

Optimaliseren van de diagnose TIA



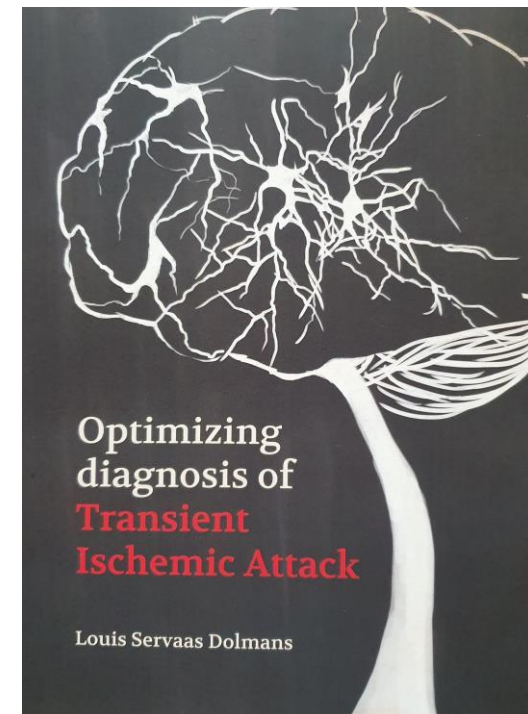
Faas Dolmans, huisarts-onderzoeker
Julius Centrum UMC Utrecht

Disclosure belangen spreker

<i>Potentiële Belangenverstrengeling</i>	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnaam
Sponsoring of onderzoeksgeld	Geen
Honorarium of andere (financiële vergoeding)	Geen
Aandeelhouder	Geen
Andere relatie, namelijk....	Geen

Onderzoeksgroep MIND-TIA (Markers in the Diagnosis of TIA)

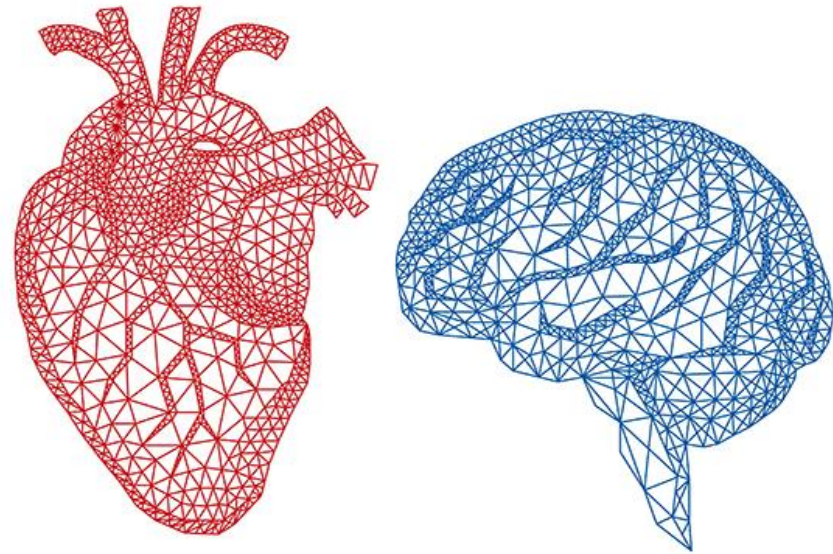
- ❖ Dr. L.S (Faas) Dolmans, huisarts-onderzoeker, Julius Centrum
- ❖ Dr. Sanne van Delft, wetenschappelijk programmamanager, Saltro
- ❖ Prof. Dr. Frans H. Rutten, huisarts, epidemioloog, Julius Centrum
- ❖ Dr. Marie-Louise Bartelink, arts-epidemioloog, Julius Centrum
- ❖ Prof. Dr. Jaap Kappelle, neuroloog, UMC Utrecht
- ❖ Prof. Dr. Arno W. Hoes, arts-epidemioloog, Julius Centrum



Openingsvraag

Ik vraag bij CVRM jaarcontroles naar klachten passend bij een TIA.

1. JA
2. NEE



In deze presentatie

- ❖ **Delay;**

Patiënt en arts

- ❖ **Diagnostische hulpmiddelen;**

Biomarkers? Of toch klinische determinanten

- ❖ **Een definitieve diagnose;**

Naast onderdiagnose, ook overdiagnose

- ❖ **Kernboodschappen**

Onderzoeksvragen aan de start

Diagnose

- ❖ Kunnen biomarkers van toegevoegde waarde zijn bij een verdenking op een TIA?

Delay

- ❖ In welke mate is er sprake van delay bij patient?

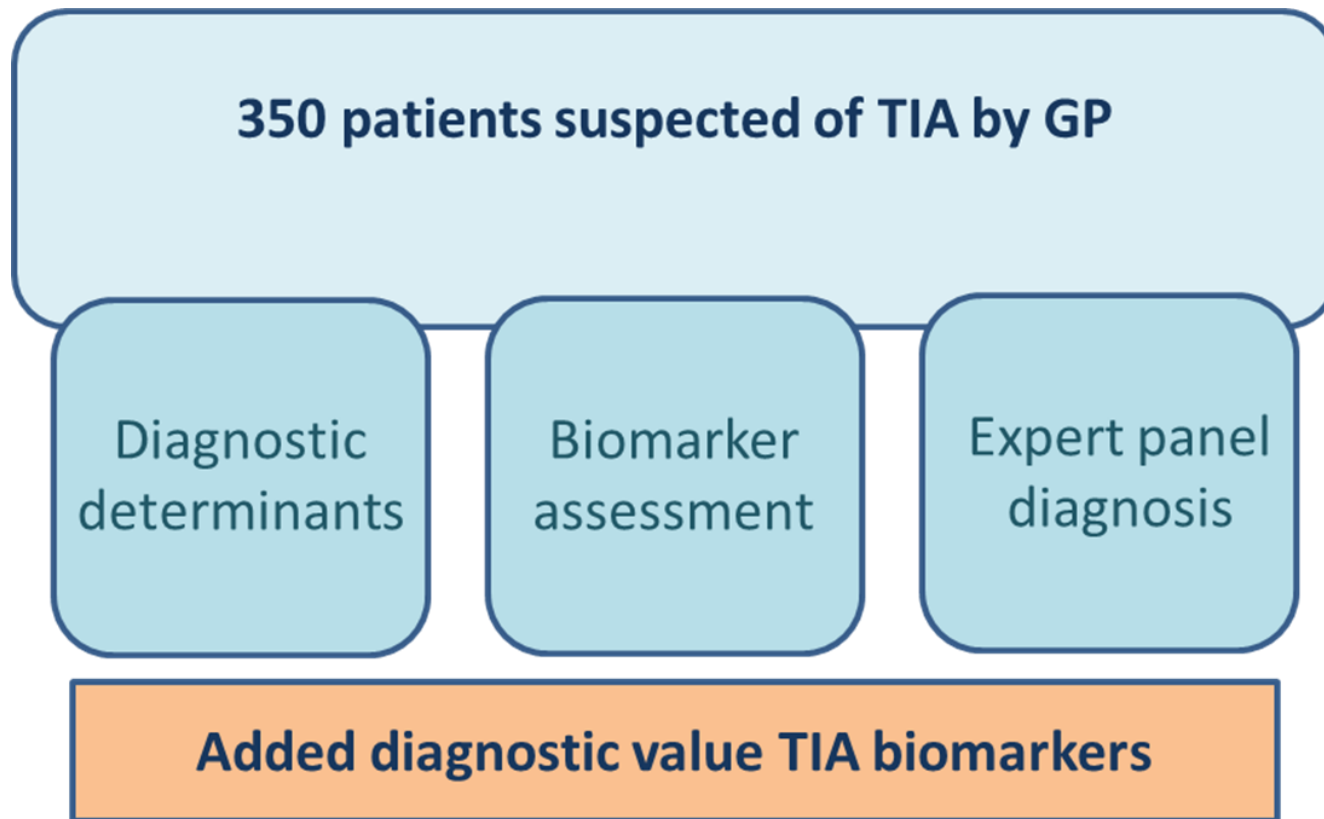
Wat zijn de belangrijkste factoren die dit delay bepalen?

Prognose

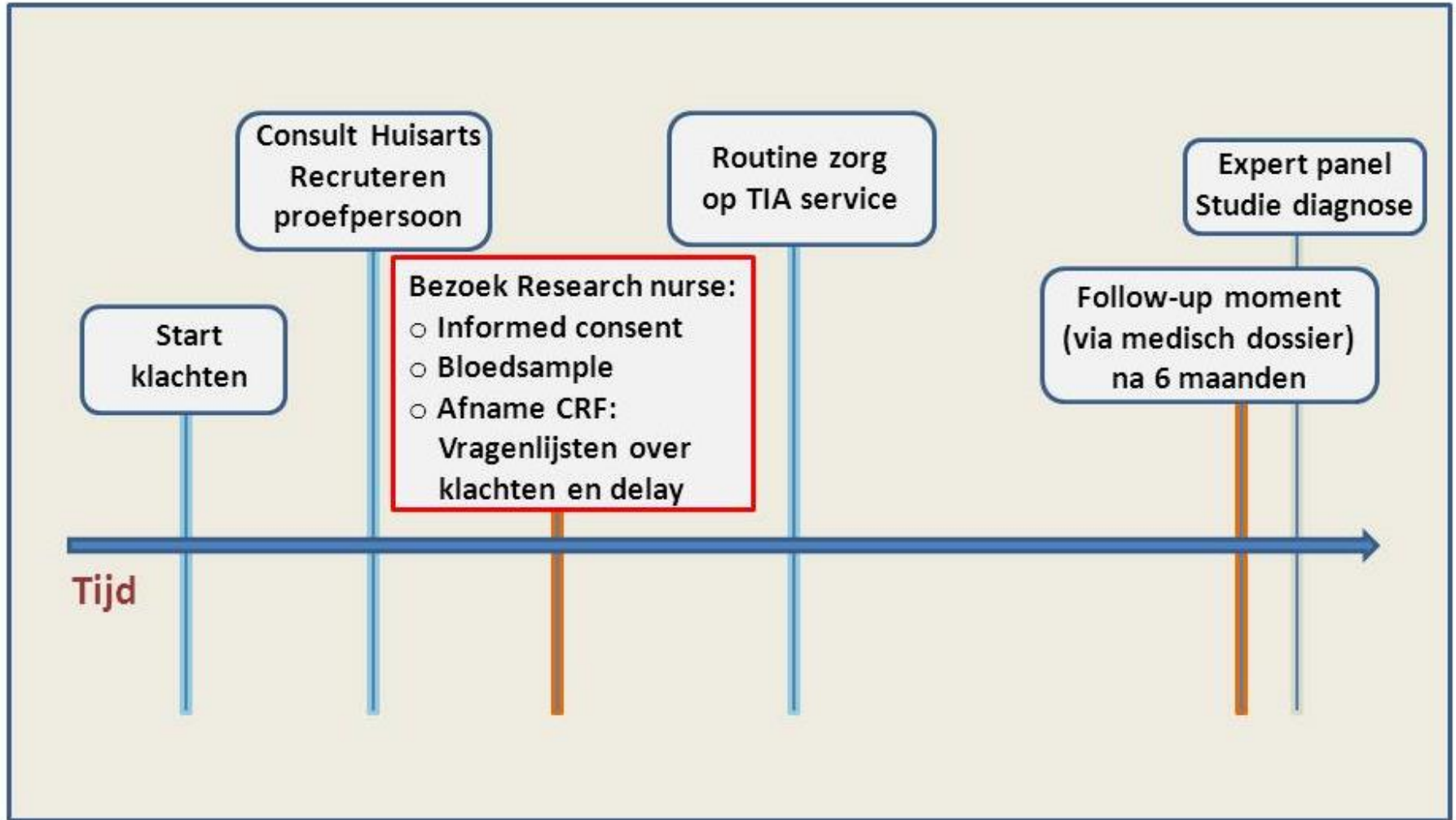
- ❖ Hebben biomarkers waarde in het voorspellen van de kans op een herseninfarct en andere HVZ na een TIA?

MIND-TIA: opzet in het kort

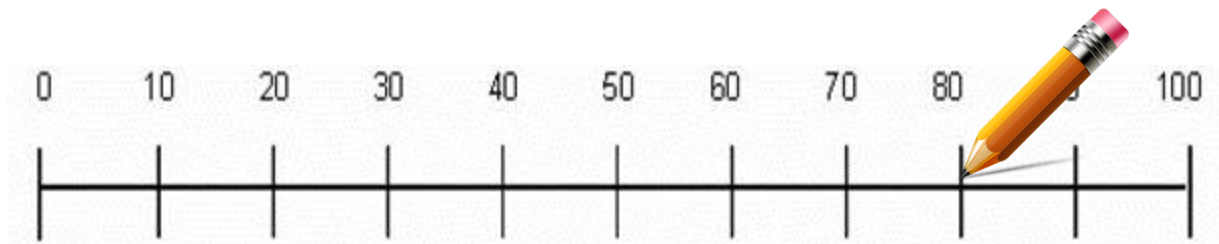
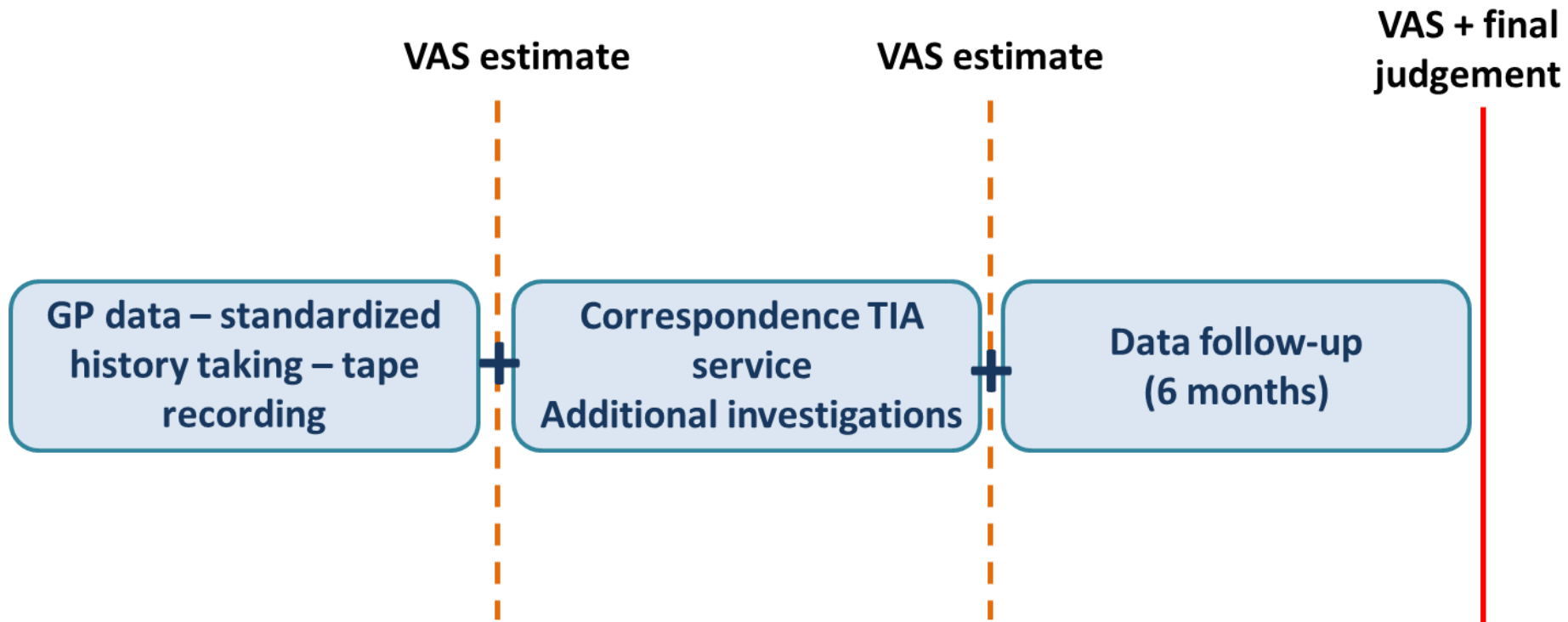
- ❖ Diagnostische accuratesse studie met 6 mnd follow-up



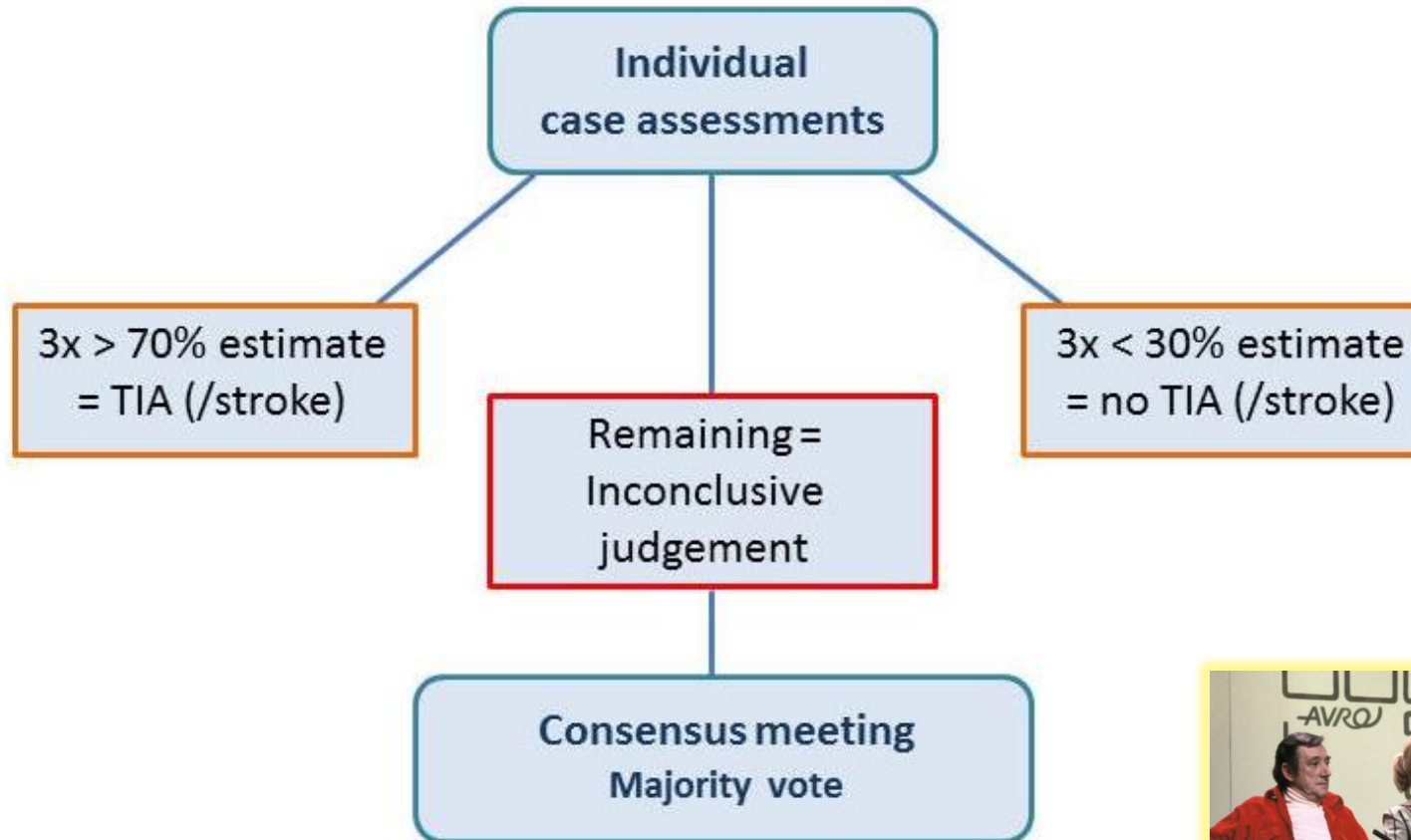
MIND-TIA: opzet in het kort



Methode paneldiagnose



Methode paneldiagnose



Vraag – Delay

Hoeveel procent van de patiënten neemt **binnen een uur** na een TIA contact op met een medische instantie?

1. 30 %
2. 45 %
3. 60 %
4. 75 %



Vraag – Plaatjesremmer

Als ik een patiënt verdenk van een TIA start ik direct met een plaatjesremmer.

1. JA
2. NEE



Risico op herseninfarct na TIA

- ❖ Binnen 90 dagen 10% herseninfarct
- ❖ Binnen 7 dagen helft hiervan al opgetreden, met hoogste risico eerste 48 u.
- ❖ Snelle start plaatjesremmer is key intervention!



Delay

93 patiënten op TIA service

❖ Tijd tot eerste contact medische instantie: **17,5** (IQR 0,8-66,4) u

Huisarts	76/93 = 81,7%	waarvan 7/76 = 9,2% via de HAP
----------	---------------	--------------------------------

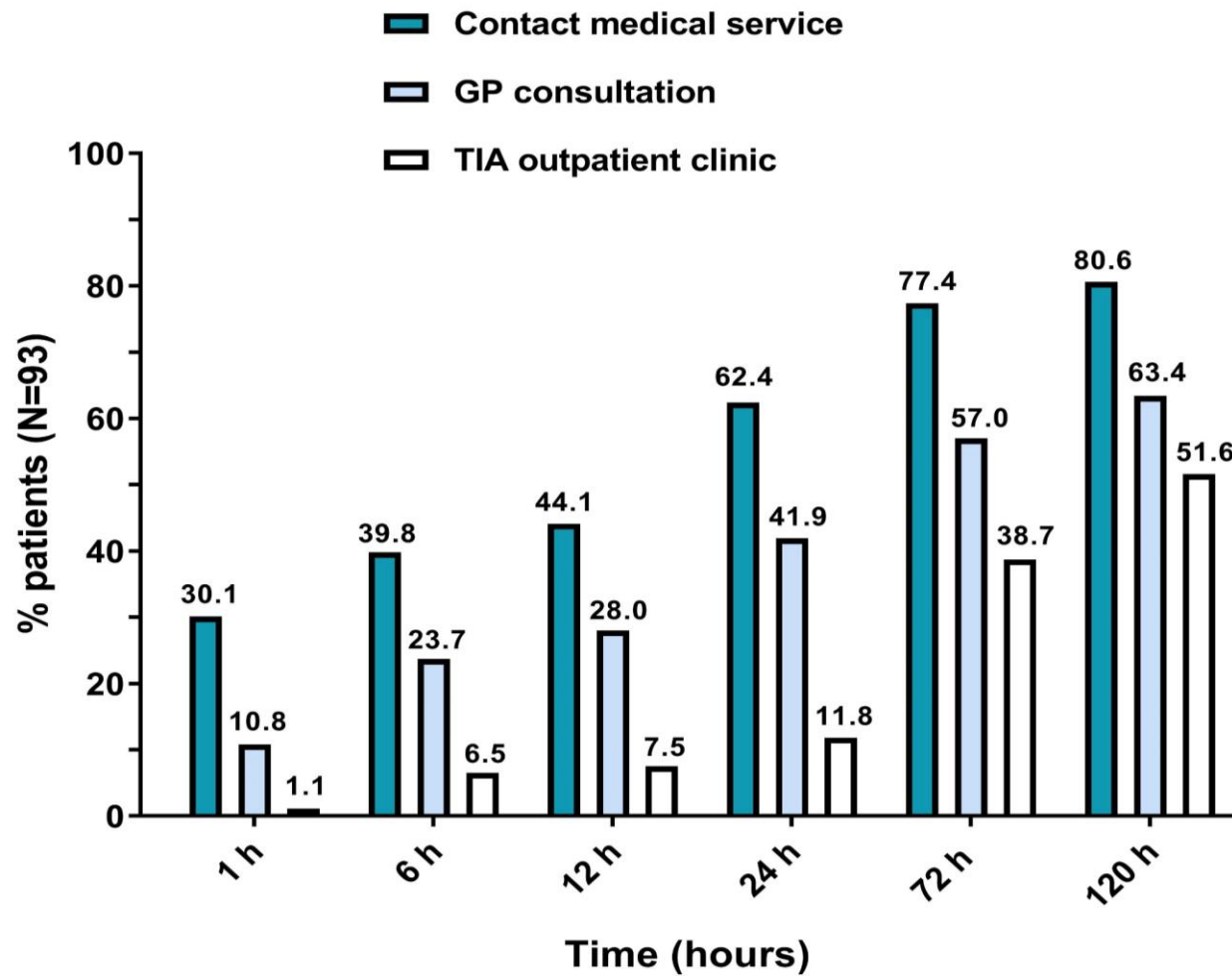
SEH/Ambu	7/93 = 7,5%
----------	-------------

Specialist	10/93 = 10,8%
------------	---------------

❖ Eerste contact tot huisartsconsult: **2,8** (0,5-18,5) u

❖ Huisartsconsult tot poli neurologie: **40,8** (IQR 23,1-140,7) u

Delay



Start behandeling door huisarts?

❖ NHG Beroerte: starten plaatjesremmer, indien niet zelfde dag gezien door neuroloog.

NICE Stroke/TIA: bij elke verdenking TIA starten

❖ In dit cohort?

Van 62 patiënten zonder antitromboticum, 27 plaatjesremmer gestart (43.5%)

	Wel gestart (n=27)	Niet gestart (n=35)
Tijd HA→NEU	32,7 (22,1-94,6) u	30,0 (22,3-141,0) u
Geen TIA	8 (29,6%)	10 (28,6%)

Determinanten patiënt delay

❖ Belangrijkste redenen voor niet contact opnemen < 1 uur (in TIA poli cohort):

Omdat de klachten weer verdwenen	27 (41,5%)
Klachten niet als iets ernstigs gezien	15 (23,1%)
Dacht dat klachten wel snel zouden overgaan	9 (13,8%)
Omdat het optrad buiten kantooruren	4 (6,2%)
Overig	10 (15,4%)

Determinanten patiënt delay

❖ Multivariate lineaire regressie analyse (202 MIND-TIA pten)

Variable	B (95%CI)	P-value
Total study population (N=202)		
Dysarthria	0.53 (0.29-0.96)	0.04
Onset out of hours	3.01 (1.87-4.83)	<0.001
Event considered to be an emergency	0.25 (0.15-0.42)	<0.001
Correct general knowledge of TIA	1.64 (1.02-2.66)	0.04
Aware that TIA requires urgent treatment	0.53 (0.28-0.99)	0.05

Determinanten patiënt delay

❖ Opvallend:

	Ziet het als spoedgeval	Ziet het niet als spoedgeval	Totaal
Overwoog dx TIA	30 (25,2%)	89	119
Overwoog dx TIA niet	38 (45,8%)	45	83
Totaal	68	134	202

❖ 'Algemene kennis' over TIA en herkenning leiden niet per se tot snellere actie

❖ In educatie/campagnes speciale aandacht TIA?

Bovenop kennen en herkennen van signalen beroerte: ook voorbijgaande mildere klachten direct melden, om direct behandeld te worden (vroeg risico!).

Vraag – diagnostische hulpmiddelen

Ik zou graag een bloedtest voor de diagnose TIA in mijn praktijk kunnen gebruiken.

1. JA
2. NEE



Diagnoses door panel MIND-TIA

❖ TIA of minor stroke 126 (61.2%)

❖ Alternatieve Dx 80 (38.8%)

Diagnoses	N (%)
Migraine	24 (30.0)
Stress related/functional/somatoform	16 (20.0)
Syncope (reflex syncope/orthostatic hypotension)	9 (11.2)
Transient neurological attack (TNA)	7 (8.8)
Vestibular syndrome	5 (6.2)
Peripheral neuropathy	2 (2.5)
Cranial nerve palsy	2 (2.5)
Ophthalmic	2 (2.5)
Other diagnoses Epileptic seizure; subdural hematoma; pituitary adenoma; encephalopathy; retinal spasms; sleep phenomena; superficial siderosis.	7 (8.8)
Unclear	6 (7.5)
Total	80



Biomarkers – Literatuur review

❖ Search

Domein: TIA en herseninfarct

Diagnostische waarde markers

❖ Studies

4215 studies → 78 geïncludeerd

80% case-control (gezonden) opzet

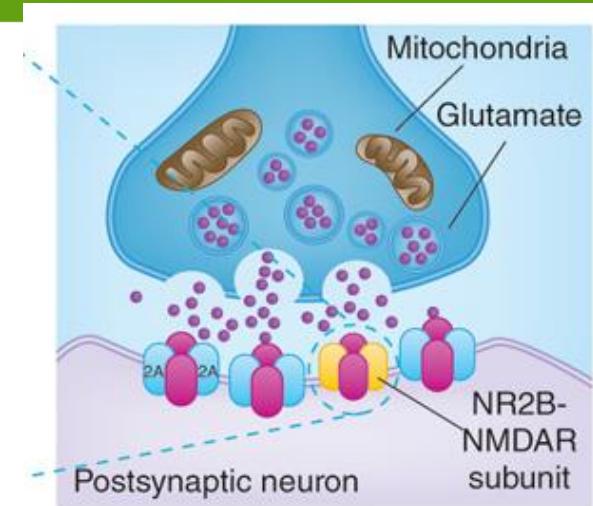
Meestal patiënten met herseninfarct, met soms minderheid TIA (1 alleen TIA pt)

Methodologische tekortkomingen...

❖ Markers

In totaal 125 individuele markers, 5 panels

7 geselecteerd voor MIND-TIA (voorbeeld: NR2 en NR2 antibodies)



Biomarkers – literatuur review

MMP-1 c	IL-10	VILIP-1	MMP-3	Aβ-peptides	FgEDP	SCGN
NR2A/2B aAB	MMP-9	NAA	IL-1b	miR-30a	NP4	BNGF
FPA	Fibrinogen	AcPAO	IL-8	miR-126	sTNFR-1	TNF-a
TAT	vWF	SMO	MIP-1b	let-7b	NGAL	NfHSMI35
D-dimer	tPANR2A/2B	Acrolein	CXCL-10	Platelet C4d	HMGB1	GFAP
CD11a	NT-proBNP/BNP	GST-л	G-CSF	AT-III	Lp(a)	calbindin-D
CD18	TropT	Trop I	MCP-1	APO CI	IMA, IMA index*	YKL-40
anti-hsp antibodies	s100B	IL-1 ra	IFN-y	APO CIII	Ngb	Cytochrome C
sICAM-1	Tau	IL-9	MIP-1a	serum amyloid A	serum AChE activities	homocystein
sVCAM-1	sGPV	VEGF	Fetuin-A	AAT	MDA	MBP
E-selectin	SDF-1	NDKA	PAI-1	AGP	free Hb	PLP
MMX	H-FABP	Park7 or DJ1	MMP-2	GPVI	ITIH4	CHN2
Adiponectin	sCD40L	UFD1 or UFDP	TIMP-1	CD62P	NCAM	sRAGE
CRP	plasma β-globin DNA	P-selectin	TIMP-2	GPIb	CPK	CASP3
IL-6	NSE	NO	TF			

Biomarkers in MIND-TIA

Geen van de huidig beschikbare markers heeft toegevoegde waarde in de diagnose TIA...



Vraag – symptomen: typisch of atypisch?

Alle symptomen beginnen tegelijk.

1. Typisch
2. Atypisch

Vraag – symptomen: typisch of atypisch?

Hoofdpijn

1. Typisch
2. Atypisch

Vraag – symptomen: typisch of atypisch?

Bewustzijnsverlies

1. Typisch
2. Atypisch

Explicit Diagnostic Criteria for TIA?

Recent voorgestelde set criteria door twee neurologen.

- A. Sudden onset of fully reversible neurological or retinal symptoms (typically hemiparesis, hemihypesthesia, aphasia, neglect, amaurosis fugax, hemianopsia or hemiataxia)
- B. Duration < 24 hours
- C. At least two of the following:
 - 1. At least one symptom is maximal in < 1 minute (no gradual spread)
 - 2. Two or more symptoms occur simultaneously
 - 3. Symptoms in the form of deficits (no irritative symptoms such as photopsias, pins and needles etc)
 - 4. No headache accompanies or follows the neurological symptoms within one hour
- D. None of the following isolated symptoms (can occur together with more typical symptoms): shaking spells, diplopia, dizziness, vertigo, syncope, decreased level of consciousness, confusion, hyperventilation associated paresthesias, unexplained falls, amnesia
- E. No evidence of acute infarction in the relevant area on neuroimaging

Validatie in MIND-TIA cohort

Originele score

	Value (95% CI)
Sensitivity	98.4% (94.4 – 99.8)
Specificity	61.3% (49.7 – 71.9)
Positive predictive value	80.0% (75.2 – 84.1)
Negative predictive value	96.1% (86.0 – 99.0)
Positive likelihood ratio	2.54 (1.93 – 3.35)
Negative likelihood ratio	0.03 (0.01 – 0.10)
Accuracy	84.0% (78.2 – 88.7)
AUC	0.80 (0.73 – 0.87)

Na aanpassing C-criteria (C1-3: all symptoms....)

	Value (95% CI)
Sensitivity	98.4% (94.4 – 99.8)
Specificity	72.5% (61.4 – 81.9)
Positive predictive value	84.9% (79.8 – 89.0)
Negative predictive value	96.7% (87.9 – 99.1)
Positive likelihood ratio	3.58 (2.51 – 5.11)
Negative likelihood ratio	0.02 (0.01 – 0.09)
Accuracy	88.4% (83.2 – 92.4)
AUC	0.86 (0.79 – 0.92)

Toepassing?

- ❖ Door huisarts? Op SEH?

 - Uitsluiten van TIA, ondersteunend

- ❖ In onderzoek?

 - Beter definiëren en vergelijken van TIA patiënten

- ❖ Kanttekening:

 - Nu gescoord in retrospect obv gedetailleerde info;

 - Accuratesse bij daadwerkelijk gebruik in de praktijk door niet-specialist?

Vraag - klinisch probleem

Wat is een groter probleem: onderdiagnose of overdiagnose van TIA?

1. Onderdiagnose
2. Overdiagnose

Paneldiagnose vs diagnose kliniek

❖ Stemmen panel van 3 neurologen:

14/202 casus met uiteindelijk discrepante stemmen (2 vs 1 doorslaggevend)

		Diagnose kliniek (criterium <i>behandeling</i>)	
Diagnose Panel		TIA of Minor stroke	Geen TIA
	TIA of Minor stroke	125	1
	Geen TIA	30	50

30 patiënten met diagnose ‘mogelijk TIA/niet uit te sluiten’,

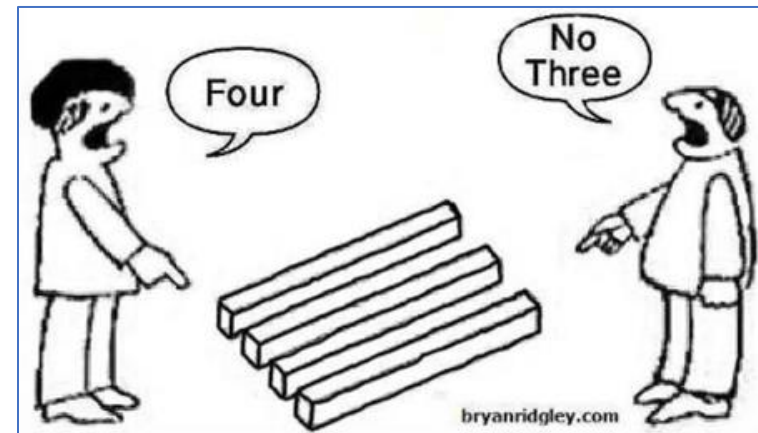
waarbij panel oordeelt geen TIA...

Paneldiagnose vs diagnose kliniek

- ❖ Voordeel live zien/horen patiënt?
- ❖ Panel had uitgebreide gedetailleerde info, inclusief FU en bandopname...
- ❖ Logisch?

Panel kan op papier makkelijker 'nee, dit was geen TIA' zeggen

In kliniek zekere voor onzekere



Overbehandeling?

- ❖ In korte tijd wordt beslissing genomen 'voor de rest van iemands leven'...
→ BIJ TWIJFEL DOEN??
- ❖ Bespreking van twijfelgevallen in een groep/met collega?
- ❖ Vaker follow-up moment afspreken na bepaalde periode?
Neuroloog of huisarts?
- ❖ Daarbij vaste periode van in elk geval plaatjesremming?

Kernboodschappen (1)

- ❖ Nog altijd winst te behalen t.a.v. delay patiënt en arts;
Aandachtspunten zijn specifieke educatie patiënt mbt TIA, en het direct starten van plaatjesremming.
- ❖ Huidige biomarkers hebben nog geen toegevoegde waarde bij een verdenking op een TIA

Kernboodschappen (2)

- ❖ Mogelijk kunnen diagnostische criteria (EDCT) ondersteuning bieden, mn bij het uitsluiten van een TIA.
Verdere evaluatie is nodig.
- ❖ De diagnostische onzekerheid leidt tot overbehandeling
Een tweede evaluatiemoment?

Vragen?

