

Praktische aanbevelingen voor de diagnostiek van een TIA

Faas Dolmans, Frans Rutten

Een TIA is een belangrijk waarschuwingssignaal voor een herseninfarct, dus een snelle diagnose is belangrijk. Belangrijker nog is direct een plaatjesremmer voor te schrijven bij het vermoeden van een TIA. Er zijn nog geen betrouwbare biomarkers beschikbaar, maar er is wel een behoorlijk accurate klinische beslisregel in ontwikkeling die eventueel ook bruikbaar kan zijn voor huisartsen.

Een TIA (transiënte ischemische aanval) is een belangrijk waarschuwingssignaal. Ongeveer 10% van de patiënten krijgt na een TIA binnen 3 maanden een herseninfarct en dit risico is het grootst in de eerste dagen.^{1,2} Tijdige diagnostiek en behandeling kan dit vroege risico met 80% verlagen, snel starten met een plaatjesremmer is daarbij de belangrijkste interventie.^{3,4,5} Een TIA kan echter een lastige diagnose zijn, zowel voor huisartsen als voor neurologen. Een bloedbiomarker voor hersenischemie kan daarbij helpen. Voor mijn promotie-onderzoek onderzocht ik het *delay* bij de diagnostiek en behandeling van TIA, en de waarde van bloedtests en klinische predictiemodellen voor de diagnostiek bij een vermoeden van TIA.

DELAY IN DIAGNOSE EN BEHANDELING

Uit een systematische review en interviews bleek dat patiënten met een (mogelijke) TIA nog altijd lang wachten voordat ze hun klachten melden bij een huisarts of huisartsenpost, ondanks publiekscampagnes gericht op herkenning van beroerteverschijnselen.^{6,7} Ongeveer een 3e van de patiënten meldt zich pas na 24 uur, en buiten kantoortijden nog later. Dat een patiënt zelf een TIA vermoedde, leidde niet per se tot het sneller inschakelen van medische hulp. Van groter belang lijkt het bewustzijn dat snelle behandeling noodzakelijk is bij een TIA. Van de kenmerkende TIA-symptomen waren alleen spraakproblemen gerelateerd aan een korter *patient's delay*. Deze bevindingen tonen dat de bevolking beter zou moeten worden voorgelicht over het klachtenpatroon en over het grote risico op een herseninfarct, dat al meteen na een TIA begint en de 1e 2 weken het grootst is. Het belangrijkste is het besef dat een TIA altijd een spoedgeval is, ook bij milde en kortduurende klachten die slechts enkele minuten duren, en dat men zo snel mogelijk contact moet zoeken met een huisarts. Publiekscampagnes om de symptomen van een beroerte onder de aandacht te brengen, met slogans zoals *Face Arm Speech*



Accurate diagnostiek bij een TIA blijft lastig, maar er zijn klinische instrumenten in ontwikkeling.

Foto: Margot Scheerder

Time (FAST) of de Nederlandse variant Mond Spraak Arm Beroertealarm!, waren voornamelijk gericht op het domein herseninfarct. Uit evaluaties van de Britse Act FAST-campagne bleek dat deze wel zorgde voor een korter delay bij patiënten met een herseninfarct, maar niet bij patiënten met een TIA. Ook bleek dat de sensitiviteit van de FAST-test bij patiënten met een herseninfarct ongeveer 90% was, maar bij patiënten met een TIA slechts 60%.⁸ Er zijn dan ook specifiek op TIA toegesneden campagnes nodig.

In 2 van onze onderzoeken konden we beoordelen hoeveel patiënten direct na het consult met de huisarts startten met een antitromboticum (in principe een plaatjesremmer). Van de patiënten die nog geen antitromboticum gebruikten, startte slechts een minderheid met een plaatjesremmer. Hierbij was er geen relatie met de tijd tot de beoordeling op de TIA-service – bij driekwart duurde dit langer dan een dag. De redenen die huisartsen het vaakst gaven om niet te starten, ook als de patiënt niet dezelfde dag door de neuroloog kon worden gezien, waren dat dit wel kon wachten tot de TIA-service of dat de diagnose 'TIA' te onzeker was. Het lijkt

DE KERN

- Na een TIA krijgt 10% binnen 3 maanden een herseninfarct.
- Tijdige diagnostiek van en behandeling na een TIA verlagen de kans op een herseninfarct met 80%.
- Snel starten met een plaatjesremmer is de belangrijkste interventie.
- Betere publieksvoorlichting is nodig om het aanzienlijke delay tussen de eerste klachten en de uiteindelijke beoordeling door de neuroloog te verkorten.
- Huisartsen zijn te terughoudend met het voorschrijven van plaatjesremmers bij een vermoede TIA.
- Accurate diagnostiek bij TIA blijft lastig, maar er zijn klinische instrumenten in ontwikkeling.
- Bij twijfel is goede follow-up nodig om zowel overbehandeling als onderdiagnostiek te voorkomen.

erop dat huisartsen zich er onvoldoende van bewust zijn dat snelle behandeling met een plaatjesremmer voor alle patiënten bij wie een TIA vermoed wordt erg belangrijk is en ook veilig kan worden gedaan. Neurologen zouden dit bewustzijn kunnen helpen vergroten door op overlegmomenten consequent en expliciet te adviseren direct een plaatjesremmer te starten. Ook zou in de NHG-Standaard Beroerte de huidige, meer gematigde aanbeveling om te starten wanneer de patiënt niet dezelfde dag door de neuroloog wordt beoordeeld moeten worden vervangen door de glasheldere aanbeveling om altijd met plaatjesremming te starten als men een TIA vermoedt.

ACCURATESSE VAN DE DIAGNOSE TIA

In de afgelopen 2 decennia is er een zoektocht op gang gekomen naar waardevolle biomarkers voor hersenischemie. Er zijn verschillende biomarkers geïdentificeerd die detecteerbaar zijn vanaf het 1e uur na een TIA en die dagen daarna verhoogd blijven, tot zelfs een week later. Een biomarker die bij een vermoeden van TIA snel en betrouwbaar hersenischemie detecteert, zou vooral voor huisartsen enorm waardevol zijn.

In het kader van ons onderzoek Markers in the Diagnosis of TIA (MIND-TIA) selecteerden we op basis van een systematische review 7 bloedbiomarkers en evalueerden deze in een cohort van 206 eerstelijnspatiënten bij wie de huisarts een TIA vermoedde (61% van de patiënten had volgens een expertpanel van 3 neurologen inderdaad een TIA of klein herseninfarct).^{9,10} Geen van deze 7 biomarkers had echter toegevoegde waarde: hun *area under the curve* (AUC) lag tussen 0,45 en 0,58, wat neerkomt op kruis of munt gooien.

We stelden ook een diagnostisch model samen met de best voorspellende klinische determinanten van een TIA of klein herseninfarct: 5 onafhankelijke positieve voorspellers (hogere leeftijd, voorgeschiedenis van coronairlijden, plots begin van de klachten, klachten beginnen direct in alle hevigheid, dysartrie) en 3 onafhankelijke negatieve voorspellers (voorgeschiedenis van migraine, hoofdpijn, verlies van bewustzijn). Het model was behoorlijk accuraat, met een AUC van 0,83 (95%-BI 0,78 tot 0,89).

In hetzelfde cohort evalueerden we het recent voorgestelde predictiemodel Explicit Diagnostic Criteria for TIA (EDCT).¹¹ EDCT is een klinisch instrument dat ontwikkeld werd door 2 neurologen op basis van klinische ervaring in plaats van op statistische methoden. De criteria gaan uit

Tabel

De Explicit Diagnostic Criteria for TIA (EDCT) met modificatie

A	Plots begin van volledig reversibele neurologische symptomen [hemiparese, hemihyesthesie, dysfasie, neglect, amaurosis fugax, hemianopsie of hemiataxie]
B	Duur < 24 uur
C	Minstens 2 van de volgende criteria: 1 minstens 1 symptoom is binnen 1 minuut maximaal aanwezig [geen geleidelijke toename] 2 2 of meer symptomen treden tegelijk op 3 er zijn symptomen in de vorm van uitvalsverschijnselen [in tegenstelling tot positieve symptomen, zoals fotopsie [lichtflikkeringen], parethesiën enzovoort] 4 geen hoofdpijn tijdens of binnen 1 uur na de neurologische symptomen
C*	Minstens 2 van de volgende criteria: 1* alle symptomen zijn binnen 1 minuut maximaal aanwezig [geen geleidelijke toename] 2* alle symptomen treden tegelijk op 3* alle symptomen zijn uitvalsverschijnselen deficits [geen positieve symptomen, zoals fotopsie [lichtflikkeringen], parethesiën, et cetera] 4 geen hoofdpijn tijdens of binnen 1 uur na de neurologische symptomen
D	Geen van de volgende geïsoleerde symptomen [kunnen wel optreden samen met meer kenmerkende symptomen]: <i>shaking spells</i> , dubbelzien, duizeligheid, vertigo, syncope, verminderd bewustzijn, verwardheid, met hyperventilatie geassocieerde parethesiën, onverklaard vallen, amnesie
E	Bij beeldvormend onderzoek geen tekenen van acute infarctering [in bijpassend hersengebied]

* Gemodificeerde criteria.

Bron: Dolmans 2019.¹¹

van het type, de duur en de ontstaanswijze van de klinische verschijnselen [tabel]. De diagnostische accuratesse was verrassend goed (AUC 0,80), met een bijzonder hoge negatief voorspellende waarde (96,1%) bij een priorkans van 61%. Een kleine aanpassing van de criteria verhoogde de positief voorspellende waarde zelfs van 80,0% naar 85,5%, bij een negatief voorspellende waarde van 96,7%.

De gemodificeerde EDCT zou een nuttige beslisondersteuner kunnen zijn voor huisartsen, vooral bij het uitsluiten van een TIA. Daarmee zou het aantal verwijzingen naar de TIA-service gereduceerd kunnen worden, maar om de daadwerkelijke bruikbaarheid in de Nederlandse huisartsenpraktijk te bepalen is implementatieonderzoek nodig.

OVERDIAGNOSE EN OVERBEHANDELING

Naast onderdiagnose van TIA is ook overdiagnose en overbehandeling een probleem. Afgaand op de diagnoses gesteld door het expertpanel in het MIND-TIA-cohort (n = 206) waren de behandelend neurologen bij twijfel geneigd te kiezen voor levenslange plaatjesremming. Dertig patiënten van wie het panel vond dat er geen sprake was van een TIA waren wel behandeld, 10 op basis van de diagnose 'TIA' en 20 op basis van de diagnose 'mogelijk TIA'. Slechts eenmaal stelde het expertpanel de diagnose 'TIA' terwijl de behandelend neuroloog had geconcludeerd dat het geen TIA was. Het probleem van overdiagnose zal door huisartsen zeker worden herkend en wij zijn van mening dat het meer aandacht behoeft. Gezien het gebrek aan diagnostische middelen blijft het voorlopig echter moeilijk oplosbaar. Het bespreken van twijfelachtige beelden met collega-neurologen en betere follow-up van de betreffende patiënten, zodat de diagnose kan worden heroverwogen, zou kunnen voorkomen dat patiënten onnodig levenslang worden behandeld met plaatjesremmers en andere cardiovasculaire medicatie. Soms kan een nieuwe klachtenepisode de bestaande diagnose in een ander licht zetten en wijzen in de richting van een andere diagnose, bijvoorbeeld migraine met aura. In de huisartsenpraktijk bieden CVRM-consulten de mogelijkheid om een onzekere diagnose TIA samen met de patiënt nog eens te bespreken en bij nieuwe inzichten opnieuw te overleggen met de neuroloog. ■

LITERATUUR

1. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-72.
2. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:2417-22.
3. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42.
4. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-60.
5. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365-75.
6. Dolmans LS, Hoes AW, Bartelink ME, Koenen NC, Kappelle LJ, Rutten FH. Patient delay in TIA: a systematic review. *J Neurol* 2019;266:1051-8.
7. Dolmans LS, Kappelle LJ, Bartelink ME, Hoes AW, Rutten FH. Delay in patients suspected of transient ischaemic attack: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2019;9:e027161.
8. Wolters FJ, Li L, Gutnikov SA, Mehta Z, Rothwell PM. Medical attention seeking after transient ischemic attack and minor stroke before and after the UK Face, Arm, Speech, Time (FAST) public education campaign: Results from the Oxford Vascular Study. *JAMA Neurol* 2018;75:1225-33.
9. Dolmans LS, Rutten FH, Koenen NC, Bartelink ME, Reitsma JB, Kappelle LJ, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis of TIA: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47:207-26.
10. Dolmans LS, Rutten FH, Bartelink ME, Van Dijk EJ, Nederkoorn PJ, Kappelle LJ, et al. Serum biomarkers in patients suspected of transient ischaemic attack in primary care: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open* 2019;9:e031774.
11. Dolmans LS, Lebedeva ER, Veluponnar D, Van Dijk EJ, Nederkoorn PJ, Hoes AW, et al. Diagnostic accuracy of the Explicit Diagnostic Criteria for TIA: a validation study. *Stroke* 2019;50:2080-5.

Dolmans LS, Rutten FH. Praktische aanbevelingen voor de diagnostiek van een TIA. *Huisarts Wet* 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0788-1. UMC Utrecht, afdeling Huisartsgeneeskunde: dr. L.S. Dolmans, huisarts: l.s.dolmans@umcutrecht.nl; prof. dr. F.H. Rutten, huisarts-onderzoeker. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.