



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The course of clinically suspect arthralgia and early rheumatoid arthritis : clinical features, imaging and genetics**

Steenbergen, H.W. van

### **Citation**

Steenbergen, H. W. van. (2016, November 8). *The course of clinically suspect arthralgia and early rheumatoid arthritis : clinical features, imaging and genetics*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/44019>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/44019>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/44019> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Steenbergen, H.W. van

**Title:** The course of clinically suspect arthralgia and early rheumatoid arthritis : clinical features, imaging and genetics

**Issue Date:** 2016-11-08

# Curriculum Vitae

Hanna van Steenberghe werd op 10 mei 1988 geboren in Delft. In 2006 behaalde zij cum laude haar gymnasium diploma aan het Stanislascollege in Delft. Hetzelfde jaar begon ze haar studie geneeskunde in Leiden. Tijdens de laatste fase van haar studie deed zij op de afdeling Trombose & Hemostase van het LUMC onderzoek naar postpartum bloedingen bij patiënten met van Willebrand ziekte en draagsters van hemofilie (onder begeleiding van Prof. dr. HCJ Eikenboom). Ze rondde haar studie af met een keuze-coschap op de afdeling reumatologie van het Haga-ziekenhuis (Den Haag) en een semi-arts stage op de afdeling interne geneeskunde van het Bronovo ziekenhuis (Den Haag). In oktober 2012 werd het artsexamen cum laude behaald.

Hierna startte zij met haar promotie onderzoek op de afdeling reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum onder begeleiding van Prof. dr. AHM van der Helm-van Mil en Prof. dr. TWJ Huizinga. Als eerste onderzoeker was zij werkzaam op het Leidse Clinically Suspect Arthralgia (CSA) cohort. Ook deed zij onderzoek naar genetische factoren die geassocieerd zijn met een ernstig verloop van reumatoïde artritis. In het laatste jaar van haar promotietraject was zij als research fellow betrokken bij een EULAR project om een definitie voor Clinically Suspect Arthralgia te ontwikkelen.

In december 2015 is zij gestart met haar opleiding tot reumatoloog in het LUMC. De interne vooropleiding volgt zij momenteel in het Bronovo ziekenhuis in Den Haag (opleider Dr. YWJ Sijpkens).

## Publications

**Van Steenbergen HW**, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Review: The preclinical phase of rheumatoid arthritis: what is acknowledged and what needs to be assessed? *Arthritis Rheum* 2013;65:2219-32.

**Van Steenbergen HW**, van Nies JAB, van der Helm-van Mil AHM. Anaemia to predict radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:e16.

**Van Steenbergen HW**, Tsonaka R, Huizinga TWJ, le Cessie S, van der Helm-van Mil AHM. Predicting the severity of joint damage in rheumatoid arthritis; the contribution of genetic factors. *Ann Rheum Dis* 2015;74:876-82.

Van Nies JAB, **van Steenbergen HW**, Krabben A, Stomp W, Huizinga TWJ, Reijniere M, van der Helm-van Mil AHM. Evaluating processes underlying the predictive value of baseline erosions for future radiological damage in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:883-9.

**Van Steenbergen HW**, van Nies JAB, Huizinga TWJ, Reijniere M, van der Helm-van Mil AHM. Subclinical inflammation on MRI of hand and foot of anticitrullinated peptide antibody-negative arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R92.

**Van Steenbergen HW**, van Nies JAB, Huizinga TWJ, Bloem JL, Reijniere M, van der Helm-van Mil AHM. Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1225-32.

**Van Steenbergen HW**, Rantapää-Dahlqvist S, van Nies JAB, Berglin E, Huizinga TWJ, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AHM. Does a genetic variant in FOXO3A predict a milder course of rheumatoid arthritis? - a multi-cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1678-81.

**Van Steenbergen HW**, Luijk R, Shoemaker R, Heijmans BT, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Differential methylation within the major histocompatibility complex region in rheumatoid arthritis: a replication study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2317-8.

De Winter LM, Hansen WLJ , **van Steenbergen HW**, Geusens P, Lenaerts J, Somers K, Stinissen P, van der Helm-van Mil AHM, Somers V. Autoantibodies to two novel peptides in seronegative and early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; 2016 Apr 19. Pii: kew198. [Epub ahead of print]

Juge PA#, **van Steenbergen HW**#, Constantin A, Tobon GJ, Schaeverbeke T, Gazal S, Combe B, Devauchelle-Pensec V, Nigon D, van der Helm-van Mil AHM, Dieude P. SPP1 rs9138 variant contributes to the severity of radiological damage in anti-citrullinated protein autoantibody-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1840-3.

#share first authorship

Stoof SC, **van Steenbergen HW**, Zwagemaker A, Sanders YV, Cannegieter SC, Duvekot JJ, Leebeek FW, Peters M, Kruip MJ, Eikenboom J. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia* 2015;21:505-12.

Stoof SC, **van Steenbergen HW**, Zwagemaker A, Sanders YV, Cannegieter SC, Duvekot JJ, Leebeek FW, Peters M, Kruip MJ, Eikenboom J. Postpartumbloedingen bij vrouwen met vonwillebrandvziekte of hemofiliedraagsters in Nederland. *Nederlands tijdschrift voor Hematologie* 2016;13:49-56.

**Van Steenbergen HW**, Rodríguez-Rodríguez L, Berglin E, Zhernakova A, Knevel R, Ivorra-Cortés J, Huizinga TWJ, Fernández-Gutiérrez B, Gregersen PK, Rantapää-Dahlqvist S, van der Helm-van Mil AHM. A genetic study on C5-TRAF1 and progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:1.

**Van Steenbergen HW**, Raychaudhuri S, Rodríguez-Rodríguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Berglin E, Toes RE, Huizinga TWJ, Fernández-Gutiérrez B, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AHM. Association of Valine and Leucine at HLA-DRB1 Position 11 with radiographic progression in rheumatoid arthritis, independent of the shared epitope alleles but not independent of anti-citrullinated protein antibodies. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:877-86.

**Van Steenbergen HW**, Tsonaka R, Huizinga TWJ, Boonen A, van der Helm-van Mil AHM. Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study. *RMD open* 2015;1:e000041.

**Van Steenbergen HW**, Ajeganova S, Forslind K, Svensson B, van der Helm-van Mil AHM. The effects of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibodies on bone erosions in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:e3.

Shi J, **van Steenbergen HW**, van Nies JAB, Levarht N, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, Toes REM, Trouw LA. The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:339.

Mangnus L, **van Steenbergen HW**, Lindqvist E, Brouwer E, Reijnen M, Huizinga TWJ, Gregersen PK, Rantapää-Dahlqvist S, van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM. Studies on ageing and the severity of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis; *Arthritis Res Ther* 2015;17:222.

Nieuwenhuis WP, **van Steenbergen HW**, Stomp W, Stijnen T, Huizinga TWJ, Bloem JL, van der Heijde D, Reijnen M, van der Helm-van Mil AHM. The course of bone marrow edema in early undifferentiated and rheumatoid arthritis; a longitudinal MRI study on bone level. *Arthritis Rheumatol* 2015; 68:1080-8.

Van Heemst J, Trouw LA, Nogueira L, **van Steenbergen HW**, van der Helm-van Mil AHM, Allaart CF, Serre G, Holmdahl R, Huizinga TWJ, Toes REM, van der Woude D. An investigation of the added value of an ACPA multiplex assay in an early rheumatoid arthritis setting. *Arthritis Res Ther* 2015;17:276.

Ajeganova S, **van Steenbergen HW**, van Nies JAB, Burgers LE, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis* 2016;75:867-73.

**Van Steenbergen HW**, van Nies JAB, Ruysen-Witrand A, Huizinga TWJ, Cantagrel A, Berenbaum F, van der Helm-van Mil AHM. IL2RA is associated with persistence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:244.

Rodriguez-Rodriguez L, Ivorra-Cortes J, David Carmona F, Martín J, Balsa A, **van Steenbergen HW**, van der Helm-van Mil AHM, González-Álvaro I, Fernandez-Gutiérrez B. PTGER4 gene variant rs76523431 is a candidate risk factor for radiological joint damage in rheumatoid arthritis patients: a genetic study of six cohorts. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:306.

Ruysen-Witrand A, **van Steenbergen HW**, van Heemst J, Gourraud P, Nigon D, Lukas C, Miceli-Richard C, Jamard B, Cambon-Thomsen A, Cantagrel A, Dieudé P, van der Helm-van Mil AHM, Constantin A. A new classification of HLA-DRB1 alleles based on acid base properties of the amino acids located at position 13, 70 and 71: impact on ACPA status or structural progression and meta-analysis on 1,235 patients with rheumatoid from two cohorts (ESPOIR and EAC cohort). *RMD Open* 2015; 1:e000099.

Van Heemst J, Hensvold AH, Jiang X, **van Steenbergen HW**, Klareskog L, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, Catrina AI, Toes REM, Lundberg K, van der Woude D. The protective effect of HLA-DRB1\*13 alleles during specific phases in the development of ACPA-positive RA. *Ann Rheum Dis* 2015; 2015 Dec 29. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207802.]

Mangnus L, **van Steenbergen HW**, Reijnen M, van der Helm-van Mil AHM. MR-detected features of inflammation and erosions occur in symptom-free persons from the general population. *Arthritis Rheum*; 2016 May 23. doi: 10.1002/art.39749. [Epub ahead of print]

**Van Steenbergen HW**, van der Helm-van Mil AHM. Clinical expertise and its accuracy in differentiating arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis from other patients presenting with joint symptoms. *Rheumatology (Oxford)* 2015;55:1140-1.

**Van Steenbergen HW**, Mangnus L, Reijnierse M, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Clinical factors, anti-citrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from Clinically Suspect Arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis*; 2015 Nov 27. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208138. [Epub ahead of print]

Newsom EC, de Waal MWM, **van Steenbergen HW**, Gusssekloo J, van der Helm-van Mil AHM. How do general practitioners identify inflammatory arthritis? – A cohort analysis of Dutch general practitioner electronic patient records. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:848-53.

**Van Steenbergen HW**, van der Helm-van Mil AHM. Osteoprotegerin as biomarker for persistence of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:949-50.

Burgers LE, Nieuwenhuis WP, **van Steenbergen HW**, Newsom ECN, Huizinga TWJ, Reijnierse M, le Cessie S, van der Helm-van Mil AHM. MRI-detected inflammation is associated with functional disability in early arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016. Accepted for publication.

Ajeganova S, Humphreys JH, Verheul MK, **van Steenbergen HW**, van Nies JAB, Hafström I, Svensson B, Huizinga TWJ, Trouw LA, Verstappen SMM, van der Helm-van Mil AHM. Anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts. *Ann Rheum Dis*; 2016 Jan 12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208579. [Epub ahead of print]

Ajeganova S, **van Steenbergen HW**, Verheul MK, Forslind K, Hafstrom I, Toes REM, Huizinga TWJ, Svensson B, Trouw LA, van der Helm-van Mil AHM. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis; a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*; 2016 April 26. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208870. [Epub ahead of print]

Ajeganova S, Svensson B, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, **van Steenbergen HW**. Evaluation of the association between anticarbamylated protein antibodies and the longitudinal course of functional ability in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:e14.

**Van Steenbergen HW**, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ, Brouwer L, Codreanu C, Combe B, Fonseca JE, Hetland ML, Humby F, Kvien TK, Niedermann K, Nuño L, Oliver S, Rantapää-Dahlqvist S, Raza K, van Schaardenburg D, Schett G, De Smet L, Szücs G, Vencovský J, Wiland P, de Wit M, Landewé RL, van der Helm-van Mil AHM. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. [Submitted]

Nieuwenhuis WP, Mangnus L, **van Steenbergen HW**, Newsum E, Huizinga TWJ, Reijnen M, van der Helm-van Mil AHM. Age influences the extent of MRI-detected inflammation in hand and foot joints in early arthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016. Accepted for publication.



# Dankwoord

Velen hebben bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift en die wil ik graag hier bedanken.

Ten eerste, Prof. dr. van der Helm-van Mil, beste Annette, wat ben ik blij dat ik als promovendus bij jou in de groep terecht kwam. Ik wil je vooral bedanken voor onze fijne en efficiënte samenwerking en je enthousiasme voor onderzoek dat je op me hebt overgedragen. Prof. dr. Huizinga, beste Tom, bedankt voor je altijd optimistische en kritische blik en de mogelijkheden die er op de afdeling geboden worden.

De studies in dit proefschrift zijn grotendeels uitgevoerd in de CSA en EAC cohorten van het LUMC. Dit zou niet mogelijk zijn zonder de medewerking van patiënten. Daarom dank aan alle patiënten die deelnemen aan onze studies en soms jarenlang voor follow-up komen.

Onderzoek doen, doe je niet alleen en ook niet alleen met collega's van je eigen afdeling. Zowel binnen als buiten het LUMC hebben veel mensen bijgedragen aan de studies in mijn proefschrift. Ik wil de afdeling Radiologie bedanken voor het mede mogelijk maken van de MRI's bij onze CSA en EAC patiënten. Dr. Reijnierse, beste Monique, bedankt voor je kritische radiologische blik op onze MRI-studies. De afdelingen Statistiek en Moleculaire epidemiologie wil ik bedanken voor hun hulp op statistisch en epigenetisch vlak. The studies on disease severity have been performed by combining data of multiple cohorts. I would like to thank the groups from Umeå (Sweden), Madrid (Spain), the ESPOIR cohort (French) and the US cohorts for sharing their data and the collaboration in our studies. In addition, I would like to thank the members of EULAR taskforce for the development of a definition of Clinically Suspect Arthralgia for the good collaboration. It was very nice to be involved in this project as research fellow.

Veel collega's van mijn eigen afdeling wil ik ook bedanken. Om te beginnen mijn mede-promovendi, mede dankzij jullie heb ik drie jaar met zoveel plezier gewerkt. In het bijzonder dank aan mijn eigen 'eilandje' op C1-46. Het is fijn als er altijd iemand is die even met je mee wil denken of kan helpen met praktische (veelal statistische of voor mij vaak computer) zaken. Wouter, bedankt voor de wetenschappelijke discussies van de afgelopen jaren; jouw altijd kritische blik maakt onderzoek doen niet snel saai. Lukas, bedankt voor de leuke projecten die we samen hebben gedaan. Jessica, Elize en Leonie, mijn drie overbuurvrouwen, bedankt voor jullie betrokkenheid en gezelligheid. Sofia, bedankt dat je onze groep een tijd kwam versterken en voor de onderzoeken die we samen in BARFOT en de EAC hebben kunnen doen. Ook al mijn andere mede-promovendi op zowel C1-46 als C1-45 wil ik bedanken. Jessica en Iris, jullie waren mijn collega-kamergenootjes van het eerste uur en bijna tot het einde van mijn promotietijd. Ik wil jullie bedanken voor het altijd gezellig

samen lunchen, de cursussen die we samen hebben gevolgd en de tripjes naar congressen.

Alle artsen en research nurses wil ik bedanken voor hun bijdrage aan het includeren van patiënten in de cohorten en het tot stand komen van alle data. Het datamanagement, Jozé en Cedric, bedankt voor het beheren, controleren en overzichtelijk maken van onze data. Joyce, Hughine en Nancy, bedankt voor al jullie praktische steun en de goede sfeer die jullie creëren op de afdeling.

Tijdens de laatste fase van mijn studie deed ik een keuzecoschap reumatologie in het Haga ziekenhuis. Hier maakte ik kennis met de reumatologie en zag ik hoe divers en leuk de reumatologie kan zijn. Hiervoor wil ik de reumatologen van het HAGA bedanken.

Vooraf wil ik ook niet mijn thuisfront vergeten. Mijn ouders, lieve Jelske en Guus, jullie inhoudelijke bijdrage aan de inhoud van mijn proefschrift was een kritische blik op mijn Nederlandse samenvatting, hiervoor uiteraard bedankt. Maar ook bedankt dat jullie er altijd voor me waren en een fijne plek boden om thuis te komen als Martin aan het varen was. Liza en Thomas, als grote zus en broer hoor je het goede voorbeeld te geven en dat hebben jullie (meestal) gedaan. Liza, als jouw 'onderzoekshulpje' liet jij me ondertussen al weer bijna 9 jaar geleden kennismaken met onderzoek doen. Misschien was dit wel de basis om later zelf onderzoek te gaan doen. Mijn vriendinnen wil ik in het bijzonder bedanken voor het laten inzien dat er meer is dan alleen werk. Lieve Aukje, na vier jaar samen studeren scheidden onze wegen zich noodgedwongen. Jouw doorzettingsvermogen is oneindig en wat vind ik het fijn dat jij mijn paranimf bent. Tot slot, lieve Martin, ook al waren we de afgelopen jaren met regelmaat vele kilometers bij elkaar vandaan, bedankt voor je support, de mooie reizen die we hebben gemaakt en je hulp met de laatste loodjes van mijn proefschrift.



