

Richtlijn

Perinatale Stroke: Diagnostiek en Behandeling

Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde; Sectie Kinderhematologie en oncologie;
Werkgroep Benigne Hematologie, Commissie Pediatrische Trombose en Stroke:
M. Bierings, M.H. Cnossen, N. Dors, D.M.W.M. te Loo, C.H. van Ommen, F.J. Smiers, R.Y.J.
Tamminga, M.A. Veening.

Sectie Neonatologie: K.A. Bergman, P. Govaert, F. Groenendaal, T. de Haan, L. de Vries, E.
Lopriore.

Vereniging Kinderneurologie: C. Peeters-Scholte, R.J. Lunsing, L.S. Smit

Contactpersoon:

Dr. C.H. van Ommen, kinderarts-hematoloog

Academisch Medisch Centrum, Emma kindziekenhuis

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

Tel 020 5662727

Email: c.h.vanommen@amc.nl

Inhoudsopgave (blz weergeven)

- 1. Inleiding (blz 3)**
- 2. Definities (blz 3)**
 - (Ischemisch) perinatale stroke
 - Arterieel ischemisch infarct (AIS)
 - Sinoveneuze trombose (SVT)
- 3. Classificatie (blz 4)**
- 4. Anamnese, Risicofactoren en Klinische Presentatie (blz 4)**
- 5. Diagnostiek (blz 5)**
 - A. Beeldvorming
 - B. Aanvullende diagnostiek
- 6. Behandeling (blz 8)**
- 7. Revalidatie en follow-up (blz 10)**
- 8. Samenvatting (blz 11)**
- 9. Bijlagen (blz 13)**
- 10. Literatuur (blz 17)**
- 11. Disclaimer (blz 20)**

Disclaimer

Hoewel aan alle pagina's van deze richtlijn de grootst mogelijke zorg is besteed, bestaat er de mogelijkheid dat delen van de informatie verouderd zijn of anderszins niet langer correct. Daarom kunnen er geen rechten aan worden ontleend. De makers van deze richtlijn aanvaarden geen enkele aansprakelijkheid die zou kunnen voortvloeien uit de inhoud van de pagina's. Wel stellen zij op prijs indien zulke onjuistheden aan hen worden gemeld. Mocht u onjuistheden signaleren, wilt u deze dan bij ons melden?

1. INLEIDING

Zowel neonataal als op de kinderleeftijd neemt de incidentie van cerebrale trombo-embolische processen toe. Dit komt enerzijds door de verbeterde radiologische beeldvorming en de grotere alertheid t.a.v. de diagnose, anderzijds door de voortschrijdende medische ontwikkelingen, waardoor ernstig zieke kinderen langer leven als gevolg van invasieve therapeutische interventies en intensieve medicamenteuze therapie. Deze behandelingen gaan gepaard met een toegenomen risico op trombo-embolische processen, zowel arterieel als veneus.

1.1 Doelstelling

Deze richtlijn bevat aanbevelingen die als leidraad gebruikt kunnen worden voor de dagelijkse praktijk m.b.t. de diagnostiek en behandeling van perinatale stroke. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming. Aangezien er in de literatuur nog weinig evidence is t.a.v. diagnostiek en behandeling van perinatale stroke is een van de doelen van deze richtlijn het tot stand komen van een landelijk uniform beleid waardoor er onderzoek gedaan kan worden naar uitkomsten en complicaties van diagnostiek en behandeling van deze (zeldzame) aandoeningen. Daartoe zal regelmatig evaluatie van het beleid plaatsvinden met eventuele aanpassing van de richtlijn.

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen. Aangezien richtlijnen uitgaan van de gemiddelde patiënt, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk.

1.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de indeling van de literatuur naar bewijskracht en niveau van bewijs werd gebruik gemaakt van de EBRO-gradering (zie tabel 1)(1)

2. DEFINITIES

The Workshop on Perinatal Stroke(2) definieert (Ischemic) "**Perinatal Stroke**" als een groep aandoeningen met een focale onderbreking in de bloedtoevoer secundair aan een **arteriële of veneuze** trombus of embolie, zoals bevestigd door beeldvorming of neuropathologisch onderzoek, ontstaan **vanaf 20 weken zwangerschapsduur tot 28 dagen postpartum** ¹.

Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen **arteriële** ischemische stroke (AIS) en **sinoveneuze** trombose (SVT). Primaire bloedingen, behoren niet tot deze groep aandoeningen. Onderscheid tussen een infarct met een secundaire bloeding en een primaire

bloeding met secundaire ischemie kan moeilijk zijn; met name SVTs gaan vaak gepaard met bloedingen.

Arterieel ischemisch infarct (AIS)

AIS wordt gedefinieerd als een duidelijk omschreven infarct in het stroomgebied van 1 of meerdere cerebrale arteriën bij radiologisch of neuropathologisch onderzoek. Uitgesloten van deze definitie zijn andere ischemische afwijkingen zoals waterscheidingsinfarcten, waarbij er geen primaire vaatafsluiting is. Pathogenetisch wordt AIS veroorzaakt door trombose van intracranieële arteriën dan wel door embolieën afkomstig van extracranieële vaten zoals de navelstrengvaten, de placenta of het hart. AIS wordt gediagnosticeerd bij 1 op de 2300 tot 4000 levendgeborenen. (3, 4)

Sinoveneuze trombose (SVT)

SVT wordt gedefinieerd als trombose in een of meer cerebraal veneuze sinus; hierbij kunnen corticale venen of veneuze anastomosen tevens getromboseerd zijn. Trombose van de veneuze sinus kan plaatsvinden in het oppervlakkige of het diep veneuze systeem. Hemorrhagische infarcering en intraventriculaire bloedingen worden frequent samen waargenomen. De incidentie van SVT is 0.67 per 100.000 kinderen, waarvan ongeveer de helft op de neonatale leeftijd optreedt.(5) Opvallenderwijs, wordt het vaker in jongens dan in meisjes gezien. Mogelijk vindt onderdiagnose plaats van SVT, aangezien de klinische symptomatologie vaak aspecifiek is.

3. CLASSIFICATIE

Perinatale stroke wordt geclassificeerd op basis van de leeftijd waarop de **diagnose** wordt gesteld, omdat het exacte moment van het ontstaan van de stroke vaak niet vast te stellen is. De Workshop on Perinatal Stroke spreekt over: 1. **foetale stroke**: diagnose prenataal; 2. **neonatale stroke**: diagnose na de geboorte en voor de 28^e dag postpartum en 3. **veronderstelde perinatale stroke**: diagnose gesteld na de 28e dag postpartum met een waarschijnlijk ontstaan van de stroke tussen 20 weken zwangerschapsduur en de 28e dag postpartum.(2)

4. ANAMNESE, RISICOFACTOREN EN KLINISCHE PRESENTATIE

Informatie betreffende maternale en foetale dan wel neonatale risico factoren is van groot belang om de pathogenese van perinatale stroke te doorgronden en de kans op herhaling in te schatten.(6) Bij meer dan drie kwart zijn klinische risicofactoren aanwezig, zoals vermeld in tabel 2.(7-10) Veelal wordt ook een recidief veroorzaakt door klinische risicofactoren zoals: complexe cardiale afwijkingen, dehydratie en overige comorbiditeit.(11) Bij kinderen is een

arteriële halsdissectie een van de bekende oorzaken van AIS. Bij neonaten komt dit minder vaak voor.(12) Echter, er wordt niet standaard naar deze afwijking gekeken op MRI/MRA. De klinische presentatie van perinatale stroke is vaak subtiel en niet altijd specifiek.

Belangrijkste symptomen zijn: (hemi)convulsies, apneus, hypotonie, veranderd bewustzijn en voedingsproblemen. Convulsies treden meestal wat later op dan bij kinderen met perinatale asfyxie. Hemiparese wordt meestal pas op latere leeftijd duidelijk, maar focale verschijnselen kunnen bij een groot infarct vroeg optreden.

Conclusie:

Bij meer dan drie kwart van de neonaten met perinatale stroke zijn klinische risicofactoren aanwezig (Nwosu 2008(8), Lee 2005(7), Wu 2002(9))

Aanbevelingen:

1. Uitgebreide anamnese naar maternale en foetale/ neonatale risicofactoren is van belang om de pathogenese van perinatale stroke te achterhalen en kans op een recidief in te schatten.

5. DIAGNOSTIEK

A. Cerebrale Beeldvorming

Wetenschappelijke onderbouwing

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat echografisch onderzoek onvoldoende sensitief is als diagnostische methode voor perinatale AIS, waarbij aan het einde van de eerste levensweek de afwijkingen echografisch beter zichtbaar zijn.(13) Voor detectie van AIS is diffusion-weighted MRI (DW MRI) de meest sensitieve methode bij voorkeur binnen 3-6 dagen na de stroke (14). Bij dit onderzoek dient door middel van MRA ook gelet te worden op eventuele arteriële halsdissecties.(12) Alleen infarcten van de perforator arteriën kunnen met grote sensitiviteit en specificiteit met echografie in kaart gebracht worden.

Voor de diagnose van neonatale SVT blijkt uit een recente studie dat echografie ook minder geschikt is.(15) Bij alle neonaten werd SVT gediagnosticeerd d.m.v. MRI/MRV. Gerichte studies met hoog-frequente echografie langs voorste, achterste en temporale fontanellen, zijn echter onvoldoende verricht.

Conclusie (niveau 3):

Voor detectie van AIS is DW MRI de meest sensitieve methode, voor SVT is dit MRI/MRV. Echografie is onvoldoende sensitief voor zowel AIS als SVT. (Venkataraman 2004(14), Berfelo 2009(15), beide graad C)

Aanbevelingen:

2. Bij verdenking neonatale AIS wordt DW MRI in combinatie met MRA (met aandacht voor mogelijke arteriële dissectie) geadviseerd en bij verdenking SVT MRI/MRV. Echografie van het cerebrum is diagnostisch minder sensitief.

B. Aanvullende diagnostiek

Wetenschappelijke onderbouwing

Aanvullende diagnostiek bij perinatale stroke bestaat uit de volgende aspecten:

Bij **inspectie van de placenta** kan men eventuele trombi lokaliseren en de placenta beoordelen op insufficiëntie op basis van zichtbare infarcering.(7, 16) Tevens wordt geadviseerd de placenta in te sturen voor PA onderzoek. Aangezien stroke in sommige gevallen door een embolus uit het hart veroorzaakt wordt, is ook een **hartechografie** van belang.(17, 18) Bij cardiale afkomst van de embolus is antistolling geïndiceerd. Bij het verrichten van de MRI moet ook gelet worden op de **halsarteriën** om een arteriële halsdissectie uit te sluiten aangezien ook bij neonaten een halsdissectie kan optreden.(12) Bij aanwezigheid van centrale lijnen wordt geadviseerd actief naar **lijntrombi** of trombi in de grote vaten zoals de vena cava te zoeken als mogelijke oorzaak van stroke.(19)

Ook **protrombotische stollingsafwijkingen** kunnen bijdragen aan het ontstaan van perinatale stroke. Een review artikel over perinatale AIS of SVT laat zien dat protrombotische stollingsafwijkingen gevonden worden bij respectievelijk 42-78% en 14-62.5% van de neonaten met stroke.(20) De meeste studies waren echter retrospectief uitgevoerd, met kleine patiëntenaantallen en zonder controlegroep, waardoor conclusies moeilijk getrokken kunnen worden. Gunther et al. verrichtten een case-control studie bij 91 neonaten met AIS. Verhoogde lipoproteïne (a) was de belangrijkste stollingsafwijking OR 4.8 (95% CI: 2.2 – 10.9), gevolgd door Factor V G1691A (of Factor V Leiden) (OR 3.9, 95%CI 1.7 – 9).(21) Bij de interpretatie van antitrombine, proteïne C en proteïne S plasma waarden is het van belang rekening te houden met leeftijdsafhankelijke normaalwaarden.(22) De meeste waarden vallen in de volwassen range na de leeftijd van 6 maanden; alleen proteïne C bereikt pas de volwassen range tijdens de adolescentie. Bij sepsis of ernstig ziek zijn kan er tijdelijk sprake zijn van lagere waarden door verbruik en dienen afwijkende waarden, na een ziektevrije periode herhaald te worden (m.n. antitrombine, proteïne C en S, FVIII). Bij een reële verlaagde plasma waarde van antitrombine, proteïne S en/of C bij de neonaat is het noodzakelijk om ook bij de ouders diagnostiek te verrichten om een eventueel erfelijke deficiëntie vast te stellen.

Overige overwegingen

Het is nog onduidelijk of het zinvol is om neonaten met perinatale stroke te onderzoeken op de aanwezigheid van protrombotische stollingsafwijkingen. Onderzoek naar deze afwijkingen heeft een aantal voordelen: 1. Vergroten van het inzicht in de etiologie van perinatale stroke; 2. Mogelijk vaststellen van beïnvloedbare etiologische factoren met het oog op volgende zwangerschappen; 3. Wanneer protrombotische stollingafwijkingen worden gevonden kan dit leiden tot laagdrempelige profylactische antistolling bij toekomstige risicomomenten.

Echter, recidieven komen bij perinatale stroke opvallend weinig voor. Dit pleit sterk voor een hoofdrol voor klinische risicofactoren en een bijrol voor protrombotische stollingsfactoren bij het ontstaan van perinatale stroke. Aangezien kennis hierover nog uitbreidend is, adviseren wij om wel onderzoek naar protrombotische risicofactoren in te zetten, bij voorkeur na de acute periode, vanaf de leeftijd van 6 maanden.

Conclusie (niveau 3)

Placentaire afwijkingen, congenitale hartafwijkingen, arteriële halsdissectie, lijntrombose en trombofilie kunnen aanleiding geven tot perinatale stroke. (Lee 2005(7), Lequin 2004(12), Kraus 1999(16), McQuillen 2007(18), Filippi 2004(19), Clossen 2009(20), allen graad C)

Aanbevelingen:

3. Bij neonaten met perinatale stroke wordt geadviseerd de placenta te onderzoeken op trombi en placenta insufficiëntie, en in te sturen voor PA.
4. Bij neonaten met AIS wordt geadviseerd hartechografie te laten verrichten om een eventuele cardio-embolische oorzaak op te sporen.
5. Bij neonaten met AIS wordt geadviseerd om de arteriële halsvaten te onderzoeken op dissectie (MRI/MRA)
6. Bij aanwezigheid van centraal veneuze lijnen wordt geadviseerd om actief te zoeken naar lijntrombi of trombi in de grote vaten zoals vena cava.
7. Bij neonaten met perinatale stroke wordt geadviseerd om te vragen naar familieanamnese t.a.v. trombo-embolische processen en protrombotische risicofactoren en na de leeftijd van 6 maanden bloed af te nemen voor de volgende protrombotische stollingsafwijkingen:

Factor V G1691A (of Factor V Leiden) (EDTA buis, DNA analyse)

Factor II G20210A mutatie (protrombine mutatie) (EDTA buis, DNA analyse)

Proteïne C, proteïne S en antitrombine deficiëntie (citraatbuis)

Lupus anticoagulans (citraatbuis) bij positieve anamnese moeder

MTHFR C677T mutatie (EDTA buis) en homocysteïne gehalte (stolbuis)

Lipoproteïne a (EDTA of stolbuis)

6. BEHANDELING

Wetenschappelijke onderbouwing

Recent zijn twee internationale guidelines gepubliceerd over behandeling van perinatale stroke (tabel 3).(23, 24) Deze guidelines zijn vooral gebaseerd op case-series en expert consensus. Gerandomiseerde en gecontroleerde studies zijn tot op heden niet verricht bij neonaten met perinatale stroke. Doseringsschema's voor laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) en ongefractioneerde heparine (UFH) worden weergegeven in tabel 4.

In de acute fase zijn zowel bij AIS en SVT maatregelen zoals stabilisatie van respiratie en circulatie en een goede hydratatie toestand van groot belang. Neonatale convulsies beïnvloeden de uitkomst negatief en dienen adequaat behandeld te worden. Empirisch starten van sepsis/meningitis therapie wordt geadviseerd tot bekend worden van bloed en liquorkweken.

AIS: Er zijn geen studies beschikbaar over therapie bij neonaten met AIS. Daar het recidief risico zeer klein is, wordt vooralsnog geadviseerd geen antistollingstherapie te starten bij neonatale AIS.(25) Wel wordt antistollingstherapie geadviseerd bij neonaten met een cardio-embolische oorzaak van AIS, ivm een hoger recidief risico (op basis van gegevens bij volwassenen). Wanneer er een recidief optreedt, kan behandeling met trombocytenuitremmers dan wel anticoagulantia (afhankelijk van de oorzaak) overwogen worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en effectiviteit van trombolitica voor de behandeling van neonatale AIS.

SVT: Ook bij neonaten met SVT is het recidief risico klein.(25, 26) Echter, een kleine studie liet uitbreiding van een sinustrombose zien bij 10 van de 40 neonaten zonder antistollingstherapie en bij slechts 1 van de 28 neonaten met antistolling.(27) Hoewel er geen gerandomiseerde studies beschikbaar zijn, lijkt antistolling bij neonaten met SVT voldoende veilig. In de Canadese Stroke Registry, werden 25 neonaten met SVT behandeld met UFH of LMWH. Er traden geen complicaties van de behandeling op.(5) Om deze reden adviseert de American College of Chest Physicians (ACCP), neonaten met SVT zonder ernstige intracerebrale bloedingen te behandelen met anticoagulantia. Daar thalamusbloedingen primair veroorzaakt worden door een SVT, kan men overwegen om neonaten met thalamusbloedingen door SVT, toch te behandelen met anticoagulantia.(28) Bij behandeling is goede follow-up van de bloedingen noodzakelijk.

Overige overwegingen

De voorkeur t.a.v. het type antistollingsmiddel bij behandeling van perinatale stroke gaat bij de werkgroepleden uit naar LMWH i.v.m.: minder controles, mogelijk lager risico op bloedingen, en een betere instelbaarheid dan UFH.

Conclusies:

- I. Niveau 3: Het recidief risico van AIS en SVT is zeer klein. (Fullerton 2007(25), Kenet 2004(26), Kurnik 2003(29), allen graad C)
- II. Niveau 3: Uitbreiding van SVT treedt minder vaak op bij neonaten met antistolling (LMWH of UFH) dan bij neonaten zonder antistolling (Moharir 2006(27), graad C)
- III. Niveau 3: Antistolling lijkt veilig bij neonaten met SVT, ook bij neonaten met een unilaterale thalamusbloeding tgv SVT. (Moharir 2006(27), de Veber 2001(30), Kersbergen 2009(28), allen graad C)

Aanbevelingen:

8. Premature en à terme neonaten met AIS worden niet behandeld met antistollingstherapie, tenzij er een cardio-embolische oorzaak is.
9. Bij cardio-embolische oorzaak van AIS wordt geadviseerd te behandelen met antistollingstherapie (LMWH of UFH). De duur is afhankelijk van de cardiale toestand.
10. Bij een recidief AIS kan men overwegen de patiënt te behandelen met trombocytenuitremming dan wel anticoagulantia afhankelijk van de oorzaak. Overweeg herhaling aanvullende diagnostiek (m.n. echocardiografie, MRI/MRA van de halsvaten)
11. Premature en à terme neonaten met een SVT zonder ernstige intracerebrale bloeding kunnen behandeld worden met LMWH of UFH gedurende een totaal van 12 weken.
12. Bij premature en à terme neonaten met SVT en intracerebrale bloeding wordt geadviseerd hen radiologisch te vervolgen en bij uitbreiding SVT te starten met LMWH. De duur van de behandeling is 12 weken. Bij à terme neonaten met thalamusbloeding t.g.v. SVT kan men antistollingstherapie met LMWH overwegen.

7. REVALIDATIE EN FOLLOW-UP

De beschadigingen ten gevolge van perinatale stroke en de functionele consequenties ervan ontwikkelen en veranderen in de loop van de tijd door groei en ontwikkeling van het kind.

Goede follow-up en adequate revalidatie zijn van groot belang om het kind zo optimaal mogelijk te laten functioneren.

Geadviseerd wordt een follow-up schema te hanteren zoals bij kinderen met asphyxie: afspraken bij 0.5, 1, 2, 3 en 5 jaar op de follow-up poli neonatologie.

Standaard follow-up metingen:

2 jaar: BSID-III (Bayley scale of infant development) of Griffith's test aangevuld met GMFM (Gross motor function measure) /GMFCS (gross motor function classification system) bij kinderen met cerebrale parese

3 jaar: BSID-III of Griffith's aangevuld met GMFM/GMFCS bij kinderen met cerebrale parese

5 jaar: Movement ABC-2 aangevuld met GMFM/GMFCS, Wechsler Preschool and primary Scale of Intelligence-Revised (WPPSI)

8. SAMENVATTING

1. Uitgebreide anamnese naar maternale en foetale/ neonatale risicofactoren is van belang om pathogenese te achterhalen en kans op een recidief in te schatten.
2. Bij verdenking neonatale AIS wordt DW MRI in combinatie met MRA (met aandacht voor mogelijke arteriële dissectie) geadviseerd en bij verdenking SVT MRI/MRV. Echografie van het cerebrum is diagnostisch minder sensitief.
3. Bij neonaten met perinatale stroke wordt geadviseerd de placenta te onderzoeken op trombi en placenta insufficiëntie, en in te sturen voor PA.
4. Bij neonaten met AIS wordt geadviseerd hartechografie te laten verrichten om een eventuele cardio-embolische oorzaak op te sporen.
5. Bij neonaten met AIS wordt geadviseerd om de arteriële halsvaten te onderzoeken op dissectie (MRI/MRA)
6. Bij aanwezigheid van centraal veneuze lijnen wordt geadviseerd om actief te zoeken naar lijntrombi of trombi in de grote vaten zoals vena cava.
7. Bij neonaten met perinatale stroke wordt geadviseerd om te vragen naar familieanamnese tav trombo-embolische processen en protrombotische risicofactoren en na de leeftijd van 6 maanden bloed af te nemen voor de volgende protrombotische stollingsafwijkingen:
 - Factor V G1691A (of Factor V Leiden) (EDTA buis, DNA analyse)
 - Factor II G20210A mutatie (Protrombine mutatie) (EDTA buis, DNA analyse)
 - Proteïne C, proteïne S en antitrombine deficiëntie (citraatbuis)
 - Lupus anticoagulans (citraatbuis) bij positieve anamnese moeder
 - MTHFR C677T mutatie (EDTA buis) en homocysteïne gehalte (stolbuis)
 - Lipoproteïne a (EDTA of stolbuis)
8. Premature en à terme neonaten met AIS worden niet behandeld met antistollingstherapie tenzij er een cardio-embolische oorzaak is.
9. Bij cardio-embolische oorzaak van AIS wordt geadviseerd te behandelen met antistollingstherapie (LMWH of UFH). De duur is afhankelijk van de cardiale toestand.
10. Bij een recidief AIS kan men overwegen de patiënt te behandelen met trombocytenuitremming dan wel anticoagulantia afhankelijk van de oorzaak. Overweeg herhaling aanvullende diagnostiek (m.n. echocardiografie, MRI/MRA van de halsvaten)
11. Premature en à terme neonaten met een SVT zonder ernstige intracerebrale bloeding kunnen behandeld worden met LMWH of UFH gedurende een totaal van 12 weken.
12. Bij premature en à terme neonaten met SVT en intracerebrale bloeding wordt geadviseerd hen radiologisch te vervolgen en bij uitbreiding SVT te starten met LMWH.

De duur van de behandeling is 12 weken. Bij à terme neonaten met thalamusbloeding t.g.v. SVT kan men antistollingstherapie met LMWH overwegen.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht en niveaus van bewijs van de conclusies (EBRO-gradering)

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: preventie of therapie

- A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
- B gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

- 1 Eén systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 Eén onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Tabel 2. Risicofactoren voor Perinatale Stroke

<p>MATERNAAL</p> <p>Verworven (Zwangerschaps)diabetes Antifosfolipide syndroom of autoimmuun aandoeningen Placenta insufficientie of vasculopathie Intrauteriene groeiretardatie Spoed sectio caesaria, afwijkingen in foetale hartfrequentie Drugsmisbruik (cocaine, amfetamines) Infectie, chorioamnionitis, vroegtijdig gebroken vliezen Verhoogde coagulabiliteit (hypertensie/ eclampsia)</p> <p>Congenitaal Protrombotische stollingsafwijkingen *</p>
<p>NEONATAAL</p> <p>Verworven</p> <p>Klinische symptomen Perinatale asfyxie, reanimatie Respiratory distress syndrome Persistente pulmonale hypertensie Hyperviscositeit, dehydratie, "low flow" states Hypotensie Neonatale infecties/ meningitis Ernstige acidose Necrotiserende enterocolitis Cardiale afwijkingen Twin to twin transfusion syndroom Hypoglycemie Renale afwijkingen</p> <p>(Therapeutische) interventies Geboorte trauma, spoed sectio caesarea, vacuümextractie, forceps Centrale lijnen Extracorporale membraan oxygenatie Operatieve ingrepen, zoals cardiologische interventies</p> <p>Medicatie Dexamethason Fresh frozen plasma</p> <p>Congenitaal Etniciteit, geslacht</p> <p>Protrombotische Stollingsafwijkingen Antitrombine deficiëntie Proteïne S deficiëntie Proteïne C deficiëntie Factor V G1691A mutatie Factor II G20210A mutatie MTHFR C677T Hypo- or dysplasminogenemie Verhoogd FVIII Dysfibrinoginemie Lupus anticoagulans/ antifosfolipide antistoffen</p>
<p>Vasculaire afwijkingen Vena van Galen en durale malformaties</p>

Tabel 3. Internationale Richtlijnen m.b.t behandeling van Perinatale Stroke (23, 24)

	American Heart Association (AHA)	American College of Chest Physicians (ACCP)
AIS	Geen behandeling	LMWH of UFH wanneer er sprake is van een cardio-embolische oorzaak van AIS Geen behandeling van niet cardio-embolische AIS Bij recidief AIS: antistollingstherapie of trombocytenaggregatieremming afhankelijk van de oorzaak (duur niet vermeld)
SVT	Overweeg antistollingstherapie (LMWH of UFH) in bepaalde neonaten met ernstige stollingsafwijkingen, multi-pele cerebrale of systemische emboli of zich uitbreidende SVT	LMWH of UFH voor neonaten zonder grote intracerebrale bloedingen, of in neonaten waarin SVT zich uitbreidt
	Trombolysie wordt niet aanbevolen	Trombolysie wordt niet aanbevolen

AIS = arteriële ischemische stroke; SVT = sinoveneuze trombose; LMWH = laag moleculair gewicht heparine; UFH = ongefractioneerde heparine.

Tabel 4. Dosering ongefractioneerde heparine (UFH), laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) en ascal bij neonaten(23)

	Dosis	Monitoring
LMWH		
Nadroparine		
0 – 2 m	120 - 150 E/kg/dosis 2dd sc	Anti-Xa spiegel (afnemen 4 uur na gift LMWH), trombocyten
> 2 m	85.5 E/kg/dosis 2dd sc	
Enoxaparine		
0 – 2 m	1.5 mg/kg/dosis 2dd sc	Therapeutische spiegel: 0.5 – 1.0 U/ml
> 2 m	1.0 mg/kg/dosis 2dd sc	
Dalteparine		
0 – 16 y	129 ± 43 E/kg/dosis 1dd sc	Bij neonaten maandelijks anti-Xa spiegel controleren ivm groei
Tinzaparine		
0 – 2 m	275 E/kg/dosis 1dd sc	
2 – 12 m	250 E/kg/dosis 1dd sc	
1 – 5 y	240 E/kg/dosis 1dd sc	
5 – 10 y	200 E/kg/dosis 1dd sc	
10 – 16 y	175 E/kg/dosis 1dd sc	
Reviparine		
< 5 kg	150 E/kg/dosis 2dd sc	
> 5 kg	100 E/kg/dosis 2dd sc	
Ongefractioneerde heparine		
Oplaaddosis:	75 E/kg in 10 min iv	APTT en trombocyten
Onderhoudsdosis:		Therapeutische APTT spiegel: APTT verlenging die correspondeert met plasma heparine spiegels van 0.3 to 0.7 U/mL anti-Xa activiteit zoals gemeten met amidolytische assay.
< 1 j	28 E/kg/uur iv	Dit komt overeen met ongeveer 1.5 tot 2x uitgangs APTT
> 1 jr	20 E/kg/uur iv	
Ascal	2 – 5 mg/kg/dag 1dd per os	

m = maanden; j = jaar, E = internationale eenheden; mg = milligram; kg = kilogram; sc = subcutaan; iv = intraveneus;

Reference List

- (1) van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA, van Barneveld TA, van de Klundert JLM. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2004.
- (2) Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007 Sep;120(3):609-16.
- (3) Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 Mar;76(2):F88-F93.
- (4) Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004 Mar;3(3):150-8.
- (5) DeVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001 Aug 9;345(6):417-23.
- (6) Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002 Jan;109(1):116-23.
- (7) Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005 Feb 9;293(6):723-9.
- (8) Nwosu ME, Williams LS, Edwards-Brown M, Eckert GJ, Golomb MR. Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging. *Pediatr Neurol* 2008 Sep;39(3):155-61.
- (9) Wu YW, Miller SP, Chin K, Collins AE, Lomeli SC, Chuang NA, et al. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology* 2002 Aug 13;59(3):438-40.
- (10) Wu YW, Lynch JK, Nelson KB. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes. *Semin Neurol* 2005 Dec;25(4):424-34.
- (11) Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak-Gottl U. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke* 2003 Dec;34(12):2887-92.
- (12) Lequin MH, Peeters EA, Holscher HC, de KR, Govaert P. Arterial infarction caused by carotid artery dissection in the neonate. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8(3):155-60.
- (13) Cowan F, Thoresen M. Ultrasound study of the cranial venous system in the human new-born infant and the adult. *Acta Physiol Scand* 1983 Jan;117(1):131-7.

- (14) Venkataraman A, Kingsley PB, Kalina P, Pavlakis SG, Buckwald S, Spinazzola R, et al. Newborn brain infarction: clinical aspects and magnetic resonance imaging. *CNS Spectr* 2004 Jun;9(6):436-44.
- (15) Berfelo FJ, de Haan TR, Groenendaal F, de Vries LS, Govaert P, van Ommen CH. Neonatal sinovenous thrombosis: clinical presentation, riskfactors, imaging results, outcome. *J Thromb Haemost* 2009;7(suppl 2):Abstract OC-TU-063.
- (16) Kraus FT, Acheen VI. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol* 1999 Jul;30(7):759-69.
- (17) Amlie-Lefond CM, Basir MA, Franciosi RA. Fatal neonatal stroke from a prenatal cardiac thrombus. *Pediatr Neurol* 2008 Feb;38(2):140-2.
- (18) McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, Perez M, Ward P, Glidden DV, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke* 2007 Feb;38(2 Suppl):736-41.
- (19) Filippi L, Palermo L, Pezzati M, Dani C, Matteini M, De Cristofaro MT, et al. Paradoxical embolism in a preterm infant. *Dev Med Child Neurol* 2004 Oct;46(10):713-6.
- (20) Cnossen MH, van Ommen CH, Appel IM. Etiology and treatment of perinatal stroke; a role for prothrombotic coagulation factors? *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 Aug 5.
- (21) Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000 Oct;31(10):2437-41.
- (22) Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006 Feb;95(2):362-72.
- (23) Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S.
- (24) Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, DeVeber G, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008 Sep;39(9):2644-91.
- (25) Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 2007 Mar;119(3):495-501.

- (26) Kenet G, Waldman D, Lubetsky A, Kornbrut N, Khalil A, Koren A, et al. Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. A multi-center, case-controlled study. Thromb Haemost 2004 Oct;92(4):713-8.**
- (27) Moharir MSM, MacGregor D, Adams M, Bharucha P, deVeber G. Clinical and radiographic features of thrombosis propagation in neonatal and childhood cerebral sinovenous thrombosis. Ann Neurol 2006;60(suppl):s141.**
- (28) Kersbergen KJ, de Vries LS, van Straaten HL, Benders MJ, Nieuvelstein RA, Groenendaal F. Anticoagulation therapy and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sinovenous thrombosis. Stroke 2009 Aug;40(8):2754-60.**
- (29) Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak-Gottl U. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. Stroke 2003 Dec;34(12):2887-92.**
- (30) DeVeber G, Chan A, Monagle P, Marzinotto V, Armstrong D, Massicotte P, et al. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. Arch Neurol 1998 Dec;55(12):1533-7.**

Disclaimer

Hoewel aan alle pagina's van deze richtlijn de grootst mogelijke zorg is besteed, bestaat er de mogelijkheid dat delen van de informatie verouderd zijn of anderszins niet langer correct. Daarom kunnen er geen rechten aan worden ontleend. De makers van deze richtlijn aanvaarden geen enkele aansprakelijkheid die zou kunnen voortvloeien uit de inhoud van de pagina's. Wel stellen zij op prijs indien zulke onjuistheden aan hen worden gemeld. Mocht u onjuistheden signaleren, wilt u deze dan bij ons melden?