E tijd was fantastisch, het heeft me veel gebracht, dank je voor de waardevolle samenwerking. Renée, wat heb ik niet van jou geleerd? Schrijven, presenteren, managen, interpreteren, en af en toe een beetje imponeren, dank voor de hele mooie tijd.

Mijn dank gaat verder uit naar alle reumatologen en opleidingsassistenten die meewerkten aan het PROMPT, BeSt en IMPROVED onderzoek, in het LUMC en de perifere ziekenhuizen, voor het includeren en vervolgen van de patiënten en het meewerken aan het behandelprotocol. Dank ook aan alle onderzoeksverpleegkundigen voor hun onmisbare werk bij het begeleiden van de patiënten, het afnemen van de DAS en de vragenlijsten, en natuurlijk de gezelligheid tijdens mijn monitorrondes. Het secretariaat en datamanagement van de afdeling reumatologie voor de administratieve en organisatorische steun, zoals het steeds terugkerende opvragen van statussen. En de medewerkers van het lab voor hun hulp bij het verzamelen en verwerken van patiëntensera.

A special international thanks to professor Dougados and all rheumatologists and fellows of the 3E project, for the opportunity of participating in this challenging project, in such a stimulating atmosphere, with such great people: it has been a pleasure and I hope to meet you all again in the rheumatology field in the future.

Een aantal mensen wil ik graag persoonlijk noemen. In het bijzonder Karel Ronday, die door zijn enthousiaste toewijding voor de reumatologie mij voor dit vak gewonnen heeft. Henrike, die mij de PROMPT studie heeft overgedragen en mij wegwijs heeft gemaakt in de Leidse onderzoekswereld. Mijn kamergenoten van C5: Fina, Andreea, Wanda, Rute, Leendert en Wang; van C1-45: Sjoerd, Onno, Mohammed, Jessica, Diane, Linda, Marianne, Kirsten en Annemiek en de collega's van C1-46: Angga, Michael, Nina, Wing-Yee, Rachel en Rosaline: dank voor de inspirerende werksfeer, het teamwork tijdens congressen, de lol en dat ik mijn high's-and-low's met jullie kon delen.

Melek, met jouw immer positieve en stralende persoonlijkheid, je relativeringsvermogen en je complimenten heb je zoveel kleur aan mijn onderzoeksjaren gegeven: geweldig om binnenkort weer samen te werken. Naomi, met jou kon ik niet alleen eindeloos discussiëren over data en ingewikkelde statistiek, maar je bood ook een luisterend oor en een lieve schouder wanneer ik die nodig had. Jill, onze samenwerking aan PROMPT kwam op het juiste moment; dank voor je lieve steun en wijsheid en laten we onze theemomenten in ere herstellen. Rosanne en Emalie, jullie hebben mijn blikveld verruimd, zowel in de onderzoekswereld als daarbuiten. Leuk dat we zo verschillend zijn en tegelijkertijd zoveel passies delen; is Cuba de volgende Caribische trip? Maaïke, jij weet altijd mijn ogen te openen voor de kleine wonderen van het leven. Bijzonder dat we elkaar al zo lang kennen en dat jij ook altijd voor mij klaarstaat. Mareine en Jeroen, dank voor jullie trouwe warme vriendschap en hulde voor het ontwerp van dit proefschrift.

Tot slot, mijn lieve opa's, pap, mam, Minke en Annemarije, dank voor de liefde, het vertrouwen, en dat jullie zo trots op me zijn!



Major advances have been made in the treatment of rheumatoid arthritis, a potentially chronic disabling disease which poses a large burden on both patients and society. By early start of disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate as a prominent drug, the use of combination therapies including prednisone or biologicals, and tight control of disease activity, many patients are able to reach a state of clinical remission and some can even taper and stop antirheumatic therapy.

Challenges lie in correctly identifying the earliest manifestations of the disease, starting the right treatment sufficiently early, tailored to the individual patient, and setting the optimal treatment goal at which to steer therapy adjustments. This thesis has made a start towards tackling several of these challenges and discusses further necessary steps that may lead to a fundamental change in the outlook of patients with rheumatoid arthritis.