

Diagnostische vertraging bij longembolie

Janneke Hendriksen, Marleen Koster-van Ree, Marc Morgenstern, Ruud Oudega, Roger Schutgens, Karel Moons, Geert-Jan Geersing

Inleiding Op afdelingen Spoedeisende Hulp wordt de diagnose 'longembolie' regelmatig later dan gewenst vastgesteld of zelfs helemaal gemist. Hoe vaak deze diagnostische vertraging zich voordoet in de huisartsenpraktijk is slecht bekend. Wij onderzochten dit en keken ook welke determinanten met deze vertraging samenhangen.

Methode In dit retrospectieve observationele onderzoek bekeken we in zes Nederlandse huisartsenpraktijken alle elektronische patiëntendossiers waarin een longembolie werd gerapporteerd [ICPC-code K93]. Van elk dossier noteerden wij het aantal dagen tussen het eerste contact vanwege klachten die kunnen passen bij een longembolie en de uiteindelijke diagnose, de aanwezigheid van specifieke symptomen en eventuele comorbiditeit. Met behulp van logistische regressieanalyse gingen we na welke determinanten geassocieerd waren met een eventuele diagnostische vertraging.

Resultaten We includeerden 128 patiënten met een bewezen longembolie. Bij 33 van hen [26%] lagen er meer dan zeven dagen tussen het eerste relevante contact en de diagnose. Factoren die samenhangen met deze diagnostische vertraging waren: leeftijd ouder dan 75 jaar [OR 5,1; 95%-BI 1,8 tot 14,1; $p = 0,002$] en thoracale klachten zoals pijn op de borst of pijn bij de ademhaling [OR 5,4; 95%-BI 1,9 tot 15,2; $p = 0,002$]. Patiënten bij wie diagnostische vertraging optrad, hadden significant vaker een luchtweginfectie doorgemaakt in de voorafgaande drie maanden [13 vs. 33%; $p = 0,008$].

Conclusie Diagnostische vertraging tussen de eerste klachtenpresentatie en de diagnose 'longembolie' komt frequent voor in de huisartsenpraktijk, vooral bij ouderen en wanneer thoracale klachten ontbreken.

INLEIDING

Longembolie hoort tot de diagnoses die in de klinische praktijk het vaakst gemist of te laat gesteld worden.^{1,2} Bij 12 tot 75% van de patiënten die met een longembolie op een afdeling Spoedeisende Hulp (SEH) terechtkomen, blijkt diagnostische vertraging te zijn opgetreden.³⁻¹⁰ Vermoedelijk worden artsen geregeld op het verkeerde been gezet doordat ziekte zich niet altijd presenteert met de klassieke trias van dyspneu, pijn bij inademing en hemoptoë.¹¹⁻¹³

De gemiddelde huisarts ziet minder longemboliepatiënten dan de gemiddelde SEH-arts en moet meer varen op zijn klinische inschatting. Je mag daarom verwachten dat diagnostische vertraging bij longembolie ook in de huisartsenpraktijk frequent voorkomt. Daar is echter nog niet veel onderzoek naar gedaan.¹⁴ Inzicht in de omvang en de determinanten van het probleem is een eerste stap op weg naar snelle identificatie van longembolie door huisartsen. Daarom onderzochten wij dit.

METHODE

Wij voerden een retrospectief observationeel onderzoek uit in

zes Nederlandse huisartsenpraktijken. De medisch-ethische toetsingscommissie van het UMC Utrecht onthief ons van nadere toetsing. Uit de elektronische patiëntendossiers van de deelnemende praktijken extraheerden wij alle patiënten met ICPC-code K93 (longembolie). De onderzoekers verifieerden

Op de SEH wordt tot driekwart van de diagnoses 'longembolie' niet onmiddellijk correct gesteld

de diagnose op basis van ontslagbrieven, radiologieverslagen en anticoagulantia-recepten. Als de diagnose incorrect was, of als er onvoldoende informatie beschikbaar was om de diagnose te verifiëren, werd het dossier uitgesloten van verdere analyse.

We analyseerden alle contacten van de patiënt met de huisarts in de drie maanden voorafgaand aan de diagnose en benoem-

Tabel 1 Kenmerken van 177 patiënten die in de drie maanden vóór de diagnose ‘longembolie’ al dan niet bij de huisarts geweest waren met een mogelijk relevante klacht

Kenmerk	Geen eerder consult (n = 49)	Eerder consult (n = 128)	p-waarde
Gemiddelde leeftijd, jaren (SD)*	60 [17]	58 [16]	0,429
Man	27 [55%]	60 [47%]	0,327
Comorbiditeit			
• COPD, astma	5 [10%]	27 [21%]	0,067 [†]
• hypertensie	11 [22%]	37 [29%]	0,387
• atriumfibrilleren	1 [2%]	4 [3%]	1,000 [†]
• hartfalen	0 [0%]	6 [5%]	0,189 [†]
• ischemische hartziekte	3 [6%]	14 [11%]	0,406 [†]
Risicofactoren			
• diepe veneuze trombose in voorgeschiedenis	7 [14%]	26 [20%]	0,357
• recente operatie	8 [16%]	8 [6%]	0,045[†]
• recente immobilisatie	4 [8%]	6 [5%]	0,467 [†]
• recent reizen	2 [4%]	4 [3%]	0,669 [†]
• maligniteit	9 [18%]	10 [8%]	0,042
• oestrogeengebruik [alleen vrouwen]	0/22 [0%]	19/68 [28%]	0,005[†]
• eerdere luchtweginfectie	3 [6%]	23 [18%]	0,057 [†]
• roken in voorgeschiedenis	6 [12%]	33 [26%]	0,052
• zwangerschap [alleen vrouwen]	0/22 [0%]	3/68 [4%]	1,000
Mediane tijd tot diagnose, dagen (IQR)			
• totale spreiding, dagen	0 [0]	1 [8]	
• vertraging > 7 dagen	-	0-126	
		33 [26%]	

Alle cijfers zijn n [%], tenzij anders vermeld. Significante waarden zijn vet gedrukt.

SD = standaarddeviatie; IQR = interkwartielafstand.

* Drie ontbrekende waarden.

† Exacte toets van Fisher.

den het contact als ‘relevant’ wanneer de patiënt symptomen had genoemd zoals dyspneu, hoest, pijn op de borst of pijn bij de ademhaling. Niet-genoemde items beschouwden wij als afwezig. Alle andere contacten (bijvoorbeeld reguliere diabetescontroles) categoriseerden wij als ‘niet-relevant’. Tijdens consensusbijeenkomsten bespraken wij (MM, MvR, JH en

beschouwden we leeftijd > 75 jaar, geslacht, risicofactoren zoals recente immobilisatie of eerdere trombo-embolische gebeurtenis, en aandoeningen zoals COPD en coronariairlijden in de voorgeschiedenis. We vergeleken deze determinanten bij patiënten met en zonder diagnostische vertraging door

Als de ‘leerboekklachten’ ontbreken, ziet men de diagnose bij het eerste bezoek vaak over het hoofd

GJG) contacten waarvan de relevantie twijfelachtig was. Verder noteerden wij de werkdiagnose die genoemd werd in het eerste relevante patiëntcontact en berekenden we het aantal dagen tussen dat contact en de diagnose ‘longembolie’. Als uitkomstmaat ‘vertraagde longemboliediagnose’ definieerden we een periode langer dan zeven dagen tussen het eerste relevante patiëntcontact en de diagnose longembolie. Directe verwijzing naar de Spoedeisende Hulp vanwege de verdenking op een andere aandoening dan longembolie beschouwden wij niet als vertraging, omdat de ernst van de diagnose werd erkend en de patiënt direct werd doorgestuurd. Als potentiële determinanten van diagnostische vertraging

WAT IS NIEUW?

- In de huisartsenpraktijk wordt de diagnose ‘longembolie’ bij 26% van de patiënten pas na meer dan zeven dagen gesteld.
- Diagnostische vertraging van longembolie komt vooral voor bij ouderen en bij patiënten die niet de kenmerkende klachten hebben.
- Een luchtweginfectie in de voorafgaande drie maanden kan een longembolie maskeren of juist de uitlokkende factor zijn.

WAT IS BEKEND?

- Longembolieën behoren tot de meest gemiste diagnoses in de klinische praktijk.
- Het ontbreken van de kenmerkende symptomen (dyspneu, pijn bij de ademhaling, hemoptoë) zet dokters vaak op het verkeerde been.
- In de tweede lijn wordt 12 tot 75% van de diagnoses ‘longembolie’ vertraagd gesteld.

middel van een univariabele en een multivariabele logistische regressieanalyse. Het eerste model bestond uit leeftijd, geslacht en enkele symptomen, het tweede bevatte daarnaast enkele comorbiditeiten. Vanwege het beperkte aantal events selecteerden we de variabelen voor de regressiemodellen op basis van literatuuronderzoek in plaats van op basis van statistische significantie. Vanwege de exploratieve aard van dit onderzoek kozen we ervoor om vooraf géén steekproefgrootte te bepalen. De analyses werden uitgevoerd in SPSS 21.0.

RESULTATEN

Van de 50.400 geregistreerde patiënten in de zes deelnemende huisartsenpraktijken identificeerden we er 251 met ICPC-code K93. Van deze 251 excludeerden we er 71, merendeels (n = 54) vanwege onvoldoende informatie. Van de 180 geverifieerde patiënten hadden er 49 (27%) voorafgaand aan de diagnose geen contact gehad met de huisarts. Deze patiënten bleken relatief vaak recentelijk een operatie of actieve maligniteit te hebben gehad, en minder vaak cardiale of respiratoire comorbiditeit [tabel 1]. Bij drie patiënten kon de diagnose niet geobjectiveerd worden.

Van deze 180 patiënten hadden er 128 (71%) voorafgaand aan de diagnose minimaal één relevant contactmoment gehad met de huisarts en in die groep was er bij 33 patiënten (26%) sprake van diagnostische vertraging. Dat gebeurde significant vaker bij een recente luchtweginfectie (33 versus 13%) [tabel 2].

In het multivariabele logistische regressiemodel waren hogere leeftijd (OR 5,1; 95%-BI 1,8 tot 14,1; p = 0,002) en afwezigheid van pijn bij ademhaling of pijn op de borst (OR 5,4; 95%-BI 1,9 tot 15,2; p = 0,002) geassocieerd met diagnostische vertraging [tabel 3].

Beschouwing

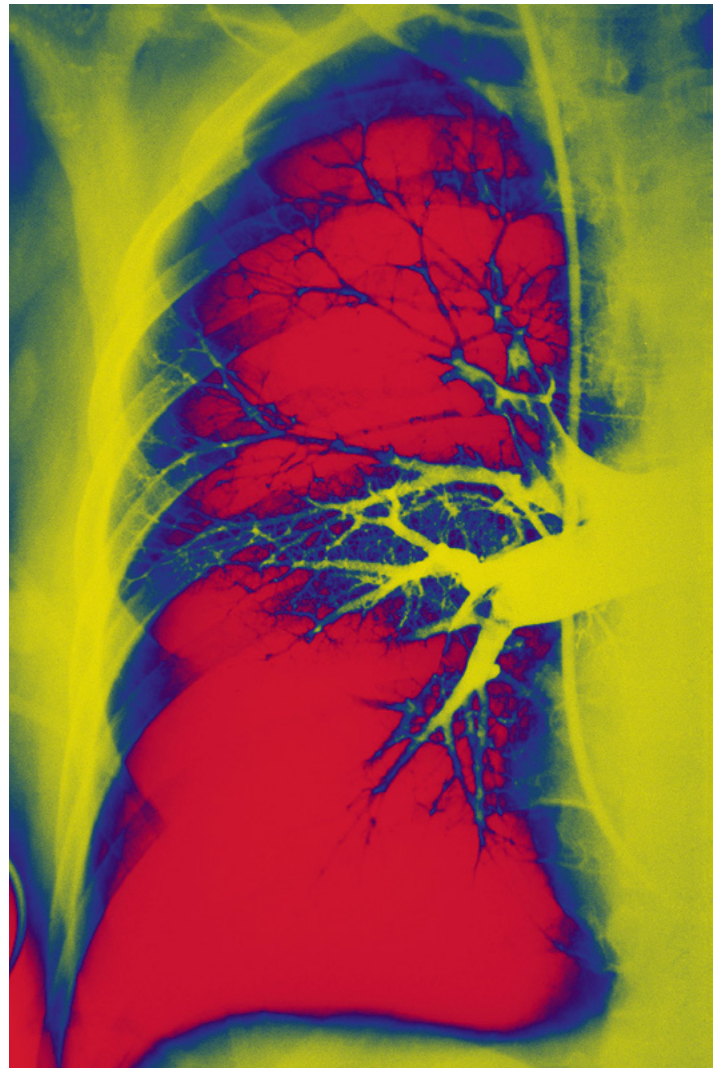
Ons onderzoek is een van de eerste waarin diagnostische vertraging bij longembolie in de huisartsenpraktijk is onderzocht. Bij een aanzienlijk deel (26%) van de patiënten blijkt de diagnose 'longembolie' pas na meer dan zeven dagen gesteld te worden. Een belangrijke rol speelt de afwezigheid van kenmerkende 'leerboekklachten' bij het eerste bezoek aan de huisarts, en we zagen ook dat patiënten bij wie vertraging optrad in de periode voor de diagnose relatief vaak een luchtweginfectie hadden gehad.

Sterke en zwakke punten

Onderzoek naar diagnostische vertraging is per definitie retrospectief: een vertraging is pas naderhand vast te stellen. Dat stelde ons voor verschillende uitdagingen.

Allereerst waren we afhankelijk van correcte ICPC-codering in alle praktijken, al verwachten we dat het overgrote deel van de coderingen correct was gezien de ernst van de diagnose. Ook bleken de dossiers van overleden patiënten niet altijd beschikbaar, dus we hebben wellicht enkele patiënten gemist die in de jaren na de diagnose overleden zijn.

Een tweede beperking is dat klinische parameters zoals zuurstofsaturatie en hartfrequentie in veel patiëntendossiers niet



Een longembolie presenteert zich meestal niet met 'klassieke' symptomen en wordt daardoor vaak gemist.

Foto: Getty Images

gerapporteerd werden. Wij hebben aangenomen dat niet-gerapporteerde variabelen niet afwijkend waren, maar het is goed mogelijk dat een afwijkende variabele niet werd opgemerkt omdat de diagnose 'longembolie' niet overwogen werd. Bij een sensitiviteitsanalyse bleek selectieve rapportage echter weinig invloed te hebben op onze conclusies.

Een luchtweginfectie kan een trombose luxeren

Een derde beperking is onze relatief kleine onderzoekspopulatie uit zes huisartsenpraktijken. De praktijkpopulaties waren echter zeer divers en in alle praktijken lag het aantal patiënten met diagnostische vertraging rond de 30%. Gezien de kleine aantallen besloten wij geen nadere analyse naar praktijkeffecten uit te voeren.

Een volgend punt is onze arbitraire definitie van diagnostische vertraging als 'een periode langer dan zeven dagen tussen de

Tabel 2 Kenmerken van 128 patiënten bij wie de diagnose 'longembolie' al dan niet binnen zeven dagen gesteld werd

Kenmerk	Geen eerder consult (n = 49)	Eerder consult (n = 128)	p-waarde
Gemiddelde leeftijd, jaren (SD)*	56 [15]	62 [18]	0,068
Leeftijd > 75 jaar	12 [13%]	15 [46%]	< 0,001
Man	47 [49%]	13 [39%]	0,317
Symptomen			
• dyspneu	62 [65%]	22 [67%]	0,884
• thoracale klachten	59 [62%]	9 [27%]	0,001
• pijn op de borst	51 [54%]	8 [24%]	0,003
• pijn bij de ademhaling	31 [33%]	3 [9%]	0,011[†]
• hoest	17 [18%]	12 [36%]	0,029
• hemoptoë	3 [3%]	1 [3%]	1,000 [†]
• tekenen van DVT	18 [19%]	1 [3%]	0,025[†]
• koorts (> 38 °C)	5 [5%]	2 [6%]	1,000 [†]
• collaps	4 [4%]	0 [0%]	0,572 [†]
• gemiddelde hartfrequentie, slagen/min (SD)	96 [19]	95 [26]	0,916
• zuurstofsaturatie, mediaan (IQR)	96 [5]	94 [9]	0,124
Comorbiditeiten			
• COPD, astma	14 [15%]	13 [39%]	0,004
• hypertensie	25 [26%]	12 [36%]	0,273
• atriumfibrilleren	2 [2%]	2 [6%]	0,273 [†]
• hartfalen	3 [3%]	3 [9%]	0,177 [†]
• ischemische hartziekten	10 [11%]	4 [12%]	0,755 [†]
Risicofactoren			
• diepe veneuze trombose in voorgeschiedenis	18 [19%]	8 [24%]	0,515
• recente operatie	7 [7%]	1 [3%]	0,679 [†]
• recente immobilisatie	6 [6%]	0 [0%]	0,338 [†]
• recente reis	4 [4%]	0 [0%]	0,572 [†]
• maligniteit	7 [7%]	3 [9%]	0,717 [†]
• oestrogeen gebruik, vrouw	15/48 [31%]	4/20 [20%]	0,393 [†]
• eerdere luchtweginfectie	12 [13%]	11 [33%]	0,008
• roken in voorgeschiedenis	26 [27%]	7 [21%]	0,486
• zwangerschap	3/48 [6%]	0/20 [0%]	0,550

Alle cijfers zijn n (%), tenzij anders vermeld. Significante waarden zijn vet gedrukt.

SD = standaarddeviatie; IQR = interkwartielafstand.

* Drie ontbrekende waarden.

† Exacte toets van Fisher.

eerste presentatie bij de huisarts en de uiteindelijke diagnose'. Hierin volgden we andere onderzoeken naar diagnostische vertraging. Bij de striktere definitie als 'één of meer huisartscontacten zonder adequate verwijzing naar de tweede lijn' steeg het percentage vertraagde diagnoses tot meer dan 40%. De determinanten voor vertraging bleven echter vrijwel gelijk. Een infectie kan een voorloper of zelfs een uitlokkende factor van een trombose zijn.^{15,16} Als een aanvankelijke diagnose 'luchtweginfectie' enkele dagen later een longembolie blijkt te zijn, is dat dus niet per se een vertraagde diagnose. Het onderscheid is lastig en kan in onze analyses hebben geleid tot overschatting van de associatie tussen luchtweginfecties en diagnostische vertraging.

Een laatste beperking is dat wij geen gegevens verzamelden over de consequenties van een vertraagde of gemiste diagnose, in termen van kwaliteit van leven of gezondheidseffecten op de langere termijn. Die informatie is belangrijk om de relevantie van de diagnostische vertraging in de eerste lijn te kunnen inschatten. Men zou verwachten dat de langetermijntuitkomsten slechter zijn als een patiënt langdurig heeft rondgelo-

pen met een longembolie, maar een laat gediagnosticeerde longembolie kan ook een relatief mild beloop hebben. Verder, prospectief onderzoek is nodig om deze vragen te kunnen beantwoorden.

Tabel 3

Mogelijke risicofactoren voor diagnostische vertraging bij 128 patiënten met bewezen longembolie

Kenmerk	OR [95%-BI]	p-waarde
Vrouwelijk geslacht	2,5 [0,9 tot 6,6]	0,071
Leeftijd > 75 jaar	5,1 [1,8 tot 14,1]	0,002
Geen thoracale klachten	5,4 [1,9 tot 15,2]	0,002
Geen dyspneu	2,3 [0,8 tot 6,5]	0,118

Oddsratio's (OR) en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI) zijn bepaald in een multivariabel logistisch regressiemodel. Significante waarden zijn vet gedrukt.

Vergelijking met ander onderzoek

De meeste onderzoeken naar vertraging in de diagnose van longembolie zijn uitgevoerd in ziekenhuizen en dan met name op de SEH. In een recent Nederlands retrospectief onderzoek vanuit de tweede lijn, waarin ook gegevens uit de eerste lijn verzameld werden, wees uit dat 75% van de patiënten binnen één dag werd verwezen, maar dat de vertraging bij de overige 25% gemiddeld 15,7 dagen was.¹⁴ Een belangrijke determinant voor vlotte verwijzing was de aanwezigheid van pijn op de borst. Wij zagen iets vergelijkbaars: de afwezigheid van thoracale klachten was geassocieerd met diagnostische vertraging.

Een longembolie kan een grote verscheidenheid aan symptomen veroorzaken

Klinische implicaties

Gezien het substantiële percentage vertraagde diagnoses dat wij vonden, verwachten wij dat vrijwel alle huisartsen het probleem van een te late diagnose 'longembolie' zullen herkennen. Zelfs bij een sluitende alternatieve diagnose, zoals 'luchtweginfectie', kan een longembolie reeds aanwezig zijn of zich na enige tijd ontwikkelen. Ook atypische klachten zorgen voor ruis. Daarom adviseren wij huisartsen de diagnose 'longembolie' laagdrempelig te overwegen, zeker als de werkdiagnose 'exacerbatie COPD' of 'luchtweginfectie' een afwijkend beloop blijkt te hebben.

De NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie geeft de differentiaaldiagnose bij longembolie.¹⁷ Deze lijst kan ondersteuning bieden voor het heroverwegen van de diagnose in geval van afwijkend beloop bij dyspneu of hoest.

CONCLUSIE

In de huisartsenpraktijk treedt bij longembolieën vaak diagnostische vertraging op, vooral als de klassieke symptomen (dyspneu, pijn bij inademing, hemoptoë) ontbreken. Huisartsen moeten zich ervan bewust zijn dat een longembolie zich kan presenteren met een grote verscheidenheid aan symptomen. ■

LITERATUUR

1. Schiff G, Hasan O, Kim S, Abrams R, Cosby K, Lambert B, et al. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors. *Arch Intern Med* 2009;169:1881-7.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
3. Alonso-Martínez JL, Sánchez FJA, Echezarreta MAU. Delay and misdiagnosis in sub-massive and non-massive acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* 2010;21:278-82.
4. Smith SB, Geske JB, Morgenthaler TI. Risk factors associated with delayed diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2012;42:1-6.

5. Torres-Macho J, Mancebo-Plaza AB, Crespo-Giménez A, de Barros MRS, Bibiano-Guillén C, Fallos-Martí R, et al. Clinical features of patients inappropriately undiagnosed of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2013;31:1646-50.
6. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE, Rose GA, Norton HJ, Camargo CA. Prospective study of the clinical features and outcomes of emergency department patients with delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2007;14:592-8.
7. Den Exter PL, Van Es J, Erkens PMG, Van Roosmalen MJG, Van den Hoven P, Hovens MMC, et al. Impact of delay in clinical presentation on the diagnostic management and prognosis of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1369-73.
8. Ozsu S, Oztuna F, Bulbul Y, Topbas M, Ozlu T, Kosucu P, et al. The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2011;29:26-32.
9. Ageno W, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Factors associated with the timing of diagnosis of venous thromboembolism: Results from the MASTER registry. *Thromb Res* 2008;121:751-6.
10. Aydogdu M, Dogan N, Sinanogly N, Oguzulgen I, Demircan A, Bildik F, et al. Delay in diagnosis of pulmonary thromboembolism in emergency department: is it still a problem? *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:402-9.
11. Meyer G, Roy P-M, Gilbert S, Perrier A. Pulmonary embolism. *BMJ* 2010;340:c1421.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in adults: diagnosis and management. NICE quality standard 29. Manchester: NICE, 2013.
13. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
14. Walen S, Damoiseaux RAMJ, Uil S, Van den Berg JWK. Diagnostic delay of pulmonary embolism in primary and secondary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2016;66:e444-50.
15. Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood* 2009;114:2367-74.
16. Tichelaar YIGV, Kluin-Nelemans HJC, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost* 2012;107:827-37.
17. NHG-werkgroep Diepe veneuze trombose en longembolie. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (tweede partiële herziening). *Huisarts Wet* 2017;60:460.

Hendriksen JM, Koster-Van Ree M, Morgenstern MJ, Oudega R, Schutgens RE, Maans KG, Geersing GJ. Diagnostische vertraging bij longembolie. *Huisarts Wet* 2018;61:DOI: 10.1007/s12445-018-0006-6.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, afdeling Klinische Epidemiologie, Utrecht: dr. J.M.T. Hendriksen, huisarts, jtmth.hendriksen@gmail.com; M. Koster-van Ree, aios ouderengeneeskunde; M.J. Morgenstern, aios huisartsgeneeskunde; dr. R. Oudega, huisarts; prof. dr. K.G.M. Maans, klinisch epidemioloog; dr. G.J. Geersing, huisarts en onderzoeker. Van Creveldkliniek, divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie, Utrecht: prof. dr. R.E.G. Schutgens, internist. Magelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Hendriksen JM, Koster-van Ree M, Morgenstern MJ, Oudega R, Schutgens RE, Maans KG, Geersing GJ. Clinical characteristics associated with diagnostic delay of pulmonary embolism in primary care: a retrospective observational study. *BMJ Open* 2017;7:e012789. Publicatie gebeurt met toestemming.