



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Venous thrombosis in the elderly: risk factors and consequences

Wang, H.

Citation

Wang, H. (2024, April 4). *Venous thrombosis in the elderly: risk factors and consequences*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3731395>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3731395>

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



CHAPTER 9

Nederlandse samenvatting

Het doel van dit proefschrift was tweeledig. Ten eerste wilden we de associaties onderzoeken tussen verschillende trombose-gerelateerde risicofactoren welke eerder beschreven zijn in jonge en middelbare leeftijdsgroepen en het risico op veneuze trombose (VT) bij ouderen. Ten tweede wilden we inzicht verschaffen in verschillende langetermijngevolgen van VT op oudere leeftijd (d.w.z. de effecten op kwaliteit van leven (HRQoL) en het sterfterisico). In deze discussie vatten we de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samen en interpreteren we deze. Daarnaast bespreken we methodologische overwegingen, evenals de zwakke en sterke punten van de AT-AGE studie. Tot slot bespreken we de klinische implicaties van de resultaten en toekomstperspectieven.

SAMENVATTING VAN DE BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN

Deel I: Het verband tussen bekende risicofactoren bij jonge en middelbare leeftijdsgroepen en het risico op veneuze trombose bij ouderen

In **Hoofdstuk 2**, bestudeerden we de associatie tussen de niveaus van procoagulante factoren (F)VIII, IX, XI en protrombine in het bloed en het risico op een eerste VT bij ouderen, d.w.z. patiënten van 70 jaar en ouder. We hebben aangetoond dat hoge niveaus van stollingsfactoren FVIII, FIX en FXI geassocieerd waren met het een verhoogd risico op VT, zowel gecombineerd als voor diep veneuze trombose van het been (DVT) en longembolie (PE [met of zonder DVT]) apart. Er werd geen verband gevonden tussen hoge protrombinespiegels en het risico op VT bij ouderen. Deze resultaten komen overeen met de conclusies uit de Cardiovascular Health Study (CHS), waarin de auteurs een verband rapporteerden tussen de niveaus van factor VIII en IX en het risico op VT bij mensen van 65 jaar en ouder, maar geen verband tussen hoge protrombineniveaus en het risico op VT. Onze hypothese was dat hoge niveaus van procoagulante factoren het risico op VT bij ouderen zouden verhogen, zoals werd waargenomen bij populaties van jonge en middelbare leeftijd. Dit mede omdat de niveaus van de procoagulante stollingsfactoren stijgen met de leeftijd. Met uitzondering van de associatie tussen protrombineniveaus en veneuze trombose, waren onze resultaten consistent met de bevindingen in jonge en middelbare leeftijdsgroepen. In ons onderzoek, zagen we geen duidelijke dosis-respons relatie tussen het aantal verhoogde stollingsfactoren (FVIII, FIX of FXI) en het risico op VT bij ouderen, d.w.z. wanneer de niveaus van meerdere stollingsfactoren verhoogd waren, leidde dit niet tot een verder verhoogd VT-risico. Hoewel de waargenomen relatief risico's lager waren dan welke eerder gerapporteerd zijn voor populaties van jonge en middelbare leeftijd, is het percentage van alle tromboses in deze leeftijdsgroep te wijten is aan verhoogde concentraties van stollingsfactoren (het zogenaamde 'populatie-attributief risico' PAR), hoog (de PAR was 37,6%, 23,3%, en 12,4% voor respectievelijk FVIII, FIX en FXI). De PAR geeft aan welk. Dit komt door de toenemende prevalentie van verhoogde

niveaus van deze stollingsfactoren met de leeftijd. Dit benadrukt het belang van deze risicofactoren bij ouderen.

In **Hoofdstuk 3** bestudeerden we de associatie tussen een verhoogde stollingsneiging, gemeten met behulp van een trombinegeneratietest en D-dimeerspiegels, en het risico op VT bij ouderen. Parameters van de trombinegeneratietest welke geassocieerd kunnen worden met het risico op VT zijn de tijd tot eerste trombinevorming tijdens de assay (lag-time), de maximale waarde van trombinegeneratie in de tijd gedurende de assay (peak), de tijd tot de maximum waarde van trombinegeneratie (time to peak), de snelheid waarmee de maximale waarde van trombinegeneratie bereikt wordt (velocity index) en het potentieel aan trombine (de oppervlakte onder de trombinegeneratiecurve; de endogenous thrombin potential (ETP)). D-dimeer spiegels en verschillende parameters van de trombinegeneratietest, namelijk de peak, de time-to-peak, de ETP en de velocity index waren geassocieerd met het risico op VT. Ook hier werd gevonden dat een verhoogde stollingsneiging geassocieerd was met het risico op zowel een DVT als een PE. De lag-time was niet geassocieerd met het risico op VT. Eveneens was het risico verhoogd voor zowel uitgelokte VT (waarbij een omgevingsrisicofactor aanwezig was) als idiopatische VT (zonder bekende risicofactor). Mensen met zowel hoge stollingsneiging gemeten met de trombinegeneratietest (peak of ETP) als hoge D-dimeer spiegels, hadden het hoogste risico op VT. Bovendien was voor alle markers van een verhoogde stollingsneiging (peak, ETP en D-dimeer) het risico op VT het hoogst in de aanwezigheid van een protrombotische mutatie (factor V Leiden of protrombine G20210A). In slechts enkele eerdere studies is er gekeken naar het verband tussen D-dimeer spiegels of trombinegeneratieparameters en het risico op VT bij ouderen en de resultaten waren tegenstrijdig. De tegenstrijdige bevindingen wat betreft de trombinegeneratietest kunnen verklaard worden door verschillen in bijvoorbeeld de hoeveelheid toegevoegde weefselfactor en het al dan niet toevoegen van trombomoduline of geactiveerd proteïne C, wat het moeilijk maakt om de resultaten uit individuele onderzoeken te vergelijken.

In **Hoofdstuk 4**, bestudeerden we de associatie tussen cardiovasculaire risicofactoren (d.w.z. body mass index (BMI), roken, alcoholgebruik, hoge bloeddruk en diabetes) en het risico op VT bij ouderen. We vonden geen verband tussen roken, alcoholgebruik of diabetes en het risico op VT. Lengte en gewicht waren positief geassocieerd met het risico op VT en het risico nam nog verder toe bij personen met een genetische aanleg voor VT, d.w.z. in de aanwezigheid van factor V Leiden, protrombine G20210A-mutatie, een positieve familiegeschiedenis van VT of het hebben van bloedgroep A, B, of AB. Hypertensie was geassocieerd met een verlaagd risico op VT bij ouderen, zowel in het algemeen als afzonderlijk voor de systolische en diastolische bloeddruk. Hypertensie was echter niet geassocieerd met een beschermend effect op VT bij mensen met een

genetische predispositie (dat wil zeggen vergeleken met mensen zonder hypertensie en zonder genetische predispositie). Onze resultaten lieten geen duidelijk verband zien tussen BMI en het risico op VT bij oudere personen. Het lichaamsgewicht op zichzelf was echter wel positief geassocieerd met het risico op VT. Mogelijk beïnvloeden verschillen in de verdeling het risico op veneuze trombose in deze leeftijdsgroep, iets dat niet voldoende wordt weergegeven in de BMI.

In **Hoofdstuk 5**, hebben we de associatie onderzocht tussen een zelf-gerapporteerde voorgeschiedenis van VT (>10 jaar voor inclusie in de AT-AGE studie) en de ontwikkeling van VT bij mensen van 70 jaar en ouder. Een voorgeschiedenis van VT was geassocieerd met een verhoogd risico op VT op latere leeftijd na correctie voor andere risicofactoren, zoals leeftijd, geslacht, BMI en familiegeschiedenis van VT. Het doel van deze analyse was om de toegevoegde waarde te beoordelen van het vragen aan ouderen naar hun persoonlijke VT-geschiedenis, om zo degenen met een verhoogd risico op VT te identificeren. Het was niet onze bedoeling om in dit onderzoek causaliteit af te leiden, en we voerden subgroup-analyses uit, louter om de robuustheid van de schattingen te beoordelen en voor beschrijvende doeleinden. Het risico op een DVT of een PE (met of zonder een DVT) was grosso modo in dezelfde mate verhoogd bij deze patiënten evenals het risico op een uitgelokte of een idiopathische VT. In de klinische praktijk zou het vragen naar een VT >10 jaar geleden artsen kunnen helpen bij het identificeren van ouderen met een verhoogd risico op VT en bij het adviseren van oudere patiënten over VT-preventie in risicosituaties, zoals chirurgie.

Deel II: Langetermijngevolgen van een eerste veneuze trombose op oudere leeftijd

In **Hoofdstuk 6**, onderzochten we het effect van een VT op de generieke gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en de ziektespecifieke HRQoL bij oudere patiënten één jaar na de VT. Op basis van de literatuur weten we dat de kwaliteit van leven afneemt als gevolg van VT, vooral in de acute fase. We onderzochten of de generieke HRQoL bij oudere patiënten met VT in het jaar na de VT zich herstelde tot het niveau van vóór de gebeurtenis, door middel van het vergelijken van de HRQoL een jaar na de VT in de patiënten met die van controlepersonen. We hebben de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de generieke SF-36-vragenlijst en de ziektespecifieke kwaliteit van leven met behulp van de VEINES-QOL/Sym- en PEmb-QoL-vragenlijsten. Er werd, onverwacht, een toename waargenomen in de kwaliteit van leven in de periode kort na de VT tot een jaar na het event bij gebruik van zowel de generieke SF-36- als de PEmb-QoL-vragenlijsten. Er werd geen toename van de kwaliteit van leven waargenomen met de VEINES-QOL/Sym-vragenlijst. De kwaliteit van leven van patiënten een jaar na de VT, was lager dan die van de controlegroep, ook na correctie voor comorbiditeiten. Deze

resultaten duiden op een langetermijn impact van een VT-diagnose bij ouderen. Voor de interpretatie van de resultaten van de generieke HRQoL beschouwden we een verschil van vijf punten op elke subschaal als klinisch of sociaal relevant. De gemiddelde scores van PCS (samenvattende score voor fysieke componenten) en MCS (samenvattende score voor mentale componenten) bij patiënten een jaar na de VT waren klinisch verbeterd en 177 (56%) patiënten lieten een klinisch betekenisvolle verbetering van meer dan vijf punten zien voor de twee samenvattende scores. Het kan daarom belangrijk zijn om kort na de VT-diagnose maatregelen te nemen om de fysieke en mentale gezondheid van oudere patiënten te verbeteren. Dit kunnen interventies zijn zoals oefenprogramma's, veranderingen in het voedingspatroon en adviesdiensten om angst en depressie aan te pakken. Vroegtijdige interventie kan complicaties helpen voorkomen (bijv. post-trombotisch syndroom (PTS) en de algehele kwaliteit van leven van patiënten met VT verbeteren). Nauwlettende toezicht en voortdurende ondersteuning van zorgverleners kunnen ook nodig zijn om een succesvolle implementatie te garanderen. Onze bevindingen zijn een oproep tot actie voor artsen om het bewustzijn van de langetermijneffecten van VT bij oudere patiënten te vergroten.

Hoofdstuk 7 beschrijft het sterfterisico op lange termijn (tot 12 jaar) bij mensen van 70 jaar en ouder na een eerste VT en de belangrijkste doodsoorzaken na VT. Deze periode van twaalf jaar is aanzienlijk langer dan die in eerdere onderzoeken. De 2, 5 en 12-jaars cumulatieve incidentie van sterfte was hoger bij patiënten dan bij controles. VT-patiënten hadden een 1,4-voudig (95% BI: 1,1-1,7) verhoogd risico op overlijden vergeleken met de controlegroep en dit risico bleef verhoogd tot 5 jaar na de VT. Het totale sterftecijfer was 90,4 per 1000 persoonsjaren (95%CI: 78,7-103,3) voor patiënten en 62,4 per 1000 persoonsjaren (95%CI: 53,0-72,9) voor controlepersonen. Net als de resultaten uit eerdere onderzoeken waren de belangrijkste doodsoorzaken onder ouderen na een eerste VT harten vaatziekten, maligniteiten en respiratoire aandoeningen. In de toekomst kunnen we met behulp van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) ook het risico op morbiditeit na een eerste VT bij ouderen beoordelen, bijvoorbeeld door het bepalen van de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen (hartinfarct, Transient Ischemic Attack (TIA) en recidiverende VT) en niet-cardiovasculaire aandoeningen gedurende de lange termijn follow-up.

Methodologische overwegingen

Sterke punten van de AT-AGE studie zijn: 1) dit is een van de grootste onderzoeken naar de associaties tussen verschillende risicofactoren en het risico op een eerste VT bij mensen van 70 jaar en ouder; 2) we hebben huisbezoeken afgelegd als een effectieve methode om oudere patiënten te includeren en hebben daarmee een hoge respons bereikt; 3) de grote

hoeveelheid verzamelde gegevens stelde ons in staat de rol van verscheidene factoren op het risico op VT te analyseren.

Zwakke punten van de AT-AGE studie zijn: 1) de beperking van de populatie tot voornamelijk blanke mensen, wat betekent dat de resultaten mogelijk niet generaliseerbaar zijn naar andere etniciteiten; 2) in de meeste onderzoeken die in dit proefschrift worden beschreven, waren de betrouwbaarheidsintervallen voor risicoschattingen in subgroepanalyses breed, dus verschillen tussen die subgroepen moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd; 3) inherent aan een patiënt-controle onderzoek werd bloed afgenomen na de VT. Hierdoor wordt de associatie tussen factoren gemeten in het bloed en het risico op VT mogelijk verklaard door ‘reverse causality’, d.w.z. dat de gevonden factoren eerder gevolg dan oorzaak waren. Echter, bloedmonsters werden meer dan een jaar na de VT afgenomen, daarom is ‘reverse-causality’ in ons onderzoek onwaarschijnlijk; 4) de exclusie van deelnemers vanwege overlijden, weigering tot deelname, mislukte bloedafname, mislukte laboratoriumbepalingen en gebruik van antistolling kunnen hebben geleid tot selectiebias en een kleinere steekproefomvang voor subgroepanalyses. Er werd echter gebruik gemaakt van meervoudige imputatie om de ontbrekende waarden te imputeren (Hoofdstuk 2), en de resultaten na imputatie waren vergelijkbaar met de initiële resultaten; 5) in Hoofdstuk 6 hadden we geen gegevens voor de PEmb-QoL-vragenlijst bij deelnemers uit Vermont, VS, dus de interpretatie van de resultaten is mogelijk alleen geldig voor Nederlandse deelnemers. Bovendien vertegenwoordigen de controles mogelijk niet de algemene Nederlandse bevolking of de algemene Amerikaanse bevolking, omdat deelnemers in de controlegroep mogelijk gezonder waren en een hogere HRQoL hadden dan de algemene bevolking van dezelfde leeftijd. Dit laatste heeft mogelijk geleid tot een overschatting van de HRQoL in de controlegroep en een onderschatting van de verbetering van de HRQoL in patiënten in het jaar na hun VT; 6) aangezien patiënten geïnccludeerd konden worden in ons onderzoek na aanmelding bij de trombosedienst, hadden deze mensen de eerste periode na hun VT reeds overleefd. Hierdoor is het sterfterisico niet representatief voor de hele populatie oudere patiënten na een VT.

Bronnen van bias in de AT-AGE studie

Zowel informatiebias (met name *recall bias*) als selectiebias kunnen onze bevindingen hebben beïnvloed. Bij het opzetten van het onderzoek hebben we geprobeerd deze problemen te voorkomen.

Selectie bias

Selectiebias komt vaak voor in patiënt-controlestudies, waarbij de grootste uitdaging de selectie van de controlegroep is. Oudere controles selecteerden wij uit de dossiers van huisartsen. Het deelnemerspercentage onder de controles was hoog (73%) en de reden om

niet deel te nemen was zelden vanwege ziekte. Om het deelnemerspercentage, welke onder ouderen doorgaans laag is, te verhogen, zijn er huisbezoeken afgelegd. Behalve dat dit heeft geleid tot een hoger deelnemerspercentage, verminderde dit ook de kans op selectiebias, omdat minder mobiele ouderen zo ook aan ons onderzoek konden deelnemen. Omdat patiënten zijn geïnccludeerd na aanmelding bij de trombosediens, missen we patiënten die kort na hun VT zijn overleden of uitsluitend in het ziekenhuis zijn behandeld. Deze laatste groep bestaat voor een belangrijk deel uit kankerpatiënten, omdat deze patiënten vaak alleen met heparine worden behandeld en niet met orale antistolling via de trombosediens. Dit was één van de redenen waarom we mensen met maligniteiten uit ons onderzoek hebben uitgesloten. De inclusieprocedure van de patiënten geeft aan dat we voorzichtig moeten zijn met extrapolatie van onze bevindingen naar alle oudere VT-patiënten. Het risico op overlijden na VT bij ouderen is hierdoor bijvoorbeeld hoogstwaarschijnlijk een onderschatting, omdat we vroege sterfgevallen missen. Bovendien gelden de beschreven doodsoorzaken alleen voor patiënten die lang genoeg in leven bleven om te worden ingeschreven bij een trombosediens.

Een onderzoeksopzet waarbij alleen oudere mensen worden geïnccludeerd, zou mogelijk beïnvloed kunnen worden door een specifieke vorm van selectiebias: index-event bias. Wanneer meer dan één factor geassocieerd is met het risico op een uitkomst, kan het conditioneren op een gevolg van deze risicofactoren tijdens de selectie van de patiënten (in ons specifieke geval kijken naar risicofactoren voor VT die ook verband houden met de kans te overleven tot tenminste de leeftijd van 70 jaar) leiden tot associaties tussen risicofactoren die, in de algemene bevolking, onafhankelijk van elkaar zijn. Vanwege selectie op oudere leeftijd, kunnen waargenomen risicoschattingen het werkelijke effect van een risicofactor onderschatten en zelfs resulteren in een omgekeerd effect, d.w.z. dat risicoverhogende factoren beschermend lijken en vice versa. Figuur 1 beschrijft index-event bias. In de algemene bevolking is hier factor A van invloed op de selectie voor deelname aan het onderzoek (d.w.z. het bereiken van een hoge leeftijd), maar niet geassocieerd met het risico op VT. Wanneer we een groep oudere patiënten selecteren met een eerste VT, ontstaat er een omgekeerde associatie (de associatie was niet aanwezig in de algemene populatie) tussen factor A en de andere risicofactoren (welke geassocieerd met zowel leeftijd als VT). Als gevolg hiervan lijkt risicofactor A negatief geassocieerd te zijn met het risico op VT en het opent het pad (a-b-c). Verschillende publicaties hebben gerapporteerd over de impact van index-event bias in epidemiologische onderzoeken: Yaghootkaar et al. beschrijven dat index-event bias vaak voorkomt in epidemiologisch onderzoek maar dat de mate waarin deze bias deze onderzoeken beïnvloedt, afhangt van een aantal factoren, zoals de prevalentie van de ziekte, de steekproefomvang, en de effectgrootte. Een simulatiestudie toonde aan dat index-event bias een klein effect heeft op de resultaten van observationele onderzoeken wanneer de risicofactoren bescheiden effecten hebben, zoals het geval is

in de meeste onderzoeken. Dit werd bevestigd in een latere studie naar de ziekte van Crohn. Daarnaast hebben Britse onderzoekers onlangs een aantal statistische methoden gepresenteerd die kunnen worden gebruikt voor het detecteren (waaronder het gebruik van negatieve controles en een inspectie van Miami-plots) en aanpassen (waaronder inverse probability weighting, de Slope-Hunter-methode en de Dudbridge et al.-methode) voor vertekening door index-event bias in onderzoeken naar ziekteprogressie.

In onze studie kunnen risicoschattingen als gevolg van de selectie van oudere patiënten met een eerste VT tot op zekere hoogte beïnvloed zijn door index-event bias. In **Hoofdstuk 2** kan de afwezigheid van een verband tussen protrombinespiegels en het risico op VT bij ouderen verklaard worden door index-event bias. Ook voor risicofactoren die geassocieerd zijn met VT-risico bij ouderen, bijvoorbeeld hoge niveaus van factoren VIII, IX en XI, kunnen de risicoschattingen een onderschatting zijn van het werkelijke effect. Voor het verband tussen verhoogde stollingsfactoren en het risico op VT lijkt deze verklaring echter onwaarschijnlijk, aangezien verhoogde stollingsfactoren niet, of op zijn minst zwak, geassocieerd zijn met het risico op overlijden vóór het bereiken van de leeftijd van inclusie. Het probleem van vertekening door index-event bias zou kunnen worden geminimaliseerd door statistische correctie voor zoveel mogelijk andere risicofactoren. In hoofdstuk 4 hebben we echter laten zien dat de resultaten slechts marginaal veranderden nadat correctie voor andere risicofactoren, wat opnieuw aangeeft dat index-event bias geen groot effect op onze resultaten heeft gehad.

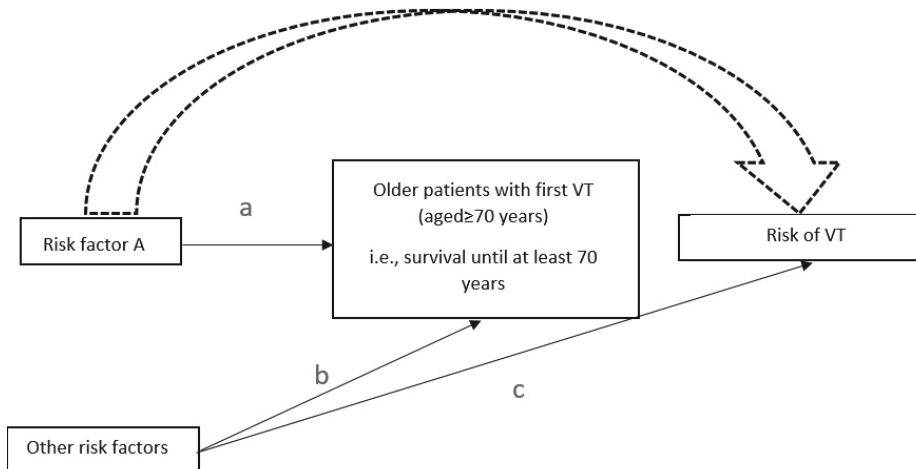


Figure 1. Directed Acyclic Graph (DAG) for index event bias.

Informatiebias

Tijdens het verzamelen van gegevens voor een studie kunnen systematische fouten optreden. Er zijn twee soorten misclassificatie: differentiële en non-differentiële misclassificatie. Non-differentiële misclassificatie is een misclassificatie die geen verband houdt met andere onderzoeksvariabelen. Bij differentiële misclassificatie daarentegen verschilt de misclassificatie afhankelijk van de blootstelling of uitkomst. Er zijn drie specifieke vormen van informatiebias: bias door zelfrapportage, bias door meetfouten en bevestigingsbias. In dit proefschrift hebben we vooral de bias door zelfrapportage besproken.

Zelfrapportage is een typische methode die in epidemiologisch en medisch onderzoek wordt gebruikt om gegevens te verzamelen. Deelnemers geven antwoorden op de vragen van de onderzoeker, zonder hulp van de onderzoeker. Interviews, enquêtes en vragenlijsten zijn vormen van zelfrapportage. Zelfgerapporteerde gegevens worden echter vaak als minder betrouwbaar beschouwd in vergelijking met andere informatiebronnen, zoals medische dossiers of laboratoriummetingen. *Recall bias* en sociale wenselijkheid zijn twee voorbeelden van bias door zelfrapportage die worden onderzocht in het AT-AGE-onderzoek.

Recall bias is een veel voorkomende vorm van informatiebias. *Recall bias* is inherent aan een patiënt-controleonderzoek en doet zich voor wanneer patiënten en controles zich de aan- of afwezigheid van risicofactoren vóór de indexdatum verschillend kunnen herinneren. Hoewel er in de AT-AGE studie mogelijk sprake was van *recall bias* voor sommige, maar zeker niet alle gemeten factoren, werd dit tot een minimum beperkt door het uitvoeren van huisbezoeken (waar bijvoorbeeld medische informatie en medicijnverpakkingen konden worden gecontroleerd) en door het afnemen van gestandaardiseerde interviews door getrainde onderzoeksverpleegkundigen. Door het gebruik van gestandaardiseerde interviews konden we elke vraag in de vragenlijsten verduidelijken, waardoor de kans op *recall bias* werd verkleind. Bovendien bezochten we in ons onderzoek de deelnemers kort na de eerste VT, wat *recall bias* minimaliseert.

Ook de voorgeschiedenis van VT (>10 jaar voor inclusie) beschreven als risicofactor in hoofdstuk 5, werd zelfgerapporteerd in onze studie. Hierbij was onze veronderstelling echter dat dit dusdanig lang geleden was, dat patiënten dit niet direct relateerden aan hun huidige VT wat een verschil in herinnering bij patiënten en controles (*recall bias*) minder waarschijnlijk maakt. Daarnaast vereist een VT een behandeling met antistolling (standaardtherapie >10 jaar geleden was het gebruik van vitamine K-antagonisten (VKA's), acenocoumarol (Sintrom) en phenprocoumon (Marcoumar) voorgeschreven in Nederland, en warfarine in de VS), wat belastend was, waardoor mensen zich dit naar alle waarschijnlijkheid wel kunnen herinneren. Om de *recall bias* in een patiënt-

controleonderzoek te minimaliseren, kan objectieve dataverzameling worden toegepast voor het gebruik van antistolling, uit onder andere medische dossiers, apotheekdossiers en door interviews met zorgverleners. Het is mogelijk dat non-differentiële misclassificatie onze resultaten in zekere mate heeft beïnvloed, vooral in de analyse naar de associatie tussen een voorgeschiedenis van VT (>10 jaar geleden) en het risico op VT op latere leeftijd. Omdat de blootstelling lang geleden plaatsvond, is het herinneren van een dergelijke gebeurtenis moeilijk, ongeacht de huidige ziektestatus. Non-differentiële misclassificatie heeft in deze analyse mogelijk geleid tot een onderschatting van het werkelijke effect.

Toekomstige onderzoekers kunnen de vertekening door *recall bias* wellicht verminderen door herhaalde metingen te doen, dat wil zeggen door verscheidene keren gegevens over risicofactoren te verzamelen tijdens herhaalde interviews, door gebruik te maken van gedetailleerde vragenlijsten (vragenlijsten die vragen stellen over specifiek gedrag) en door gebruik te maken van proxy-respondenten (zoals familieleden of vrienden), die informatie kunnen verstrekken over blootstellingen aan risicofactoren van een deelnemer wanneer de deelnemer dit niet nauwkeurig kan doen), en door het gebruik van informatie uit medische dossiers in plaats van zelfrapportage.

Vragen die worden gesteld in enquêtes, vragenlijsten of interviews, kunnen privé of gevoelig zijn, zoals vragen over de inname van voedsel, drugsgebruik, inkomen of geweld. Gegevens over deze onderwerpen kunnen dan beïnvloed zijn door externe vooroordelen, sociale wenselijkheid of goedkeuring, vooral in situaties waarin anonimiteit en vertrouwelijkheid niet kunnen worden gegarandeerd op het moment van gegevensverzameling. Roken, alcoholgebruik en diabetes waren zelfgerapporteerd in de AT-AGE studie, wat betekent dat de resultaten hiervan beïnvloed kunnen zijn door sociale wenselijkheid. Mogelijk is dit verschillend voor patiënten met een eerste VT, bijvoorbeeld voor rookgedrag en alcoholgebruik en controles. Het valideren van een instrument dat gebruikt wordt voor gegevensverzameling door middel van zelfrapportage, voordat het wordt gebruikt voor gegevensverzameling, is de belangrijkste aanpak om bias door sociale wenselijkheid te voorkomen. Dergelijke validaties kunnen intern of extern zijn. Bij interne validatie worden de resultaten van het zelfrapportage-instrument vergeleken met andere manieren van gegevensverzameling. Voorbeelden van validatietechnieken voor de rapportage van medicijngebruik zijn onder meer bloed- en haaranalyse.

Relatieve risico's versus absolute risico's

In etiologisch onderzoek kunnen we zowel het absolute als het relatieve risico op ziekte berekenen. Absolute risico's en relatieve risico's kwantificeren het verband tussen blootstelling en uitkomst. Voorzichtigheid is echter geboden bij het interpreteren van verschillende effecten op absolute of relatieve schaal. Wanneer de ziekte niet vaak voorkomt,

kan het relatieve effect behoorlijk groot zijn, maar heeft het een minimale impact op het absolute risicoverschil en op de volksgezondheid. Alleen relatieve effecten (d.w.z. odds ratio's) kunnen rechtstreeks worden verkregen uit patiënt-controleonderzoeken. Op basis van het relatieve risico dat is verkregen uit patiënt-controleonderzoeken kan het absolute risico wel worden afgeleid wanneer het absolute risico op de uitkomst in de algemene populatie bekend is. De totale incidentie van eerste VT is 1-2 per 1000 persoonsjaren in de algemene populatie, maar sterk leeftijdsafhankelijk met een frequentie van 8 per 1000 bij mensen van 85 jaar en ouder. Dit betekent dat een laag relatief risico bij ouderen nog steeds kan resulteren in een groot effect op absolute schaal, aangezien de incidentie van VT bij ouderen hoog is.

Bij de meeste patiënt-controle onderzoeken, zoals ook het onze, worden patiënten en controles getrokken uit een dynamische populatie. Daarom is de odds ratio een perfecte schatting van de rate ratio. Hoewel het niet mogelijk is om het absolute risico op VT rechtstreeks in het patiënt-controleonderzoek te berekenen, is het wel mogelijk om het population attributable risico (PAR) te berekenen: $PAR = pd * (OR - 1)/(OR)$, waarbij pd het percentage patiënten blootgesteld aan de betreffende risicofactor is. De PAR geeft het aandeel van de totale incidentie van VT aan dat kan worden toegeschreven aan een bepaalde risicofactor. In **Hoofdstuk 2** en **Hoofdstuk 5** waren de berekende PARs voor verschillende risicofactoren hoog (bijvoorbeeld PAR voor hoog factor VIII: 37,6%, voor hoog FIX: 23,3%, voor XI: 12,4% en voor een voorgeschiedenis van VT: 7,7%), terwijl de odds ratio's lager waren dan die gerapporteerd in populaties van jonge en middelbare leeftijd. Dit laat het belang van deze risicofactoren bij ouderen zien en dit komt vooral door de hoge prevalentie van deze risicofactoren bij ouderen.

Associatie versus causaliteit

In de epidemiologie verwijst causaliteit naar de relatie tussen een risicofactor en een uitkomst. Om causaliteit vast te stellen, houden epidemiologen vaak rekening met verschillende criteria, de Bradford Hill-criteria genoemd. Het vaststellen van is een complex proces dat een zorgvuldige afweging van verschillende aspecten vereist, terwijl het niet altijd haalbaar is om aan alle criteria te voldoen. Een verband tussen een blootstelling en een uitkomst betekent niet noodzakelijkerwijs dat de blootstelling causaal verband houdt met de uitkomst, aangezien er alternatieve verklaringen kunnen zijn, bijvoorbeeld confounding. Bij het afleiden van causaliteit moet men daarom rekening houden met alle versturende factoren.

Hoewel we hebben waargenomen dat niveaus van procoagulante factoren, een verhoogde stollingsneiging, niveaus van D-dimeer, cardiovasculaire risicofactoren en een zelfgerapporteerde voorgeschiedenis van VT geassocieerd waren met het risico op VT bij

ouderen, blijft het moeilijk om conclusies te trekken over de causaliteit van deze verbanden. In ons onderzoek naar het risico op VT geassocieerd met de niveaus van procoagulante factoren bij oudere patiënten was het doel om vast te stellen of deze risicofactoren een causale rol spelen bij de ziekte. Deze bevindingen kunnen mogelijk helpen bij het vinden van aangrijpingspunten bij de ontwikkeling van preventie of specifieke medicatie. In het onderzoek naar de rol van zelfgerapporteerde voorgeschiedenis op afstand bij VT was het doel om te bepalen of de blootstelling gebruikt kon worden om de uitkomst (huidige VT) te voorspellen en dus niet om causaliteit vast te stellen. Aangezien een oorzaak een toestand is zonder welke een gebeurtenis niet zou hebben plaatsgevonden, is het niet relevant of de verre voorgeschiedenis van VT een oorzaak is of niet, aangezien deze niet kan worden verwijderd.

Toekomstperspectieven

Toekomstige studies moeten zich richten op het verband tussen een breder scala aan omgevings- en genetische risicofactoren (bijvoorbeeld lage niveaus van antitrombine, proteïne C en proteïne S, lange afstandsreizen, acute infecties en luchtvervuiling) en het risico op VT bij ouderen. Daarnaast is er nog weinig informatie over het effect van gen-omgevingsinteracties op het risico op VT bij ouderen. De afgelopen jaren zijn genomewijde associatiestudies (GWAS) gebruikt om genetische risicofactoren te identificeren, voornamelijk in jonge mensen en mensen van middelbare leeftijd. Hoewel er al verschillende genetische risicofactoren voor VT bij ouderen zijn ontdekt, zou het gebruik van GWAS in ouderen mogelijk meer en leeftijdsspecifieke genetische determinanten kunnen identificeren.

Bij ouderen wordt VT vaak uitgelokt (45%), waarbij er in 26% van de gevallen sprake is van een onderliggende maligniteit. Zoals eerder vermeld, kan vertekening door index-event bias worden geminimaliseerd door voor zoveel mogelijk andere risicofactoren te corrigeren. Het hoge percentage uitgelokte events suggereert echter dat het voorkomen van index-event bias door correctie voor alle andere risicofactoren zeer moeilijk is. Desalniettemin kan het voor toekomstige studies interessant zijn om de associaties tussen risicofactoren en VT voor een groot scala aan mogelijke confounders te corrigeren om causaliteit af te leiden en ook om te beoordelen in welke mate risicoschattingen worden beïnvloed door vertekening door index-event bias.

Voor de AT-AGE-studie recruteerden we VT-patiënten uit trombosediensten omdat vitamine K-antagonisten (VKA) destijds de standaardbehandeling was voor VT, hetgeen loopt via de trombosedienst. Momenteel zijn directe orale anticoagulantia (DOAC's) de voorkeursbehandeling na VT, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Dit impliceert dat recrutering van (oudere) patiënten op een vergelijkbare manier als hier

beschreven niet langer mogelijk is. Nieuwe wervingsstrategieën moeten daarom worden onderzocht. VT-patiënten kunnen worden geïdentificeerd uit ziekenhuisdossiers op basis van ICD-10-coderingen, maar omdat er veel ziekenhuizen zijn die diagnoses stellen, is dit arbeidsintensiever dan inclusie via trombosediensten. De haalbaarheid van een dergelijke aanpak werd aangetoond in een recent onderzoek waarbij patiënten werden geïdentificeerd uit ziekenhuisdossiers. Andere strategieën die kunnen worden onderzocht zijn onder meer het gebruik van grote bevolkingsregisters of databases van huisartsen. Wij hebben deelnemers met actieve maligniteiten uitgesloten van deelname aan de AT-AGE studie, omdat deze slechts zelden werden geregistreerd bij de trombosedienst voor VKA-behandeling. Andere inclusiestrategieën hebben mogelijk het voordeel meer patiënten te identificeren, inclusief kankerpatiënten en patiënten met een kortee levensverwachting na de VT.

De afgelopen jaren zijn diverse VT-voorspelmodellen ontwikkeld, voornamelijk in jonge en middelbare leeftijdsgroepen. Ouderen hebben weinig aandacht gekregen. In eerder onderzoek hebben wij reeds verschillende factoren gevonden die het risico op VT bij ouderen verhogen. In dit proefschrift hebben we aanvullende risicofactoren geïdentificeerd in dezelfde populatie. Met deze resultaten, alsmede informatie uit de literatuur, kan mogelijk een voorspelmodel voor VT in ouderen worden gemaakt. Het is mogelijk om alle tot nu toe en in dit proefschrift ontdekte risicofactoren te integreren in een voorspelmodel dat artsen en anderen in de gezondheidszorg kan helpen ouderen te identificeren die een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van VT. Dit kan leiden tot vroegtijdige interventie en preventie van mogelijk levensbedreigende complicaties. Tegelijkertijd is het mogelijk dat grotere onderzoeken bij ouderen met VT andere, nieuwe risicofactoren identificeren, die waardevol kunnen blijken te zijn in een voorspelmodel.

Conclusies In dit proefschrift hebben we risicofactoren voor een eerste VT bij ouderen bestudeerd. Daarnaast bestudeerden we de langetermijngevolgen van VT bij ouderen, d.w.z. kwaliteit van leven na een eerste VT bij personen van 70 jaar en ouder, en het risico op sterfte bij ouderen na een eerste VT. In de nabije toekomst zal de AT-AGE studie meer informatie opleveren over risicofactoren, aangezien er een grote hoeveelheid gegevens beschikbaar is voor analyse. Door gebruik te maken van GWAS voor VT bij ouderen kunnen tevens meer genetische risicofactoren worden geïdentificeerd.