

Sneller verwijzen bij darmkanker

Nicole van Erp, Charles Helsper, Saskia Olyhoek, Ramon Janssen, Amber Winsveen, Petra Peeters, et al.

Bij 10 tot 25% van de patiënten met darmkanker duurt het lang voordat de huisarts tot verwijzing overgaat. Dat moet beter, want de ziektelast neemt af wanneer kanker tijdig wordt herkend. Lange duur tot verwijzing kan teruggedrongen worden wanneer huisartsen valkuilen weten te vermijden en nieuwe diagnostische strategieën gaan toepassen.

De prognose van (darm)kanker is sterk afhankelijk van het stadium ten tijde van de diagnosestelling.^{1,2} Voor patiënten is het ook belastend om lange tijd in onzekerheid te verkeren. Om de ziektelast te verminderen moet het diagnostische proces vlot verlopen, met een tijdige verwijzing en snelle diagnosestelling.^{3,4} Er is al veel moeite gestoken in de vroege opsporing van darmkanker, onder andere door de implementatie van het bevolkingsonderzoek.⁵ Omdat de meeste patiënten nog altijd eerst met hun klachten naar hun huisarts gaan, speelt deze een belangrijke rol bij de vroege herkenning en adequate verwijzing. In Nederland gebeurt de verwijzing meestal snel (mediane duur tot verwijzing: acht dagen), maar voor 10 tot 25% van de patiënten kan deze duur tot maanden en zelfs jaren oplopen.⁶ Om een lange duur tot verwijzing terug te kunnen dringen is inzicht nodig in de onderliggende oorzaken. Daarom onderzochten wij bij darmkankerpatiënten welke patiënt- en presentatiekenmerken en mechanismen bijdragen aan een lange duur tot verwijzing.

METHODE

Onderzoeksopzet

We voerden een retrospectief cohortonderzoek uit met routinezorggegevens van het Julius Huisartsennetwerk (JHN), die we koppelden aan gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). De koppelingsprocedure hebben we elders beschreven.⁶ Het JHN beschikt over een gegevensbestand met gepseudonimiseerde routinezorggegevens van meer dan 300.000 patiënten, die staan ingeschreven bij meer dan 200 huisartsen in de regio Utrecht.⁷ In het gegevensbestand is het geanonimiseerde huisartsdossier opgenomen, inclusief de vrije tekstregels van de consultregistraties, de episodelijst, bepalingen en

voorgeschreven medicatie. De NKR bevat gedetailleerde diagnostische en therapeutische informatie van meer dan 95% van de Nederlandse kankerpatiënten.

Patiëntselectie en gegevensverzameling

Uit de JHN en de NKR selecteerden we alle patiënten van 20 tot en met 90 jaar oud die tussen 2007 en 2011 een diagnosecode voor darmkanker hadden gekregen (ICPC D75 en ICD10 C18-C20). We includeerden alleen patiënten die met kankergerelateerde klachten bij de huisarts kwamen en een verwijzing kregen.

Onze definitie van het huisartsinterval, de tijd tussen de eerste presentatie met de klachten en de verwijzing, komt overeen met die van het Aarhus-statement, dat ontwikkeld is om diagnostische paden op gestandaardiseerde wijze in kaart te brengen.⁸ Het 'eerste consult met kankergerelateerde klachten' definieerden we als het eerste contact (fysiek of telefonisch) met de huisarts dat ging over klachten die hoogstwaarschijnlijk gerelateerd waren aan de darmkanker. Als alarmsymptomen voor darmkanker hanteerden we rectaal bloedverlies, onbedoeld gewichtsverlies, anemie en een palpabele tumor (rectaal of abdominaal). Het moment van verwijzing definieerden we als de datum waarop de huisarts de verantwoordelijkheid voor de patiënt aan de tweede lijn overdroeg. Bij onderlinge verwijzingen via meerdere specialisten hielden we de eerste verwijzing voor verdere analyse van darmkankergerelateerde klachten aan.

We namen het huisartsdossier uit het gekoppelde gegevensbestand grondig door en keken daarbij naar de periode van vijf jaar vóór tot één jaar na de datum van de histologische diagnose. Uit het dossier haalden we de volgende gegevens: patiëntkenmerken, de datum van het eerste consult en de verwijzing, klachten en symptomen, en het beloop. Bij twijfel over de datum van het eerste consult of de verwijzing overlegde de onderzoeker met een tweede onderzoeker of het complete onderzoeksteam.

Dit is een bewerkte vertaling van Van Erp NF, Helsper CW, Olyhoek SM, Janssen RRT, Winsveen A, Peeters PHM, et al. Potential for reducing time to referral for colorectal cancer patients in primary care. *Ann Fam Med* 2019;17:419-27.

WAT IS BEKEND?

- Bij kanker is kortere tijd tot verwijzing gerelateerd aan een lagere ziektelast.
- De mediane duur tot verwijzing bij patiënten met darmkanker is acceptabel [acht dagen], maar bij 10 tot 25% van de patiënten loopt die duur opvallend op.

WAT IS NIEUW?

- Lange duur tot verwijzing zien we vooral bij patiënten met kenmerken die gerelateerd zijn aan een lagere verdenking op kanker, zoals jonge leeftijd en afwezigheid van alarmsymptomen.
- Verschillende valkuilen kunnen leiden tot een zeer lange duur tot verwijzing: te lang vasthouden aan de initiële werkdiagnose en het niet naleven of maken van duidelijke follow-upafspraken.

Analyse

De duur van het huisartsinterval hebben we al eerder gerapporteerd (mediaan 8 dagen, interkwartielspreiding 1-59), maar stratificeerden we nu voor verschillende patiënt- en presentatiekenmerken.⁶ 'Lange duur' van het huisartsinterval definieerden we als duur gelijk aan of langer dan de 75e percentielwaarde van de duur (≥ 59 dagen). We voerden uni- en multivariabele log-binomiale regressieanalyses uit om kenmerken te achterhalen die aan 'lange duur' waren gerelateerd.⁹

'Langste duur' van het huisartsinterval definieerden we als duur gelijk aan of langer dan de 90e percentielwaarde van de duur (≥ 219 dagen). Door middel van open, axiale en selectieve codering van de vrijetekstregels uit de huisartsdossiers vonden we voor deze patiënten thema's die de belangrijkste oorzaken vormden voor de lange duur. Een uitgebreidere beschrijving van de analyses is te vinden in het oorspronkelijke artikel.⁹

RESULTATEN

Van 416 patiënten met een gevalideerde darmkankerdiagnose voldeden er 309 aan de inclusiecriteria (presentatie met klachten bij en verwijzing door de huisarts). De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 66,7 jaar (sd 12,2); onder hen bevonden zich 154 vrouwen (49,8%).

Duur van het huisartsinterval per kenmerk

Voor een aantal kenmerken waren er relevante verschillen in mediane duur: leeftijd (≤ 50 jaar 34 dagen, > 50 jaar 3 tot 14 dagen, $p = 0,15$), geslacht (vrouwen 13 dagen, mannen 4 dagen, $p < 0,01$), gastro-intestinale comorbiditeit (aanwezig 15 dagen, afwezig 8 dagen, $p = 0,62$), psychische comorbiditeit (aanwezig 22 dagen, afwezig 8 dagen, $p = 0,20$), consultfrequentie (≤ 2 per jaar 2 dagen, ≥ 12 per jaar 12 dagen, $p = 0,09$), alarmsymptomen (aanwezig 2 dagen, afwezig 26 dagen, $p < 0,01$), aambeien (aanwezig 69 dagen, afwezig 8 dagen, $p = 0,19$) en een geregistreerde familieanamnese voor darmkanker (niet geregistreerd 11 dagen, wel geregistreerd 1 dag, $p < 0,01$).

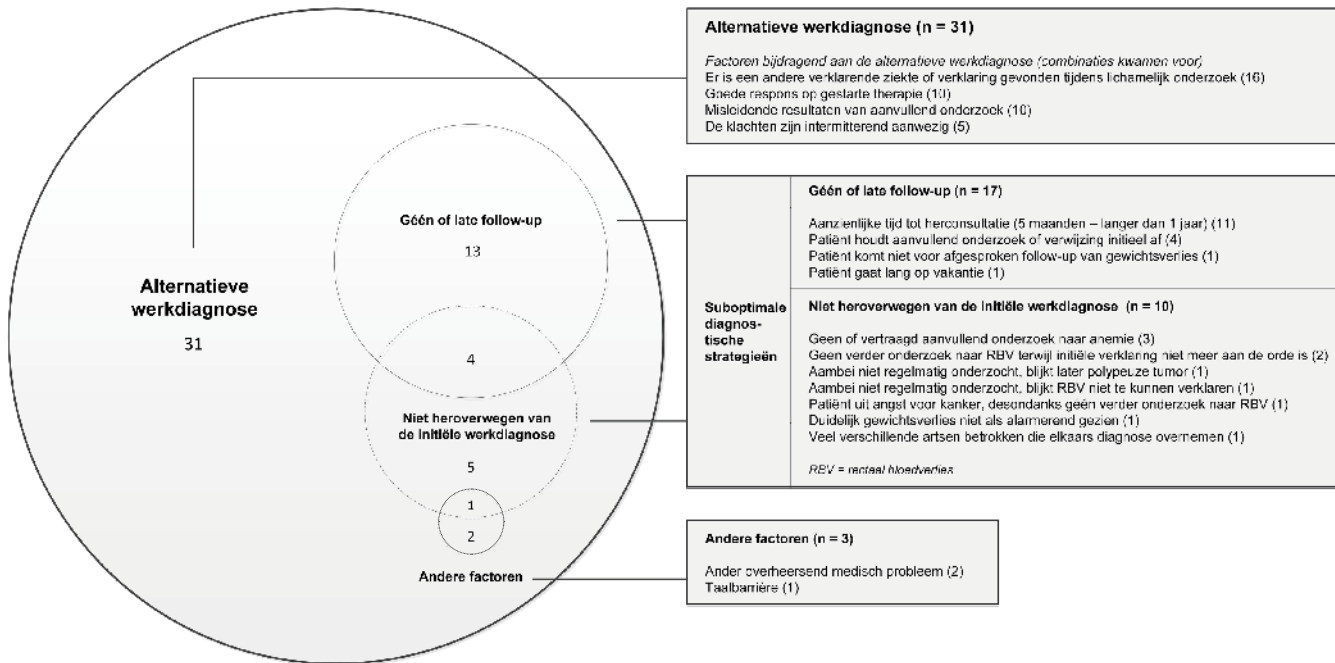


Bij een lange duur tot verwijzing is vaak sprake van suboptimale diagnostische strategieën.

Foto: Hollandse Hoogte

Figuur

Factoren die bijdragen aan de langste duur tot verwijzing (≥ 90 e percentiel, ≥ 219 dagen) bij 31 patiënten met lange duur tot verwijzing



Verband met lange duur

In de univariabele analyse waren de volgende kenmerken statistisch significant gerelateerd aan ‘lange duur’ (≥ 75 e percentiel): vrouwelijk geslacht (relatief risico (RR) 1,6, 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,1 tot 2,4), afwezigheid van alarmsymptomen (RR 1,9, 95%-BI 1,2 tot 2,8), aanwezigheid van aambeien (RR 2,3, 95%-BI 1,3 tot 4,1) en een voorgeschiedenis van kanker (RR 1,7, 95%-BI 1,1 tot 2,6). In de multivariabele analyse was alleen de afwezigheid van alarmsymptomen gerelateerd aan ‘lange duur’ (RR 1,7, 95%-BI 1,1 tot 2,6).

Thematische analyse van langste duur

Er waren 31 patiënten met een duur langer dan de 90e percentielwaarde van duur (≥ 219 dagen). Van deze patiënten was 71% vrouw ($n = 22$), in vergelijking met 47,5% vrouwen onder de overige patiënten. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 60,4 jaar (sd 15,5), tegenover een gemiddelde leeftijd van 67,4 jaar (sd 11,6) onder de overige patiënten.

Per patiënt waren er veelal meerdere oorzaken voor de lange duur tot verwijzing en we vonden ook meerdere thema's. Hoofdthema was ‘het hebben van een alternatieve werkdiagnose’, waarbij een belangrijk subthema ‘de aanwezigheid van een verklarende andere ziekte/toestand’ was (zoals aambeien of fissuren bij rectaal bloedverlies). Een tweede hoofdthema was ‘suboptimale diagnostische strategieën’. Dit had als subthema: ‘het niet heroverwegen van de initiële werkdiagnose’, bijvoorbeeld wanneer huisartsen anemie niet verder onderzochten omdat ze vasthielden aan een bestaande verklaring daarvoor (zoals hypermenorroe). Daarnaast was geregeld sprake van ‘inadequate follow-up’, zoals (zeer) lange tijd tot

herconsultatie. Bij in elk geval een derde van deze gevallen was het de patiënt die aanvullend onderzoek of verwijzing afhiel, op vakantie ging of niet op de afgesproken controle verscheen. De [figuur] bevat alle oorzaken voor langste duur.

BESCHOUWING

De methode die we hebben gebruikt heeft voor- en nadelen. De pro's en contra's van het gebruik van routinezorggegevens zijn elders uitgebreider beschreven.⁶ Het belangrijkste voordeel is de beschikbaarheid van vrijetekstregistraties van alle huisartsbezoeken, waarin de klachtenpresentatie, overwegingen van de huisarts en contextuele factoren in detail zijn terug te vinden. Een nadeel is de noodzaak tot interpretatie van de geregistreerde gegevens, en het feit dat huisartsen niet altijd alle relevante zaken registreren. Het retrospectief vaststellen van het eerste consult waarop kankergerelateerde klachten aan de orde kwamen kan hierbij een uitdaging vormen, zeker als de patiënt minder specifieke klachten had. Het risico dat we klachten ten onrechte in verband brachten met de uiteindelijke kankerdiagnose hebben we zo laag mogelijk gehouden door bij twijfel te overleggen met het onderzoeksteam dat ervaring heeft met de huisartsgeneeskunde.

De langere tijden tot verwijzing bij jongere en vrouwelijke patiënten stroken met eerdere bevindingen en hebben waarschijnlijk te maken met het feit dat darmkanker bij deze patiënten minder vaak voorkomt.¹⁰⁻¹² Symptomen als pijn en bloeden hangen in de literatuur samen met een vlotte verwijzing, en ook in ons onderzoek verwezen huisartsen patiënten met alarmsymptomen (waaronder rectaal bloedverlies) sneller door.¹³ Van comorbide aandoeningen is bekend dat ze niet

alleen de aandacht kunnen afleiden van kankergerelateerde klachten, maar er ook een alternatieve verklaring voor kunnen bieden.¹⁴ Dit verklaart mogelijk dat wij een langere duur tot verwijzing vaststelden voor patiënten met psychische of gastro-intestinale comorbiditeit en patiënten met aambeien. Langere tijd tot verwijzing bij alternatieve diagnoses, ofwel een lagere voorafkans, kan erop wijzen dat het poortwachtstelsel goed werkt. Ook gebruiken huisartsen beloop in de tijd als belangrijk diagnosticum, waarmee de tijd vanaf presentatie automatisch langer wordt. Deze diagnostische strategie maakt verder verbeteren, zonder het aantal onterechte verwijzingen te laten toenemen, een uitdaging. Recent onderzoek laat zien dat nieuwe innovaties en goed gebruikte diagnostische tests, zoals de immunochemische feces occultbloedtest (iFOBT) en calprotectine, snellere, gerichte verwijzing in de toekomst mogelijk kunnen maken.¹⁵ Vooral nog raden de NHG-Standaarden het gebruik van deze tests af, maar vooral goed gebruik van de iFOBT kan de huisarts helpen om serieuze darmziekten bij symptomatische patiënten (inflammatoire darmziekten en darmkanker) veilig uit te sluiten.¹⁵⁻¹⁷

Onze gegevens zijn van vóór de komst van het bevolkingsonderzoek darmkanker, dat per 2014 werd geïmplementeerd. Sindsdien neemt het aantal gevonden darmkankergevallen toe en hebben de screeningsgedetecteerde carcinomen een gunstigere stadiumverdeling.¹⁸ Het bevolkingsonderzoek heeft consequenties voor de populatie van darmkankerpatiënten die met klachten bij de huisarts komen en beïnvloedt mogelijk ook de doorlooptijden. Momenteel is de kans groter dat symptomatische patiënten een iFOBT of coloscopie hebben ondergaan, wat invloed kan hebben op de diagnostische afwegingen. Welke invloed de screening precies heeft is lastig te bepalen en zal nader moeten worden onderzocht.

Mogelijke handvatten voor verbetering die – onafhankelijk van al deze ontwikkelingen – van toepassing zijn komen uit onze thematische analyse van de oorzaken voor de langste duur. Naast het hebben van een alternatieve werkdiagnose blijkt bij lange duur tot verwijzing namelijk vaak sprake van suboptimale diagnostische strategieën, waaronder het niet heroverwegen van de initiële werkdiagnose en inadequate follow-up. Om hierbij winst te behalen zouden huisartsen klachten vaker actief kunnen opvolgen, en, zoals de NHG-Standaard Rectaal bloedverlies voorschrijft, daarbij moeten beoordelen of de vermoedelijke oorzaak van de klachten nog aanwezig is. Ook kunnen follow-upafspraken strikter gemaakt en opgevolgd worden. Bij suboptimale follow-up hebben patiënten in ons onderzoek overigens ook een belangrijk aandeel. De adviezen op Thuisarts.nl kunnen dus wellicht worden aangevuld om patiënten te stimuleren om controleafspraken na te komen en bijvoorbeeld de huisarts opnieuw te bezoeken bij aanhoudend bloedverlies.

CONCLUSIE

Lange duur tot verwijzing bij darmkanker is vaak een logisch gevolg van relatief lage verdenking. Toch is er mogelijk winst

te behalen wanneer huisartsen initiële werkdiagnoses vaker heroverwegen, en huisartsen en patiënten follow-upafspraken strikter naleven. Ook kunnen nieuwe diagnostische strategieën, zoals optimaal gebruik van nieuwe en bestaande diagnostische tests, huisartsen in de toekomst mogelijk ondersteunen bij het herkennen van kankerpatiënten met laagrisicosymptomen. Voor nu dus een tip: houd niet zomaar vast aan initiële werkdiagnoses en handhaaf duidelijke follow-upafspraken.

DANKWOORD

We danken alle onderzoekers die betrokken zijn bij de gegevensverzameling. We zijn het registratieteam van Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) erkentelijk voor de gegevensverzameling van de Nederlandse Kankerregistratie en de IKNL-staf voor wetenschappelijk advies. De huisartsen van het JHN danken we voor het delen van de geanonimiseerde routinezorggegevens, en Julia Velikopolskaia en Nicole Boekema van het JHN voor hun assistentie bij de gegevensverzameling en koppelingsprocedures.

LITERATUUR

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Incidentie van darmkanker. www.iknl.nl/kankersoorten/darmkanker/registratie/incidentie. Geraadpleegd op 23 maart 2017.
2. Maringe C, Walters S, Rachet B, Butler J, Fields T, Finan P, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: a population-based study of patients diagnosed during 2000-2007. *Acta Oncol* 2013;52:919-32.
3. Tørring ML, Murchie P, Hamilton W, Vedsted P, Esteva M, Laurtrup M, et al. Evidence of advanced stage colorectal cancer with longer diagnostic intervals: a pooled analysis of seven primary care cohorts comprising 11.720 patients in five countries. *Br J Cancer* 2017;117:888-97.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;2045:1-12.
5. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: an update. *World J Gastroenterol* 2017;23:3632-42.
6. Helsper CW, Van Erp NF, Peeters PHM, De Wit NJ. Original research: time to diagnosis and treatment for cancer patients in the Netherlands: room for improvement? *Eur J Cancer* 2017;87:113-21.
7. Smeets HM, Kortekaas MF, Rutten FH, Bots ML, Van der Kraan W, Daggelders G, et al. Routine primary care data for scientific research, quality of care programs and educational purposes: the Julius General Practitioners' Network (JGPN). *BMC Health Serv Res* 2018;18:735.
8. Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2012;106:1262-7.
9. Van Erp NF, Helsper CW, Olyhoek SM, Janssen RRT, Winsveen A, Peeters PHM, et al. Potential for reducing time to referral for colorectal cancer patients in primary care. *Ann Fam Med* 2019;17:419-27.
10. Mitchell E, Macdonald S, Campbell NC, Weller D, Macleod U. Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2008;98:60-70.
11. Din NU, Ukoumunne OC, Rubin G, Hamilton W, Carter B,

-
- Stapley S, et al. Age and gender variations in cancer diagnostic intervals in 15 cancers: analysis of data from the UK clinical practice research datalink. *PLoS One* 2015;10:e0127717.
12. Hamilton W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. *Br J Cancer* 2009;101(Suppl 2):S80-6.
 13. Macleod U, Mitchell ED, Burgess C, Macdonald S, Ramirez AJ. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers. *Br J Cancer* 2009;101(Suppl 2):S92-101.
 14. Mounce LTA, Price S, Valderas JM, Hamilton W. Comorbid conditions delay diagnosis of colorectal cancer: a cohort study using electronic primary care records. *Br J Cancer* 2017;116:1536-43.
 15. Elias SG, Kok L, De Wit NJ, Wittteman BJ, Goedhard JG, Romberg-Camps MJ, et al. Is there an added value of faecal calprotectin and haemoglobin in the diagnostic work-up for primary care patients suspected of significant colorectal disease? A cross-sectional diagnostic study. *BMC Med* 2016;14:1-11.
 16. NHG-werkgroep Rectaal bloedverlies. NHG-Standaard Rectaal bloedverlies (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2017;52:23-38.
 17. Van der Horst HE, De Wit NJ, Quartero AO, Muris JWM, Berger MY, Bijkerk CJ et al. NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2012;5:2-16.
 18. Elferink MAG, Toes-Zoutendijk E, Vink GR, Lansdorp-Vogelaar I, Meijer GA, Dekker E et al. Landelijk bevolkingsonderzoek naar colorectaal carcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018;162:D2283.

Van Erp NF, Helsper CW, Olyhoek SM, Janssen RRT, Winsveen A, Peeters PHM, De Wit NJ. Sneller verwijzen bij darmkanker. *Huisarts Wet* 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0549-1.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht/Universiteit Utrecht, Utrecht: N.F. van Erp, arts in opleiding tot huisarts en onderzoeker, n.f.vanerp@umcutrecht.nl; C.W. Helsper, senior arts-onderzoeker; S.M. Olyhoek, arts, ten tijde van het onderzoek student geneeskunde; R.R.T. Janssen, arts, ten tijde van het onderzoek student geneeskunde; A. Winsveen, arts, ten tijde van het onderzoek student geneeskunde; prof.dr. P.H.M. Peeters, hoogleraar Epidemiologie van chronische ziekten; prof.dr. N.J. de Wit, huisarts, hoogleraar Huisartsgeneeskunde.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.