

Samenvatting

De aanleiding voor dit proefschrift

Naar schatting bezoekt drie procent van de volwassenen jaarlijks de huisarts met klachten van een acute lage luchtweginfectie. Ongecompliceerde lage luchtweginfecties hebben over het algemeen een gunstig beloop, zeker bij afwezigheid van zogenoemde 'risicofactoren' voor een ernstig beloop. Complicaties, zoals ziekenhuisopname of zelfs overlijden, komen echter wel degelijk voor, met name bij patiënten met ernstigere lage luchtweginfecties zoals een longontsteking. Een voorspelmodel dat patiënten kan herkennen die, in het geval van een lage luchtweginfectie, een verhoogd risico hebben op zulke complicaties kan huisartsen ondersteunen bij hun klinische besluitvorming. Een dergelijk model is momenteel echter niet beschikbaar.

Complicaties ten gevolge van acute lage luchtweginfecties reiken verder dan enkel ziekenhuisopname of overlijden. Er is toenemend wetenschappelijk bewijs dat lage luchtweginfecties acute hart- en vaatziekten zoals een hartaanval, beroerte, trombose en boezemfibrilleren kunnen uitlokken. Hoewel uit eerder onderzoek blijkt dat het risico op dergelijke acute hart- en vaatziekten tijdens of kort na een lage luchtweginfectie tot vijfmaal hoger is, zijn er tot op heden geen absolute kansen op deze complicaties beschreven. Daarmee blijft de exacte omvang van het aantal acute hart- en vaatziekten gerelateerd aan lage luchtweginfecties in de populatie, en daarmee de extra ziektelast, onbekend.

De focus van dit proefschrift ligt op het verbeteren van de inschatting van het ziektebeloop – ofwel de prognose – van volwassenen die hun huisarts bezoeken met klachten van een acute lage luchtweginfectie. We richtten ons hierbij op een breed scala aan relevante uitkomsten, variërend van complicaties zoals ziekenhuisopname en overlijden tot acute hart- en vaatziekten. In de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift werd gebruik gemaakt van onderzoeksgegevens verzameld uit elektronisch patiëntendossiers én moderne onderzoeksmethoden op het gebied van zowel prognostisch als etiologisch (oorzaak-gevolg) onderzoek. Daarnaast werd met behulp van technieken op het gebied van 'natuurlijke

taalverwerking', onderzocht of ongestructureerde informatie zoals door de huisarts in het elektronische patiëntendossiers genoteerd, bijdraagt aan het beter voorspellen van de prognose van patiënten met een lage luchtweginfectie.

Bevindingen op basis van dit proefschrift

In **Hoofdstuk 2** worden de bevindingen van een systematisch literatuuronderzoek naar bestaande prognostische factoren en voorspelmodellen voor ziekenhuisopname en overlijden binnen 90 dagen na diagnose van een lage luchtweginfectie bij volwassenen in de huisartspraktijk beschreven. De volgende prognostische factoren bleken relevant: hogere leeftijd, geslacht, roken, een voorgeschiedenis met suikerziekte, beroerte, kanker of hartfalen, recente ziekenhuisopname, griepvaccinatiestatus, gebruik van systemische glucocorticosteroïden, recent antibioticagebruik, een ademhalingsfrequentie van ≥ 25 per minuut en een klinische diagnose van een longontsteking. Deze factoren kunnen overwogen worden bij het ontwikkelen van een nieuw voorspelmodel of het verbeteren van een bestaand voorspelmodel. Bestaande voorspelmodellen zijn in hun huidige vorm niet geschikt voor gebruik in de dagelijkse huisartspraktijk vanwege de beperkte onderzoekskwaliteit en onvolledige beoordeling van modelprestatie.

Hoofdstuk 3 beschrijft de rationale voor en onderzoeksopzet van de ontwikkeling en externe validatie van twee voorspelmodellen op basis van gegevens verzameld uit het elektronisch patiëntendossier. Deze modellen richten zich op het voorspellen het individuele risico op (1) ziekenhuisopname of overlijden, ongeacht oorzaak, binnen 30 dagen en (2) acute hart- en vaatziekten binnen 90 dagen na diagnose van een lage luchtweginfectie in de huisartspraktijk. Voor het eerste model is deze vooraf uitgewerkte onderzoeksopzet ook gevolgd. De bevindingen hiervan worden beschreven in Hoofdstuk 5. Het lage percentage patiënten met een acute hart- en vaatziekte binnen 90 dagen na een lage luchtweginfectie belemmerde echter de ontwikkeling van een klinisch relevant voorspelmodel. In plaats van het ontwikkelen van een voorspelmodel, werd een etiologisch onderzoek uitgevoerd waarin het extra aantal acute hart- en vaatziekten ten gevolge van lage luchtweginfecties binnen

onze onderzoekspopulatie werd geschat. De resultaten hiervan worden beschreven in Hoofdstuk 8.

In **Hoofdstuk 4** wordt de volledigheid van rapportage van klachten, bevindingen van het lichamelijk onderzoek en metingen zoals genoteerd door huisartsen in het elektronisch patiëntendossier van volwassenen met een lage luchtweginfectie onderzocht, om zo inzicht te krijgen in de bruikbaarheid van deze gegevens bij het ontwikkelen van een voorspelmodel. In een aanzienlijk deel van de patiënten bleken deze potentieel relevante voorspellers niet gerapporteerd te worden. Daarnaast is de rapportage van deze gegevens waarschijnlijk selectief: abnormale waarden worden relatief vaak gerapporteerd. Dit onderschrijft de uitdagingen die gepaard gaan met het gebruik van gegevens over klachten, lichamelijk onderzoek en metingen zoals genoteerd door huisartsen in het elektronisch patiëntendossier bij het ontwikkelen van een voorspelmodel. Het is raadzaam om, voorafgaand aan het gebruik van dergelijke gegevens, de rapportage ervan goed te onderzoeken en technieken om met ontbrekende gegevens om te gaan hierop af te stemmen.

Hoofdstuk 5 beschrijft de stapsgewijze ontwikkeling en externe validatie van een voorspelmodel om het individuele risico op ziekenhuisopname of overlijden, ongeacht de onderliggende oorzaak, binnen 30 dagen na diagnose van een lage luchtweginfectie bij volwassenen ≥ 40 jaar in de huisartspraktijk te voorspellen. Voorspellers in dit model zijn gebaseerd op gecodeerde gegevens uit het elektronisch patiëntendossier en bestaan uit demografische gegevens (leeftijd en geslacht), cardiometabole ziekten (voorgeschiedenis van suikerziekte, hartfalen, hartaanval, beroerte, TIA, longembolie, trombosebeen, boezemfibrilleren of perifeer vaatlijden), overige medische voorgeschiedenis (eerdere longontsteking, kanker die niet is ontstaan in de huid, chronische obstructieve longziekte, astma, dementie, recente ziekenhuisopname en griepvaccinatiestatus), medicatiegebruik (recent antibioticagebruik, afweeronderdrukkende medicatie, inhalatiemedicatie en antidepressiva) en een klinische diagnose van een longontsteking (versus bronchitis) door de huisarts. Het voorspelmodel werd ontwikkeld bij patiënten die zich met een lage luchtweginfectie presenteerden bij de huisarts uit de regio Utrecht vóór de COVID-19

pandemie (2016 – 2019, uitkomstpercentage: 7,8%) en werd vervolgens extern gevalideerd onder vergelijkbare patiënten uit de regio Amsterdam ná de COVID-19 pandemie (2022 – 2023, uitkomstpercentage: 11,4%). Deze externe validatie resulteerde in een onderscheidend vermogen, ofwel c-statistiek, van 0,71 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,69 – 0,73) met overwegend goed gekalibreerde en dus nauwkeurige voorspellingen ('*intercept*' 0,28 (95% CI 0,20 – 0,36) en '*slope*' 0,95 (95% BI 0,85 – 1,05)). De door het model voorspelde kansen liggen tussen 1,5% en 51,3% (mediaan 6,9%). De toegevoegde voorspellende waarde van cardiometabole ziekte naast leeftijd en geslacht bleek laag (Δ c-statistiek +0,02). Het ontwikkelde voorspelmodel, gebaseerd op gecodeerde gegevens uit het elektronisch patiëntendossier, lijkt veelbelovend ter ondersteuning van huisartsen bij het inschatten van de prognose van patiënten met een lage luchtweginfectie. Voordat het model gebruikt kan worden in de dagelijkse huisartspraktijk zal verder onderzoek moeten uitwijzen of – en hoe – het model uitkomsten van patiënten ook daadwerkelijk verbetert.

In **Hoofdstuk 6** wordt beschreven hoe twee Nederlandse taalmodellen (MedRoBERTa.nl en RobBERT) zijn aangepast en vervolgens getest om informatie over klachten en bevindingen van het lichamelijk onderzoek – geïdentificeerd als potentieel belangrijke voorspellers in Hoofdstuk 2 – met behulp van natuurlijke taalverwerking automatisch uit het elektronisch patiëntendossier van patiënten met een lage luchtweginfectie in de huisartspraktijk te verkrijgen. De modellen presteerden goed wanneer ze gebruikt werden voor directe classificatie – waarbij klachten en bevindingen werden aangemerkt als aanwezig, afwezig of niet gerapporteerd – met een respectievelijke gemiddelde F1-score van 0,74 (reikwijdte 0,56 – 0,87) en 0,69 (reikwijdte 0,46 – 0,86). Als trainingsmateriaal werden 1600 handmatig gescoorde consulten gebruikt. Modelprestatie bleek te variëren tussen de verschillende klachten en bevindingen en was afhankelijk van de mate waarin deze gerapporteerd werden en de verdeling over de verschillende classificatiegroepen. Desondanks laten deze resultaten zien dat taalmodellen bruikbaar zijn om automatisch informatie over klachten en bevindingen van het lichamelijk onderzoek uit Nederlandse elektronische patiëntdossiers te verkrijgen.

In **Hoofdstuk 7** wordt onderzocht in hoeverre door de huisarts genoteerde klachten en bevindingen van het lichamelijk onderzoek toegevoegde voorspellende waarde hebben bovenop gecodeerde gegevens uit het elektronisch patiëntendossier door deze toe te voegen aan het voorspelmodel zoals beschreven in Hoofdstuk 5. De door de huisarts genoteerde klachten en bevindingen werden met behulp van natuurlijke taalverwerking door één van de taalmodellen uit Hoofdstuk 6 (MedRoBERTa.nl) automatisch uit het elektronisch patiëntendossier verkregen. Hoewel deze klachten en bevindingen, wanneer toegevoegd aan een basismodel met enkel leeftijd en geslacht, voorspellende waarde lieten zien, bleken deze, wanneer toegevoegd aan het model met gecodeerde gegevens uit het elektronisch patiëntendossier, niet te leiden tot betere voorspellingen van ziekenhuisopname of overlijden binnen 30 dagen na diagnose van een lage luchtweginfectie in de huisartspraktijk (Δ -statistiek +0,02 met vergelijkbaar nauwkeurige voorspellingen). De winst in termen van terecht en onterecht geïdentificeerde hoog-risicopatiënten door het toevoegen van klachten en bevindingen bleek daarnaast, op basis van analyse van de besliscurve, beperkt ten opzichte van het model met enkel gecodeerde gegevens. Deze resultaten suggereren dat het meewegen van door de huisarts genoteerde klachten en bevindingen van het lichamelijk onderzoek, die door middel van natuurlijke taalverwerking automatisch werden verkregen uit het elektronisch patiëntendossier, niet leidt tot betere voorspellingen bij patiënten met een lage luchtweginfectie, onder de voorwaarde dat huisartsen alle relevante gecodeerde gegevens uit het elektronisch patiëntendossier goed in weten te zetten.

Hoofdstuk 8 richt zich op het verhoogde risico op acute hart- en vaatziekten tijdens en kort na diagnose van een lage luchtweginfectie. Met een zogenoemde '*self-controlled case-series*' analyse onder volwassenen in de huisartspraktijk werd het extra aantal acute hart- en vaatziekten gerelateerd aan lage luchtweginfecties geschat, om zo de hieruit voortvloeiende extra ziektelast in de populatie in kaart te brengen. Een breed scala aan acute hart- en vaatziekten werd meegenomen in de analyses: ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen (hartaanval, beroerte en TIA), veneuze trombose (longembolie en trombosebeen) en nieuw ontstaan boezemfibrilleren. Het risico op deze

acute hart- en vaatziekten bleek met name verhoogd gedurende de eerste week na diagnose van een lage luchtweginfectie. Het aantal nieuwe acute hart- en vaatziekten binnen 90 dagen per 1000 volwassenen met een lage luchtweginfectie bleek 1.3 (95% BI 1.0 – 1.8) voor ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen, 6.8 (95% BI 4.4 – 10.4) voor veneuze trombose en 2.9 (95% BI 2.3 – 3.7) voor nieuw ontstaan boezemfibrilleren. Dit resulteert in, naar schatting, vijf tot negen extra acute hart- en vaatziekten per 1000 patiënten met een lage luchtweginfectie die toe te schrijven zijn aan de lage luchtweginfectie. Het risico op ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen en nieuw ontstaan boezemfibrilleren steeg met de leeftijd en was met name hoog bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, suikerziekte of een hoge bloeddruk. Het risico op veneuze trombose was daarentegen groter onder jongere patiënten. Omdat lage luchtweginfecties, zeker in de winterperiode, vaak voorkomen, onderschrijven onze resultaten het belang van het ontwikkelen van gerichte preventieve (be)handelingen en publiekelijke voorlichtingscampagnes om vaccinatiegraad van vaccinaties tegen belangrijke verwekkers van luchtweginfecties te bevorderen. Daarnaast geven onze bevindingen aanleiding tot extra bewustzijn onder huisartsen van het verhoogde risico op acute hart- en vaatziekten tijdens en kort na een lage luchtweginfectie.

Discussie en implicaties van dit proefschrift

In de algemene discussie (**Hoofdstuk 9**) schets ik de implicaties van dit proefschrift voor de zorg in de huisartspraktijk. Zo bespreek ik hoe het voorspelmodel uit Hoofdstuk 5, gebaseerd op gecodeerde gegevens uit het elektronisch patiëntendossier, gebruikt kan worden om patiënten met een lage luchtweginfectie en een verhoogd risico op ziekenhuisopname of overlijden te herkennen en vervolgens nauwkeuriger te monitoren. Daarnaast bespreek ik veelvoorkomende uitdagingen en valkuilen bij het implementeren van voorspelmodellen in de dagelijkse praktijk aan de hand van voorbeelden uit de literatuur, en concludeer hierbij dat goed ontwikkelde voorspelmodellen geen garantie bieden voor succesvolle implementatie. Om de kans hierop te vergroten is het daarom belangrijk om, naast te evalueren of – en hoe

– gebruik van het door ons ontwikkelde voorspelmodel leidt tot verbetering van patiëntuitkomsten, samen met huisartsen en patiënten na te denken over relevante risicocategorieën en bijbehorende (behandel)adviezen. Vervolgens richt ik me op het verhoogde risico op verschillende acute hart- en vaatziekten tijdens en kort na een lage luchtweginfectie en vergelijk deze met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Hieruit concludeer ik dat de risico's zoals beschreven in Hoofdstuk 8 op zijn minst aanleiding geven tot extra bewustzijn onder huisartsen en andere zorgverleners van het – momenteel nog onderbelichte – verhoogde risico op acute hart- en vaatziekten tijdens en kort na een lage luchtweginfectie. Daarbij bespreek ik mogelijke strategieën gericht op het tijdig herkennen of voorkómen van acute hart- en vaatziekten bij patiënten met een lage luchtweginfectie, waaronder intensieve monitoring en kortdurende preventieve behandeling met bijvoorbeeld bloedverdunners. Wederom benadruk ik hierbij dat het belangrijk is om tijdens het uitwerken van deze strategieën actief met huisartsen en patiënten samen te werken. Dit vergroot de kansen op haalbare en praktisch goed toepasbare behandelstrategieën die aansluiten bij het perspectief en de behoeften van zowel huisarts als patiënt, te meer omdat de voor- en nadelen van nieuwe behandelingen zoals bloedverdunding goed afgewogen moeten worden. Tenslotte bespreek ik, aan de hand van een te ontwikkelen gerichte screeningsmethode om nieuw ontstaan boezemfibrilleren na een lage luchtweginfectie te herkennen, de klinische vraagstukken en mogelijke persoonlijke en maatschappelijke nadelige effecten van zulke strategieën. Deze dienen, samen met de mogelijke winst die deze strategieën kunnen opleveren, zorgvuldig afgewogen te worden. Ik benadruk hierbij, zeker in het geval van screening op nieuw ontstaan boezemfibrilleren, dat deze strategieën zich moeten richten op patiënten met een lage luchtweginfectie die het hoogste risico op klinisch relevant boezemfibrilleren hebben om zo de kansen op ongewenste overdiagnose en overbehandeling te minimaliseren, zeker in de context van het fenomeen 'diagnose-expansie' zoals beschreven in een rapport van de Raad voor Volksgezondheid en Samenleving in 2025. Samengevat dienen voor- en nadelen van nieuwe behandelstrategieën, gericht op het tijdig herkennen of voorkómen van acute hart- en

vaatziekten tijdens of kort na een lage luchtweginfectie, zorgvuldig afgewogen te worden om ons, als medici en onderzoekers, zo aan het principe 'ten eerste, niet schaden' te houden, zowel vanuit individueel patiëntperspectief als voor de maatschappij als geheel.