

Cover Page



Universiteit Leiden

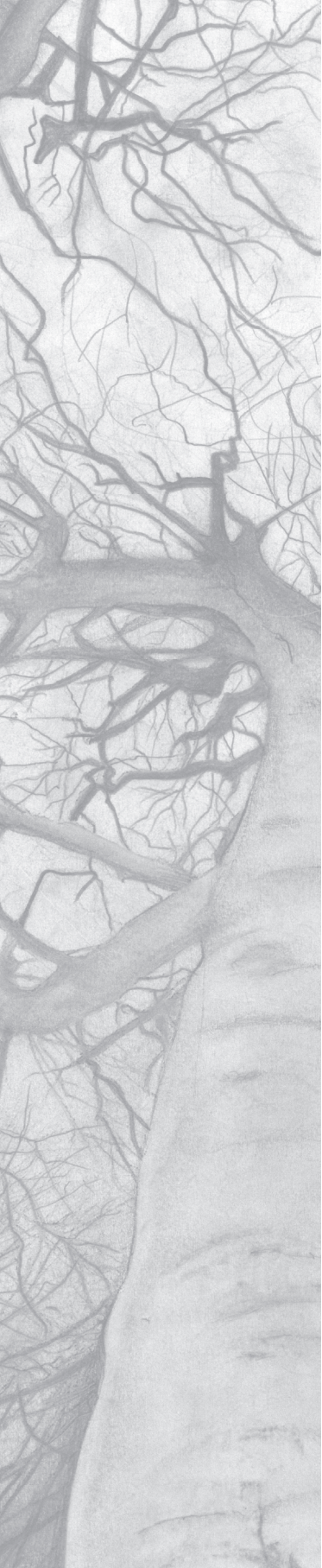


The handle <http://hdl.handle.net/1887/37409> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Engbers, Marissa

Title: Conventional and age-specific risk factors for venous thrombosis in older people : the AT-AGE study

Issue Date: 2016-01-28



CHAPTER 10

**Nederlandse
samenvatting,
list of publications,
curriculum vitae,
dankwoord**

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Stolselvorming is een natuurlijk en onmisbaar mechanisme dat ervoor zorgt dat schade aan een bloedvat hersteld wordt, zodat er geen grote hoeveelheid bloedverlies optreedt. Schade aan het bloedvat leidt tot vrijkomen van weefselfactor in het bloed. Dit induceert de omzetting van factor X in actief factor X (factor Xa), waarna activatie van protrombine naar trombine optreedt. Trombine zorgt voor de omzetting van fibrinogeen tot fibrine. Bloedplaatjes aggregeren bij de plek van de bloedvatschade en vormen samen met fibrine een bloedstolsel. Dit bloedstolsel is het resultaat van een delicate balans tussen pro- en antistollende processen. Als het bloedvat voldoende is gerepareerd wordt de stollende activiteit verminderd door plasmine, waardoor het fibrinestolsel oplost. Echter, indien het stollingsproces overactief is, of indien er geen vermindering van de stollingsactiviteit plaatsvindt, ontstaat overmatige bloedstolling. Deze overmatige stolselvorming kan de aders blokkeren ten koste van de normale bloeddoodstroming. [1] Het blokkeren van aders door een stolsel wordt veneuze trombose genoemd. De twee meest voorkomende vormen van veneuze trombose zijn diep veneuze trombose van het been (DVT) en embolisatie van een of meerdere stolsels naar de longarteriën, ofwel een longembolie (LE).

Veneuze trombose komt jaarlijks bij 1 per 1000 personen per jaar. [2] Bij jongeren en mensen van middelbare leeftijd zijn in de afgelopen decennia veel risicofactoren van veneuze trombose vastgesteld, zoals immobilisatie, orale anticonceptie, operatie, fracturen en gips. Ook genetische factoren, zoals de factor V Leiden mutatie, verhogen het risico op veneuze trombose. [3]

Leeftijd is een belangrijke risicofactor voor veneuze trombose: ten opzichte van 40-50 jarigen hebben 80 jarigen een 10x verhoogd risico op het ontwikkelen van trombose. [4] In de gehele westerse wereld, neemt het aantal ouderen toe. In de aankomende 50 jaar zal de 70+ populatie verviervoudigen. [5] In Nederland is 15% van de bevolking 65 jaar en ouder en dit zal toenemen tot 25% in de aankomende 30 jaar. [6] Deze verandering in leeftijdsverdeling zal leiden tot een toename van zowel de prevalentie als de incidentie van ziekten zoals veneuze trombose, leidend tot een hogere medische en economische last in de toekomst. Door de stijging van de incidentie van trombose met de leeftijd is het van belang om de etiologie van veneuze trombose bij ouderen op te helderen, zodat adequate preventieve maatregelen ingezet kunnen worden.

In de 19^e eeuw zijn drie mechanismen beschreven die tot stolselvorming kunnen leiden en bekend zijn geworden als de trias van Virchow: (1) stase van de bloedstroom, (2) schade aan het bloedvat (b.v. door hypoxie) en (3) veranderingen in de bloedsamenstelling. [7] Risicofactoren van veneuze trombose zijn veelal terug te voeren op 1 of een combinatie van deze drie elementen. Vooralsnog is er onvoldoende kennis over

de risicofactoren van veneuze trombose bij de meest aangedane groep, de ouderen. Dit wordt uiteengezet in hoofdstuk 2.

In **hoofdstuk 2** presenteren we een overzicht van de tot dus ver (tot 2010) verschenen artikelen die risicofactoren van veneuze trombose bij ouderen en jongeren vergelijkt. Veel conventionele risicofactoren voor veneuze trombose, oftewel risicofactoren die geïdentificeerd zijn in jongeren en patiënten van middelbare leeftijd, lijken ook van toepassing in de oudere populatie. De gepubliceerde onderzoeken geven aan dat immobilisatie door ziekenhuisopname, maligniteiten, hartfalen en genetische mutaties (factor V Leiden (FVL, rs6025) and prothrombin 20210A mutatie (PT20210, rs1799963), risicofactoren zijn voor trombose bij de ouderen. Omdat de prevalentie van de “verkregen” risicofactoren bij ouderen hoger is dan bij jongeren werd er een hoger populatie attributief risico (PAR) gevonden bij de ouderen. Echter, een belangrijk nadeel van deze onderzoeken is dat ze vaak uitgevoerd zijn in kleine groepen. Bovendien, waren slechts een aantal onderzoeken gericht op leeftijdsspecifieke risicofactoren, zoals functionele achteruitgang en endotheel disfunctie. We concluderen dat er beperkte kennis was van de risicofactoren voor veneuze trombose bij de ouderen. Met deze reden is het Age and Thrombosis, Acquired and Genetic risk factors in the Elderly studie (AT-AGE-studie) opgezet, een patiënt-controle onderzoek in twee centra (in Leiden, Nederland en Burlington, Vermont, Verenigde Staten). In Leiden werden van juni 2008 tot augustus 2011 en in Vermont werden van december 2008 tot juli 2011, alle opeenvolgende patiënten ouder dan 70 jaar met een DVT in het been of een LE geïdentificeerd. In Nederland werden patiënten die werden aangemeld bij de trombosedienst (Leiden of Haarlem) met een DVT of LE benaderd. In Vermont werden patiënten benaderd in het vasculair laboratorium en de radiologie afdeling van de University of Vermont Health Centre in Burlington. De controlepopulatie bestaat uit deelnemers die willekeurig zijn geselecteerd uit huisartsenpraktijken in Leiden en Vermont. De AT-AGE studie is specifiek ontworpen om inclusie van de oudere populatie te faciliteren. Om het deelnemerspercentage te optimaliseren zijn bijvoorbeeld huisbezoeken afgelegd. Er is een uitgebreid interview afgenomen, waarin werd gevraagd naar conventionele en potentiële leeftijdsspecifieke risicofactoren voor veneuze trombose. Tevens werd gedurende deze huisbezoeken een bloedafname gedaan en zijn er fysieke testen uitgevoerd zoals de handkrachtmeting. Veel analyses in dit proefschrift zijn gebaseerd op dit onderzoek, waarin 401 opeenvolgende patiënten ≥ 70 jaar oud met een eerste trombose en 431 controle deelnemers ≥ 70 jaar oud zonder een trombose in de voorgeschiedenis, geïncludeerd zijn.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de studiepopulatie en het onderzoeksdesign van de AT-AGE studie. Bovendien laten we zien dat kortdurende immobiliteit in de thuissituatie, bijvoorbeeld door een blessure of een infectie een risicofactor is voor veneuze trombose in de ouderen (2 tot 5 x verhoogd risico). Het blijkt dat ziekenhuisopname, net als bij jongeren en bij mensen van middelbare leeftijd, een belangrijke risicofactor is voor

trombose. Tevens hebben we gevonden dat een recent ontslag uit het ziekenhuis een risicofactor is. Het risico op trombose was twee weken na thuiskomst uit het ziekenhuis tot 15 keer verhoogd ten opzichte van de groep zonder een recente ziekenhuisopname. Een operatie en gips verhoogde de kans op veneuze trombose 7 keer, en botbreuken 13 keer in vergelijking met het niet hebben van deze risicofactoren. Omdat de prevalentie van deze immobiliteit in een oudere populatie hoog is, vonden we een hoog populatie attributief risico (PAR) voor zowel ziekenhuisgerelateerde immobiliteit (27%) en voor immobiliteit in de thuissituatie (15%). Preventieve maatregelen, zoals trombose profylaxe met laagmoleculair-gewicht heparine, wordt frequent gegeven aan ouderen tijdens een ziekenhuisopname. [8] Onze resultaten geven aan dat het langer geven van zulke tromboseprofylaxe na ontslag uit het ziekenhuis mogelijk gunstig zou kunnen zijn. Dit wordt bevestigd door de resultaten van de EXCLAIM trial uitgevoerd in individuen van 75 jaar en ouder. [9] In deze studie leidde verlenging van de duur van tromboprofylaxe na ziekenhuisopname tot een vermindering van het optreden van trombose (30 dagen absolute verschil in trombose: -4.2% [95% CI: $-6.5-2.0\%$]). Echter, het zorgde wel voor een verhoging van het aantal bloedingen (in 30 dagen: $0.5-0.8\%$ bloedingsrisico). Wij stellen dat langduriger gebruik van tromboseprofylaxe mogelijk gegrond is bij ouderen die in het bijzonder een verhoogd risico hebben op veneuze trombose, waarbij de behandeling opweegt tegen het risico op bloedingen.

In **hoofdstuk 4** laten we zien dat genetische risicofactoren een rol spelen bij veneuze trombose in ouderen. Factor V Leiden (FVL, rs6025) en de prothrombine 20210A mutatie (PT20210, rs1799963) verhogen het risico op trombose 1.5 tot 2-keer in de oudere populatie. Een positieve familie anamnese is ook geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombose in ouderen boven de 70 jaar (OR 2.3, 95%BI 1.6-3.3). Deze resultaten geven aan dat genetica een rol blijft spelen in de etiologie voor veneuze trombose, ook in ouderen.

In **hoofdstuk 5 en 6** worden leeftijd-specifieke risicofactoren geïdentificeerd die relevant zijn bij de ontwikkeling van trombose. Virchow beschreef al dat veneuze stase een risicofactor voor trombose is. [7] Stase van bloed kan ontstaan door een verminderde functie of beschadiging van de aderen, leidend tot veneuze insufficiëntie. Wij laten zien dat klinische kenmerken van veneuze insufficiëntie het risico op trombose in ouderen boven de 70 jaar verhogen. Spataderen zijn geassocieerd met een 1.6 keer verhoogd risico op veneuze trombose. Een voorgeschiedenis van een ulcus cruris verhoogde het risico 3 keer, evenals het hebben van oedemen in de benen. De combinatie van deze drie klinische factoren liet een 10 keer verhoogd risico op trombose zien vergeleken met het niet hebben van deze factoren. Deze risicoschattingen werden niet verklaard door de aanwezigheid van andere belangrijke risicofactoren van de oudere populatie zoals recente ziekenhuisopname en operatie.

We laten in **hoofdstuk 6** zien dat een verminderde functionele status leidt tot een verhoogd risico op trombose. We hebben gekeken naar: verminderde validiteit bij de algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL), verminderde mobiliteit, een zittende leefstijl en een verminderde handknijpkracht. Al deze vier manifestaties verhoogden afzonderlijk het risico op veneuze trombose 2 tot 4 keer. Hoe meer manifestaties er aanwezig waren hoe hoger het risico op trombose. Concluderend, in de oudere populatie leidt niet alleen kortdurende immobiliteit door bijvoorbeeld ziekenhuisopname of een blessure tot een hoger trombose risico (**hoofdstuk 2**), maar ook een langdurige staat van verminderde mobiliteit en functie verhoogd dit risico.

METHODOLOGISCHE OVERWEGINGEN BIJ DE AT-AGE STUDIE

De deelnemerspercentages in de AT-AGE studie zijn hoog, 69% van de patiënten en 73% van de controles deden mee met het eerste huisbezoek bestaande uit een interview met vragenlijst en een bloedafname (**hoofdstuk 3**). In **hoofdstuk 7** laten we zien dat het doen van huisbezoeken in vergelijking met het uitnodigen van deelnemers naar een onderzoekscentrum, een effectieve manier is om het deelnemerspercentage in ouderen te verhogen. Een huisbezoek heeft het mogelijk gemaakt om een uitgebreid en gestructureerd interview uit te voeren en tegelijkertijd een bloedafname te doen. Het verlaagt de drempel tot deelname aan onderzoek voor minder mobiele patiënten. Echter, door het uitvoeren van huisbezoeken was het niet mogelijk de bloedafname direct in het laboratorium te bewerken. Daarom hebben we bekeken wat de meest optimale werkwijze is voor de bloedafname ten aanzien van de duur en de temperatuur van deze bloedafnameopslag, met als doel de stollingsfactoren te bepalen in een latere fase van het onderzoek (**hoofdstuk 8**). We concluderen dat de bepaling van coagulatiefactoren betrouwbaar is indien het afgenomen bloed opgeslagen wordt op kamertemperatuur tot 2 ½ uur. Dit is geïmplementeerd in de AT-AGE studie.

In de AT-AGE studie zijn individuen met een actieve maligniteit geëxcludeerd van deelname. Met deze exclusie hebben we de interne validiteit behouden, aangezien we hebben geanticipeerd op het feit dat controles met een actieve maligniteit mogelijk minder zouden deelnemen aan het onderzoek dan patiënten die een trombose doormaken en een maligniteit hebben. Bovendien, omdat we in Nederland de patiënten via de trombosediensten hebben gerecruteerd is er kans op selectiebias, aangezien sinds 2007 patiënten met een veneuze trombose en een maligniteit vaak behandeld worden met een laagmoleculair-gewicht heparine injecties in plaats van belandeling met vitamine K antagonist in een trombosedienst. [8] Dit zou kunnen leiden tot lagere steekproef van patiënten met een maligniteit bij recruterende bij de trombosedienst.

In elke case-control studie is er kans op recall bias. Het risico op recall bias is niet gelijk voor alle bestudeerde risico factoren in dit proefschrift. Bij een risicofactor zoals een voorgeschiedenis van oedemen in de benen bij een patiënt met een DVT is het risico op bias hoger dan bij ernstigere ziekten zoals een ulcus cruris. Gedurende de huisbezoeken hebben we gestandaardiseerde interviews gehouden door getraind personeel, in plaats van een vragenlijst per post. Dit maakte het mogelijk om alle vragen duidelijk uit te leggen aan alle deelnemers, en de aanwezigheid van risicofactoren bij patiënten en controles goed te documenteren. Hiermee is gepoogd de kans op recall bias zo laag mogelijk te maken in de AT-AGE studie.

Relatieve risico's die in etiologische onderzoeken worden gevonden in de oudere populatie hebben de neiging lager te zijn dan in de jongere populatie, door een hoger basisrisico op ziekten in de oudere populatie. Om de relatieve invloed van een risicofactor op de incidentie van een veneuze trombose te vergelijken in de jongeren en ouderen hebben we de PAR berekend. Dit maakt het mogelijk om risicofactoren voor veneuze trombose te identificeren die grote consequenties op populatie niveau hebben, ofschoon er een mild relatief risico op trombose is.

CONCLUSIES EN IMPLICATIES

Met een wereldwijde groei van de oudere populatie zal veneuze trombose, in toenemende mate, een hogere medische en economische last in de toekomst worden. Het determineren van risicofactoren voor veneuze trombose specifiek in ouderen geeft mogelijkheden voor preventieve maatregelen in deze leeftijdsgroep. Het uitvoeren van onderzoek in ouderen is uitdagend, echter, met de AT-AGE studie laten we zien dat het uitvoeren van huisbezoeken een effectieve mogelijkheid is om het deelnemerspercentage te verhogen. In dit proefschrift laten we zien dat conventionele risicofactoren voor veneuze trombose, zoals immobilisatie door ziekenhuisopname en ook immobiliteit in de thuissituatie, het risico op veneuze trombose bij individuen van 70 jaar en ouder verhoogt. We hebben leeftijdsspecifieke risicofactoren voor veneuze trombose geïdentificeerd: veneuze insufficiëntie en vermindering in de functionele status leiden tot een hoger risico op veneuze trombose. De prevalentie van deze risicofactoren is hoog waardoor de relatieve bijdrage van deze risicofactoren op de incidentie van veneuze trombose in de ouderen hoog is. Door deze kennis zijn hoog-risicogroepen voor veneuze trombose bij ouderen geïdentificeerd. Preventieve maatregelen voor veneuze trombose bij ouderen die recentelijk ontslagen zijn uit het ziekenhuis verdient extra aandacht. Het langer geven van tromboseprofylaxe, nu vaak in de vorm van laagmoleculair-gewicht heparine, is mogelijk gunstig voor de ouderen die een hoog risico hebben op trombose, hoewel het tegen het risico op bloedingen moet worden afgewogen.

Mogelijk is hier een rol weggelegd voor de directe orale anticoagulantia (de DOACs). Een nadeel hierbij kan zijn dat een antidotum nog niet aanwezig is. Het gebruik van andere medicatie die mogelijk het risico op trombose verlagen zijn aspirine en statines. Aspirine zou een goede optie zijn in de oudere populatie. [10] Het preventieve effect is lager dan bij gebruik van laagmoleculair-gewicht heparine en orale anticoagulantia, maar het bloedingsrisico is laag. Als verder onderzoek laat zien dat statines het risico op trombose daadwerkelijk kan verlagen, zou dit een elegant alternatief zijn. [11,12] Andere preventieve, niet medicamenteuze maatregelen zijn belangrijk om te onderzoeken in de oudere populatie, bijvoorbeeld het gebruik van steunkousen, elektrische kuitspierstimulatie en het stimuleren van systematisch bewegen van de benen. Op dit moment kunnen artsen de patiënten met immobiliteit in het ziekenhuis, of in de thuis-situatie adviseren om een aantal keren per dag te lopen, en om kuitspieroefeningen te verrichten. Ook als de patiënt hele dagen in bed ligt zou het goed zijn om dit uit te voeren, zodat stase van de bloedstroom voorkomen wordt. [13]

Ons onderzoek naar risicofactoren voor veneuze trombose bij ouderen is van belang om nieuwe risicofactoren te detecteren binnen de meest aangedane groep. Deze kennis kan bijdragen aan het determineren van voorspellende factoren van trombose en voor het verder optimaliseren van klinische beslisregels voor DVT en LE. Er bestaat een "eerste lijnsbeslisregel", dit is een klinische beslisregel die gebruikt wordt om DVT uit te sluiten in de huisartspraktijk samen met een point of care D-dimeer test. [14] Recentelijk is gebleken dat deze beslisregel in ouderen niet optimaal werkt. [15] Het determineren van andere voorspellers voor trombose in ouderen is dus nodig. Het zou interessant zijn om de rol van de leeftijds-specifieke risicofactoren in deze beslisregels te onderzoeken.

In de aankomende jaren zal de AT-AGE studie nog aanvullende informatie gaan brengen over risicofactoren in ouderen. Met de verdere identificatie en kwantificatie van het effect van de conventionele en de leeftijdsspecifieke risicofactoren in ouderen en het determineren van hoog-risicogroepen, kan verder onderzoek zich richten op aanpassingen van diagnostische beslisregels voor veneuze trombose en het veilig gebruik van preventieve maatregelen in ouderen.

REFERENCES

1. Furie, B. and Furie, B. C. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359: 938-949.
2. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1580-1590.
3. Rosendaal, F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.
4. Naess, I. A., Christiansen, S. C., Romundstad, P., Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R., and Hammerstrom, J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692-699.
5. Raleigh, V. S. World population and health in transition. *BMJ* 1999; 319: 981-984.
6. www.cbs.nl. CBS. 2009.
7. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: Staatsdruckerei. 1856.
8. Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., Heit, J. A., Samama, C. M., Lassen, M. R., and Colwell, C. W. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
9. Yusen, R. D., Hull, R. D., Schellong, S. M., Tapson, V. F., Monreal, M., Samama, M. M., Chen, M., Deslandes, B., and Turpie, A. G. Impact of age on the efficacy and safety of extended-duration thromboprophylaxis in medical patients. Subgroup analysis from the EXCLAIM randomised trial. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1152-1163.
10. Becattini, C., Agnelli, G., Schenone, A., Eichinger, S., Bucherini, E., Silingardi, M., Bianchi, M., Moia, M., Ageno, W., Vandelli, M. R., Grandone, E., and Prandoni, P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-1967.
11. Glynn, R. J., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto, A. M., Jr., Kastelein, J. J., Koenig, W., Libby, P., Lorenzatti, A. J., MacFadyen, J. G., Nordestgaard, B. G., Shepherd, J., Willerson, J. T., and Ridker, P. M. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 360: 1851-1861.
12. Adams, N. B., Lutsey, P. L., Folsom, A. R., Herrington, D. H., Sibley, C. T., Zakai, N. A., Ades, S., Burke, G. L., and Cushman, M. Statin therapy and levels of hemostatic factors in a healthy population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1078-1084.
13. Kahn, S. R., Lim, W., Dunn, A. S., Cushman, M., Dentali, F., Akl, E. A., Cook, D. J., Balesian, A. A., Klein, R. C., Le, H., Schulman, S., and Murad, M. H. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e195S-e226S.
14. Oudega, R., Moons, K. G., and Hoes, A. W. Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. *Thromb Haemost* 2005; 94: 200-205.
15. Schouten, H. J., Koek, H. L., Oudega, R., van Delden, J. J., Moons, K. G., and Geersing, G. J. Validation of the Oudega diagnostic decision rule for diagnosing deep vein thrombosis in frail older out-of-hospital patients. *Fam Pract* 2015; 32: 120-5

LIST OF PUBLICATIONS

Peer reviewed articles

Te Pas AB, Lopriore E, **Engbers MJ**, Walther FJ. Early respiratory management of respiratory distress syndrome in very preterm infants and bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *PLoS One* 2007; 2:e192.

Engbers M, Vachier I, Sterk P, Bourdin A, Gras D, Godard P, Chanez P. Mild asthma in overweight women: A new phenotype? *Respir Med* 2010; 104:1138-44.

Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2105-12.

Engbers MJ, Cushman M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A. The effect of time between venipuncture, processing and freezing on the measurement of coagulation factor levels. *J Thromb Haemost* 2012; 10:1691-3.

Engbers MJ, Blom JW, Cushman M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population. *J Thromb Haemost* 2014; 12:290-6.

Engbers MJ, Karasu A, Blom JW, Cushman M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. Clinical features of venous insufficiency and the risk of venous thrombosis in older people. *Br J Haematol* 2015; 171:417-23.

Book chapter

Scherptong-Engbers MJ. Ondervoeding. In: Eekhof JAH, Knuistingh Neven A, Bruggink SC, **Scherptong-Engbers MJ**. *Alledaagse klachten en kleine kwalen bij ouderen*. Amsterdam: Springer Media 2015.

Non-peer-reviewed articles

Anne van Houwelingen, **Marissa Scherptong-Engbers**, Wouter de Ruijter. Huisarts-Onderzoeker wordt node gemist. *Medisch Contact* 2013; 1134-1135.

M.J. Scherptong-Engbers, B.D.L. Broekhuizen. Praktische Epidemiologie: Predictieregels. *Huisarts en Wetenschap* 2013; 56:269.

R.A. Middelburg, **M.J. Scherptong-Engbers**. Praktische Epidemiologie: Causaliteit. *Huisarts en Wetenschap* 2013; 56:616.

Nouwt S, **Scherptong-Engbers MJ**. Inzage in het patiëntendossier. *Huisarts en Wetenschap* 2014; 57:254-8.

B.D.L. Broekhuizen, **M.J. Scherptong-Engbers**. Praktische Epidemiologie: Geen bewijs of bewezen niet effectief? *Huisarts en Wetenschap* 2015; In press.

CURRICULUM VITAE

Marissa Josephina Engbers is geboren op 1 mei 1982 te Leiderdorp. In 2000 behaalde zij haar VWO diploma aan het Esdal College te Emmen, waarna zij in 2000 begon met de opleiding Geneeskunde aan de Universiteit Leiden. In 2004 heeft ze gedurende 6 maanden haar wetenschapsstage in de Longgeneeskunde in het SHRU in Montpellier, Frankrijk uitgevoerd, onder begeleiding van Prof. dr. P. Chanez. Gedurende haar co-schappen heeft ze meegewerkt aan onderzoek over bronchopulmonaire dysplasie bij neonaten onder begeleiding van Dr. A.B. Te Pas, LUMC. Na het behalen van haar arts-examen in 2007 heeft zij gewerkt als arts niet-in-opleiding Interne Geneeskunde in het Diaconessenhuis, Leiden. Eind 2007 is zij begonnen met promotieonderzoek op de afdeling Klinische Epidemiologie in het LUMC, waar zij de AT-AGE studie heeft opgezet en uitgevoerd in Nederland en in de Verenigde Staten onder directe begeleiding van Dr. A. Hylckama Vlieg, Prof. dr. M. Cushman en Prof. dr. F.R. Rosendaal. Tevens heeft zij de opleiding tot epidemioloog B gevolgd. Vanaf 2010 is het promotieonderzoek en de opleiding Huisartsgeneeskunde in Leiden gecombineerd via een AIOTHO-traject. Van maart 2012 tot december 2015 is zij redactielid geweest bij Huisarts en Wetenschap, het wetenschappelijk tijdschrift van het Nederlands Huisartsen Genootschap. Sinds september 2015 werkt zij als waarnemend huisarts en als redacteur bij de huisartsgeneeskundige "Kleine Kwalen" boeken. Marissa Scherptong-Engbers is getrouwd met Roderick Scherptong en is moeder van Oliver (2012) en Babette (2014).

DANKWOORD

Dit proefschrift is gebaseerd op het AT-AGE onderzoek (start juni 2008). Velen hebben hier een belangrijke rol in gespeeld.

Alle AT-AGE deelnemers: met enthousiasme ontving u ons in uw huis en gaf u ons een inkijkje in uw leven. Hoe meer life-time, hoe meer life-events. De kunst is hoe je hiermee omgaat. Het waren waardevolle uren aan uw (keuken)tafel.

De deelnemende huisartsen in Nederland en de VS, de trombosediensten in Leiden en Haarlem en de afdelingen radiologie en vasculaire geneeskunde van de University of Vermont Medical Centre. Bedankt voor jullie medewerking aan het AT-AGE onderzoek. Liesbeth, Rebecca, Anne, Moniek, Petra, Leyla en Ingeborg: dank voor jullie inzet bij de vele huisbezoeken, bloed- en dataverwerking ten behoeve van het AT-AGE onderzoek.

Frits, bedankt voor de mogelijkheid om onderzoek te combineren met de opleiding tot huisarts. De klinische epidemiologie is een inspirerende afdeling. Astrid, bedankt voor jouw begeleiding in de afgelopen 8 jaren. Je hebt mij veel geleerd. Jeanet, je was betrokken op intellectueel en persoonlijk vlak, dank je wel. Mary, thanks for your commitment to the AT-AGE study and for the marvelous time in Vermont. Jan Vandenbroucke, dank voor uw inspiratie over causale- én slagroomtaarten. Just Eekhof, mede door jou heb ik een andere manier van wetenschappelijk schrijven kunnen ontdekken bij Huisarts & Wetenschap en bij de "Kleine Kwalen"-boeken.

Alle collega's van de afdeling Epidemiologie & mede-AIOTHO's. Dank voor de prettige en leerzame promotietijd. Alev, dank voor de samenwerking. Bob, zingend ga jij om met epidemiologische- en levensvragen. Wieneke, samen gestart en als roomie veel gedeeld. Mirjam, bedankt voor de vele gesprekken en je aanstekelijke lach over de afdeling. Kirsten, mijn paranimf en 'partner in crime'. Ik waardeer je eerlijkheid en jouw analytisch vermogen. De tijd samen in Vermont en op de afdeling is een basis voor een warme vriendschap gebleken!

Vriendinnen van school, studententijd en daarna. Dank jullie wel voor alle gezelligheid! Speciaal, de '12 apostelen' & kids: jullie voelen als een familie. Marloes, vriendin en paranimf. Ik wil je bedanken voor onze vriendschap, nu al 15 jaar, waarin we de kleine en grote dingen van het leven delen. Attent en positief, en je beheerst de kunst van genieten van het moment als geen ander.

De hele (schoon)familie: bedankt voor jullie betrokkenheid. Met een grote familie zijn er gelukkig vele dagen om feest te vieren! *Barbara en Madelon,* bedankt voor de gezelligheid. *Jossie,* altijd in voor leuke discussies en goede adviezen. *Miekje,* we hebben een intense band, fijn dat we bij elkaar terecht kunnen. *Gerrie,* dank voor je interesse en fijn dat je weer in Nederland woont. *Hanna,* als grote zus blijf je gelukkig altijd mijn hand vasthouden. Zeker ook weer tijdens de afronding van mijn promotie. Dank je wel! *Karin & Harold.* Dank voor jullie vertrouwen. Jullie goede en frequente zorg voor onze kleintjes als Wela en Tawela is goud waard. *Dieta,* wij hebben vanaf het begin een warme band die ik zeer koester. *Mama,* bedankt voor het zijn van zo'n lieve oma, al je hulp en je gezelligheid dicht bij ons in de buurt. *Papa,* jij bent een voorbeeld voor mij in vele opzichten. Het geluk en de ontspanning die van je afstralen als opa is heerlijk om te zien.

Lief gezin, pas met jullie om mij heen kan ik volledig ontspannen.

Oliver & Babette. Jullie zijn een 3^e en 4^e dimensie in mijn leven. Ik kijk uit naar de 5^e dimensie!

Rood, zonder jou wás en ís het niet mogelijk. Wat is het een mooi avontuur met jou samen. Alors on danse!

