Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom

Deze richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
© 2012 - 2026 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom 1

Inhoudsopgave 2

Startpagina – Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom 5

Zorg bij kinderen met downsyndroom 8

Organisatie van zorg bij kinderen met downsyndroom 11

Transitiezorg 13

Diagnostiek en voorlichting 18

Algemene ontwikkeling bij kinderen met downsyndroom 21

Paramedische zorg 35

Motorische ontwikkeling 36

Early intervention 37

Mondmotorische ontwikkeling 44

Communicatieve ondersteuning bij kinderen met downsyndroom 46

Groei 57

Obesitas 58

Energiebehoefte bij kinderen met downsyndroom 64

Gedrag en psychopathologie 71

Cardiologie 79

Dermatologie 82

Endocrinologie 90

Schildklierafwijkingen bij kinderen met downsyndroom 93

Voorspellende waarde van anti-TPO bepaling bij kinderen met downsyndroom 100

Beleid bij geïsoleerde TSH-verhoging bij kinderen met downsyndroom 108

Op welke wijze er rekening dient te worden gehouden met de verhoogde kans op Diabetes Mellitus bij kinderen met Downsyndroom 115

Hoe er rekening gehouden dient te worden met maag- en darmklachten die vaker voorkomen bij kinderen met Downsyndroom 117

Gastro-intestinale chirurgie 119

Welke screening en diagnostiek gewenst is voor coeliakie bij kinderen met Downsyndroom 159

Hematologie 161

De wijze waarop men rekening dient te houden met aan het immuunsysteem gerelateerde ziektebeelden die vaker voorkomen bij kinderen met Downsyndroom 168

Vaccinaties 170

Of er bij kinderen met Downsyndroom screening dient plaats te vinden voor afwijkingen aan het immuunsysteem 186

KNO-heelkunde 188

Gehoorscreening 190

Otitis media met effusie 195

Neurologie 198

Oogheelkunde 204

Bifocale bril en refractieafwijkingen 218

Keratoconus 233

Cerebral Visual Impairment 245

Orthopedie 247

Orthopedische screening bij kinderen met downsyndroom 250

Behandeling van orthopedische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom 258

Pulmonologie 268

RSV-immunoprofylaxe met palivizumab bij kinderen met downsyndroom 270

Antibioticaprofylaxe voor recidiverende luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom 277

Slaap en OSA bij kinderen met downsyndroom 281

Slaappatroon bij kinderen met downsyndroom 283

Behandeling van obstructief slaap apneu (OSA) bij kinderen met downsyndroom 298

Screening op slaapproblemen en OSA bij kinderen met downsyndroom 307

Tandheelkunde 318

Urologie en nefrologie 326

Urologische en nefrologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom 328

Microlithiasis-screening bij kinderen met downsyndroom 334

Vruchtbaarheid en anticonceptie 341

Vruchtbaarheid bij kinderen met downsyndroom 346

Anticonceptie bij kinderen met downsyndroom 352

Startpagina – Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom

Waar gaat deze richtlijn over?
De richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste medische begeleiding van kinderen met downsyndroom is. Tussen 2022 en 2025 zijn vijftien modules herzien. Voor een beknopt overzicht van de informatie in de specifieke modules, zie het Kerndocument in de Bijlagen

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?
De richtlijn is primair bestemd voor kinderartsen. Daarnaast biedt deze richtlijn zinvolle informatie voor andere zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met downsyndroom.

Voor patiënten
Downsyndroom is een aangeboren aandoening in het erfelijk materiaal. Elk mens heeft 46 chromosomen. Deze bevatten de genen die samen alle erfelijke eigenschappen van de mens bepalen. De chromosomen zijn in alle cellen van het lichaam in tweevoud aanwezig. Bij downsyndroom is chromosoom 21 niet twee maar drie keer aanwezig. Kinderen met downsyndroom hebben een kleine lichaamslengte, een verstandelijke beperking en vertraagde ontwikkeling. Daarnaast kunnen ze bijkomende aandoeningen hebben, zoals aangeboren hartafwijkingen, oogafwijkingen, keel-, neus- en oorproblemen en voedingsproblemen. Bij ieder kind kunnen andere aandoeningen op de voorgrond staan, die de gezondheid bepalen. In Nederland worden gemiddeld per jaar naar schatting 180 kinderen met downsyndroom geboren.

Meer informatie over downsyndroom is te vinden op Thuisarts:

- Mijn kind heeft downsyndroom | Thuisarts.nl
- Mijn kind heeft downsyndroom en slaapt slecht | Thuisarts.nl
- Mijn kind met downsyndroom heeft pijn en problemen met bewegen | Thuisarts.nl
- Ik wil mijn zoon met downsyndroom informatie geven over seks en voorbehoedmiddelen | Thuisarts.nl
- Ik wil mijn dochter met downsyndroom informatie geven over seks en voorbehoedmiddelen | Thuisarts.nl

Meer informatie over downsyndroom is te vinden op de website van de ouderorganisatie Stichting Downsyndroom (SDS): www.downsyndroom.nl

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?
Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire kernwerkgroep en werkgroep met vertegenwoordigers vanuit het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO) en Stichting Downsyndroom.
Daarnaast las een klankbordgroep mee met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Vereniging Artsen Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), Nederlandse Vereniging van Orthoptisten (NVvO), Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU), Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), Nederlandse Vereniging

voor Kinderfysiotherapie/Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (NVFK/KNGF), Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde (KNMT), AJN Jeugdartsen Nederland, Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (NVLF), en de Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)

Status van de richtlijn

Deze richtlijn bevat de ontwikkeling/herziening van vijftien modules van de richtlijn Medische begeleiding van kinderen met Downsyndroom uit 2021.

Toepassen

Minimaal geadviseerde contactmomenten in de medische begeleiding van kinderen met downsyndroom.

Zorgverlener	Leeftijd	Frequentie	Opmerkingen
Kinderarts	0 tot 18 jaar	1x per jaar	Coördinatie van zorg voor kinderen met downsyndroom
Downteam/poli*	0 tot 10 jaar	1x per jaar	
	>10 jaar	1x per 2 jaar	
KNO-arts	0 tot 5 jaar	1x per jaar	
	> 5 jaar	1x per 2 jaar	
	>10 jaar	1x per 3 jaar	
Oogarts	0 tot 2 maanden	Eenmalig	
Orthoptist / oogarts	0 tot 6 jaar	Bij 1, 3, 4 en 6 jaar	
Orthoptist / oogarts	> 8 jaar	1x per 2 jaar	
Tandarts	0 tot 18 jaar	2x per jaar	Vanaf 6 jaar röntgenonderzoek
Orthodontist	> 6 jaar	Op indicatie	
(Kinder)fysiotherapeut	< 3 maanden	Op indicatie	
(Preverbaal) Logopedist	< 3 maanden	Op indicatie	
JGZ-team	0 tot 18 jaar	Conform JGZ-basistakenpakket	Inclusief vaccinaties RVP
Arts VG**	≥ 18 jaar		Reguliere zorg voor volwassenen met downsyndroom

*Contact met zorgverleners in gecoördineerd verband, bij voorkeur een multidisciplinair downteam

** Of verpleegkundig specialist, huisarts (voor basiszorg), revalidatiearts, internist of internist-ouderengeneeskunde (laatste opties voor gespecialiseerde zorg).

Tabel 2 – Minimaal benodigde specifieke screeningstesten

Aandoening	Leeftijd	Frequentie	Screening
Hartafwijking	0 tot 4 weken		Hartecho
Schildklierstoornis	≤1 jaar	In 1e levensmaand, bij 6 en 12 maanden	TSH, vrij T4
	> 1 jaar	1x per jaar	TSH, vrij T4
Coeliakie	< 2 jaar	Optioneel	HLA-DQ2 en -DQ8
	> 2 jaar	1x per 2 jaar*	IgA en IgA tTGA
Heupafwijkingen	Vanaf moment dat het kind stabiel loopt	Eerste keer bij stabiel lopen	X-bekken

* Indien HLA-DQ2 en/of -DQ8 positief of niet verricht is

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Zorg bij kinderen met downsyndroom

Kinderen met downsyndroom hebben levenslang periodieke medische screening nodig. Zij hebben een verhoogd risico op aandoeningen die ook in de gemiddelde populatie voorkomen. Een deel van de zorg heeft een preventief karakter.
In Nederland zijn speciaal voor kinderen met downsyndroom de zogenaamde Downteams of Downpoli's opgericht. Dit zijn multidisciplinaire teams, die de zorg voor de kinderen coördineren met de kinderarts als casemanager. Het hoofddoel van de teams is, door het in multidisciplinair verband aanbieden van medische en paramedische deskundigheid, de lichamelijke conditie van kinderen met downsyndroom te verbeteren en daarmee de voorwaarden te scheppen voor een optimale ontwikkeling. Belangrijk aspect van deze teams is een geïntegreerde en gestructureerde communicatie naar zowel ouders als alle andere zorgverleners, die bij het kind met downsyndroom betrokken zijn (op medisch, educatief en sociaal gebied).
Een lijst van alle Downpoli's in Nederland is te vinden op de website van de Stichting Downsyndroom (https://downsyndroom.nl/meer-info/downpoli/).
Systematische primaire preventie (individueel en collectief niveau) is een specifieke taak voor de jeugdgezondheidszorg. Ook voor kinderen met downsyndroom is het van belang door de JGZ gevolgd te worden, naast het traject binnen de kindergeneeskunde. Via de JGZ worden zij ook gevaccineerd.

Aanbeveling
Bied zorg voor kinderen met downsyndroom in gecoördineerd verband aan, bij voorkeur in een multidisciplinair team (Downpoli of Downteam), met een minimale frequentie van 1x per jaar tot de leeftijd van 10 jaar, en daarna minimaal 1x per 2 jaar.

Transitie

Ouders en kinderen met chronische aandoeningen, waaronder downsyndroom, ervaren problemen in de overgang van de kinder- naar volwassengeneeskunde. Het is van belang dat dit goed begeleid wordt.
De huidige kwaliteitsstandaard transitie van kinderen- naar de volwassenzorg sluit niet erg goed aan bij de transitie van kinderen met downsyndroom naar de volwassenengeneeskunde. De enige bruikbare tools op het moment van het schrijven van deze richtlijn (oktober 2024) zijn de Vinkwijzer en de Groeiwijzers LVB. De komende jaren worden de tools verder ontwikkeld voor kinderen met (Z)EVMB. Mogelijk zullen deze beter geschikt zijn voor de transitie van kinderen met downsyndroom. De verwachting is dat de eerste instrumenten over 2-3 jaar beschikbaar komen.

Aanbeveling
Start de transitie van de kinder- naar de volwassenenzorg rond de leeftijd van 14 jaar. In Tabel 3 staan diverse links naar websites voor handige instrumenten voor de transitie. Doe, voor zover mogelijk, een warme overdracht vanuit de kindergeneeskunde naar één regiebehandelaar in de volwassenen zorg. Idealiter naar de arts VG en zo mogelijk als onderdeel van een multidisciplinaire adolescenten- of 18+-poli. Maak lokaal afspraken over de transitie naar huisarts, internist of internist-ouderengeneeskunde als er geen arts VG beschikbaar is. Dit betreft zowel de klinische als poliklinische zorg. Een volledige brief is essentieel voor de overdracht. Bespreek met ouders/vertegenwoordigers dat op een aantal fronten zaken veranderen en evalueer of zij hierbij ondersteuning nodig hebben: • Van scholing naar (begeleid) werk of dagbesteding • Woonwensen • Financiële zaken (zoals WLZ en Wajong) • Juridische zaken zoals wils(on) bekwaamheid, bewindvoering en mentorschap, curatorschap • Voor seksualiteit/relaties wordt verwezen naar de modules **Vruchtbaarheid** en **Anticonceptie** van de richtlijn **Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom**. • Medische controles die geadviseerd worden Afhankelijk van de hoeveelheid en complexiteit van de problemen, kan het voor kind en ouders wenselijk zijn de hulp van een gratis clientondersteuner te zoeken, als deze nog niet betrokken is. Gebruik onderstaande instrumenten ter ondersteuning van de transitie en attendeer ouders op deze instrumenten.

Tabel 3 – Instrumenten ten behoeve van ondersteuning van transitiezorg

Categorie	Instrument/Ondersteuning	Beschrijving
Transitie-instrumenten	**De Vink Wijzer - Schouders**	7 tips voor transitie, met bruikbare checklists voor artsen en ouders (pagina's 10-12).
	Kwaliteitsstandaard - Kenniscentrum Zorginnovatie (opeigenbenen.nu)	Meer instrumenten, die meer geschikt zijn voor transitie van kinderen met downsyndroom of verstandelijke beperking verwacht in de toekomst.
	Groeiwijzers voor kinderen met downsyndroom	**Groeiwijzer LVB vaardigheden** voor kinderen van 7-13 jaar (opeigenbenen.nu). **Groeiwijzer LVB Klaar voor de start** voor kinderen van 7-13 jaar. Groeiwijzer LVB Hier ben ik voor jongeren van 14-21 jaar.
	Kinderen die 18 worden	Praktische adviezen van de Stichting Downsyndroom voor financiën, school, verzekeringen, bewindvoering/mentorschap, wonen en dagbesteding.
Juridische zaken	**Bewindvoering**	Informatie over bewindvoering, mentorschap en curatorschap (Stichting Downsyndroom).
	NVAVG-notitie vertegenwoordiging (2020)	Notitie over bewindvoering, mentorschap en curatorschap (online revisie).
Cliëntondersteuning	**Jouw Metgezel**	Clientondersteuning voor jongeren met WLZ-uitkering (www.jouwmetgezel.nl).
	Ministerie van VWS - Regelhulp	Clientondersteuning voor jongeren zonder WLZ-uitkering, gratis beschikbaar via diverse organisaties (Regelhulp, Ministerie van VWS).
Beschikbaarheid medisch specialisten	**Vind een arts VG (Vereniging Gehandicaptenzorg Nederland)**	Informatie over medische specialisten in de buurt (vgn.nl). Arts VG poliklinieken in de buurt. (https://www.vgn.nl/nieuws/vind-een-arts-vg-bij-jou-de-buurt)
	Downsyndroom Teams (volwassenen)	Informatie over teams gespecialiseerd in zorg voor volwassenen met downsyndroom (Stichting Downsyndroom).

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Organisatie van zorg bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg voor kinderen met Downsyndroom georganiseerd te zijn?

Aanbeveling

Bied zorg voor kinderen met downsyndroom in gecoördineerd verband aan, bij voorkeur in een multidisciplinair team (Downpoli of Downteam), met een minimale frequentie van 1x per jaar tot de leeftijd van 10 jaar, en daarna 1x per 2 jaar.

Overwegingen

Kinderen met downsyndroom hebben levenslang periodieke medische screening nodig. Zij hebben een verhoogd risico op aandoeningen die ook in de gemiddelde populatie voorkomen. Een deel van de zorg heeft een preventief karakter.

In Nederland zijn speciaal voor kinderen met downsyndroom de zogenaamde Downteams of Downpoli's opgericht. Dit zijn multidisciplinaire teams, die de zorg voor de kinderen coördineren. In elk Downteam is de kinderarts de casemanager. Het hoofddoel van de teams is, door het in multidisciplinair verband aanbieden van medische en paramedische deskundigheid, de lichamelijke conditie van kinderen met downsyndroom te verbeteren en daarmee de voorwaarden te scheppen voor een optimale ontwikkeling. Belangrijk aspect van deze teams is een geïntegreerde en gestructureerde communicatie naar zowel ouders als alle andere zorgverleners, die bij het kind met downsyndroom betrokken zijn (op medisch, educatief en sociaal gebied). Deze wordt opgesteld naar aanleiding van een teambespreking aansluitend aan het bezoek van het kind aan het team. In de teambespreking vindt integratie van de onderzoeksresultaten plaats, en wordt de advisering afgestemd op de mogelijkheden van het kind en de ouders. Een toegevoegde waarde is de opgebouwde specialistische kennis van een dergelijk team op het gebied van het downsyndroom.

Aangetoond is dat zorgcoördinatie en een familie gecentreerde zorg ziekenhuisopnamen en spoedeisende hulp bezoeken kunnen verminderen (Cooley,2009; Palfrey, 2004). De meest efficiënte structuur voor gecoördineerde zorg is die met een sterke primaire basis waarin zorgverleners in samenwerking met de patiënt (en organisatie) de verantwoording nemen voor het traject door het gehele gezondheidszorgsysteem. Patient centered care principes gelden hier. Het Institute of Medicine definieert patiëntgerichte zorg als "Het bieden van zorg, die respectvol is voor en reageert op individuele voorkeuren, behoeften en waarden van de patiënt, en ervoor zorgt dat patiëntwaarden alle klinische beslissingen sturen." (Peeters, 2020; Poitras, 2014).

Afstemming met betrekking tot het programma vooraf met de ouders/begeleiders is belangrijk, evenals goede berichtgeving van de bevindingen aan het hele netwerk van het kind achteraf (Peeters, 2020).

Vooraf is ook van belang dat ieder lid van het team bekend is met wat ieder lid inbrengt in het team, zodat er afstemming is over het uiteindelijke advies. Hierbij is de wijze van overlegstructuur achteraf en de communicatieve rol van een casemanager, meestal de kinderarts essentieel.

Bij recent onderzoek zijn enkele aandachtspunten tevoorschijn gekomen, die de organisatie en de patiënttevredenheid van de Downpoli's zouden kunnen verbeteren (Peeters, 2020).

Naast het aanbieden van zorg, die aansluit bij de aanbevelingen van de medische leidraad moet er een balans bestaan tussen deze meestal medische zaken en het verwachtingspatroon van een dergelijk bezoek van ouders /begeleiders van de kinderen met downsyndroom.
Systematische primaire preventie (individueel en collectief niveau) is een specifieke taak voor de jeugdgezondheidszorg. Ook voor kinderen met downsyndroom is het van belang door de JGZ gevolgd te worden, naast het traject binnen de kindergeneeskunde. Via de JGZ worden zij ook gevaccineerd.

Een lijst van alle Downpoli's in Nederland is te vinden op de website van de Stichting Downsyndroom (https://downsyndroom.nl/meer-info/downpoli/).

Onderbouwing

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Cooley, W. C., McAllister, J. W., Sherrieb, K., & Kuhlthau, K. (2009). Improved outcomes associated with medical home implementation in pediatric primary care. Pediatrics, 124(1), 358–364. https://doi.org/10.1542/peds.2008-2600.
Palfrey, J. S., Sofis, L. A., Davidson, E. J., Liu, J., Freeman, L., Ganz, M. L., & Pediatric Alliance for Coordinated Care (2004). The Pediatric Alliance for Coordinated Care: evaluation of a medical home model. Pediatrics, 113(5 Suppl), 1507–1516.
Peeters, V. (2020). Turning modularity upside down: Patient-centered Down syndrome care from a service modularity perspective. (Proefschrift). Tilburg University.
Poitras, M. E., Maltais, M. E., Bestard-Denommé, L., Stewart, M., & Fortin, M. (2018). What are the effective elements in patient-centered and multimorbidity care? A scoping review. BMC health services research, 18(1), 446. https://doi.org/10.1186/s12913-018-3213-8.

Transitiezorg

Uitgangsvraag

Welke zaken zijn van belang bij de overdracht van de zorg bij kinderen met downsyndroom naar de volwassenenzorg?

Aanbeveling

Aanbeveling-1
Start de transitie van de kinder- naar de volwassenenzorg rond de leeftijd van 14 jaar.
In de tabel onder de aanbeveling staan diverse links naar websites voor handige instrumenten voor de transitie.

Aanbeveling-2
Doe, voor zover mogelijk, een warme overdracht vanuit de kindergeneeskunde naar één regiebehandelaar in de volwassenen zorg. Idealiter naar de arts VG en zo mogelijk als onderdeel van een multidisciplinaire adolescenten- of 18+-poli.

Maak lokaal afspraken over de transitie naar internist of internist-ouderengeneeskunde als er geen arts VG beschikbaar is. Dit betreft zowel de klinische als poliklinische zorg.

Een volledige brief is essentieel voor de overdracht.

Aanbeveling-3
Bespreek met ouders/vertegenwoordigers dat op een aantal fronten zaken veranderen en evalueer of zij hierbij ondersteuning nodig hebben:

- Van scholing naar (begeleid) werk of dagbesteding
- Woonwensen.
- Financiële zaken (zoals WLZ en Wajong)
- Juridische zaken zoals wils(on) bekwaamheid, bewindvoering en mentorschap, curatorschap.
- Voor seksualiteit/relaties wordt verwezen naar de modules Vruchtbaarheid en Anticonceptie van de richtlijn Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom.
- Medische controles die geadviseerd worden

Afhankelijk van de hoeveelheid en complexiteit van de problemen, kan het voor kind en ouders wenselijk zijn de hulp van een gratis clientondersteuner te zoeken, als deze nog niet betrokken is.

Gebruik onderstaande instrumenten ter ondersteuning van de transitie en attendeer ouders op deze instrumenten.

Overwegingen

Kwaliteitsstandaard transitie
Om de kwaliteit van de transitie van de kinder- naar de volwassenzorg te verbeteren is deKwaliteitsstandaard

Jongeren in transitie van kinderzorg naar volwassenenzorg in 2022 gepubliceerd. Hoewel de nieuwe Nederlandse kwaliteitsstandaard (2022) algemene principes geeft voor transitiezorg, zijn deze – anders dan de standaard zelf aangeeft - niet goed toepasbaar bij jongeren met een verstandelijke beperking, waaronder mensen met downsyndroom, omdat de instrumenten die ze in de standaard opgenomen hebben, gericht zijn om mensen met een lichte verstandelijke beperking en uitgaan van de mogelijkheid dat kinderen kunnen praten. In 2024 is het STAP-OP programma opgezet. De komende drie jaar gaat het project STAP-OP de huidige transitiezorg voor jongeren met verstandelijke beperkingen die ook lichamelijke en/of psychische gezondheidsproblemen hebben, onderzoeken en instrumenten ontwikkelen. Allereerst zal kennis vergaard worden, omdat recent onderzoek naar de huidige transitie zorg in de praktijk ontbreekt. Vanuit die kennis worden toolkits ontwikkeld om in de praktijk het transitie proces vorm te geven. Gebruik deze zodra de geschikte instrumenten beschikbaar zijn: Transitie Toolkit VB.
De toolkits die op dit moment beschikbaar zijn, zijn voornamelijk gericht op personen met LVB en zijn minder geschikt voor mensen met downsyndroom met een matige tot ernstige verstandelijke beperking.

Eén instrument uit deze transitietoolkit verstandelijke beperking is goed bruikbaar als kapstok voor ouders en professionals om de transitie vorm te geven: De Vink Wijzer. Hierin worden 7 tips gegeven over aspecten van transitie, vanuit het perspectief van ouders die de (para)medische zaken moeten regelen, aangevuld door inbreng van professionals, onderzoekers en ontwikkelaars. Hierin opgenomen zijn ook praktische checklists voor zaken die geregeld moeten worden. (p10-12)

Voor mensen met downsyndroom en een milde verstandelijke beperking kunnen degroeiwijzers LVB geschikt zijn om met ouders in gesprek te gaan over de verandering naar volwassenheid.

Momenteel wordt de Groei-wijzer EMB ontwikkeld. Mogelijk is deze in de toekomst ook bruikbaar voor jongeren met downsyndroom.
In de kwaliteitsstandaard wordt geadviseerd een transitiecoördinator aan te stellen en een geschreven transitieplan te maken. Onze werkgroep is het unaniem erover eens dat dit niet haalbaar zal zijn op de meeste plekken waar zorg voor kinderen met downsyndroom geleverd wordt.

In de kwaliteitsstandaard wordt weinig informatie gegeven over bewindvoering/mentorschap. Informatie hierover is te vinden in deze NVAVG-notitie over vertegenwoordiging bij mensen met een verstandelijke beperking.

*Daarnaast staat nuttige informatie op de*website van de Stichting Downsyndroom.
Hierin staan praktische adviezen voor het regelen van financiële zaken, school, verzekeringen, bewindvoering/mentorschap, wonen en dagbesteding.

Adviezen van de richtlijn werkgroep
Medische zaken:
Onderstaande adviezen zijn middels expert opinion binnen de richtlijn werkgroep ontwikkeld.
In afwachting van de verdere ontwikkeling van instrumenten in het STAP-OP programma, geven wij enkele concrete adviezen voor transitie bij kinderen met downsyndroom.

Start rond de leeftijd van 14 jaar het gesprek met kind en ouders over de transitie en breng in kaart welke zorgverleners betrokken zijn. Ga na en bespreek wie de zorg over kan nemen als het kind 18 wordt. Ondersteuning van de transitie. Er komt veel kijken bij het transitie proces. Afhankelijk van de hoeveelheid en complexiteit van de problemen, kan het voor kind en ouders noodzakelijk zijn de hulp van een client ondersteuner te zoeken, als deze nog niet betrokken is. Indien er een WLZ-uitkering is kan dit bij www.jouwmetgezel.nl. Indien er geen WLZ-uitkering is kan een van de cliëntondersteuningsorganisaties deze rol vervullen. De hulp van een cliëntondersteuner is gratis. Meer informatie kan gevonden worden via deze link: Cliëntondersteuning | Onderwerp | Regelhulp - Ministerie van VWS

Poliklinische zorg
Er wordt aanbevolen om een warme overdracht te doen vanuit de kindergeneeskunde naar één regiebehandelaar in de volwassenen zorg.
Idealiter wordt deze regiefunctie vervult door een arts VG of een ondersteuner van de arts VG. Helaas is er een groot tekort aan artsen VG in Nederland en zal men lokaal naar eventuele andere oplossingen moeten zoeken. Maak lokaal afspraken over wie deze zorg over kan nemen o.b.v. van beschikbaarheid en affiniteit. Mogelijkheden zijn bijvoorbeeld internist-ouderengeneeskunde of een internist. Op sommige plekken in Nederland zijn 18-plus-poli's waar kinderartsen samen met artsen VG transitie zorg bieden in de jong volwassenleeftijd. Meer informatie kan gevonden worden op de website van Sitchting Downsyndroom.

Zorg, indien mogelijk, voor een (of meer) warme overdracht(en) waarbij de kinderarts en regiebehandelaar volwassen geneeskunde samen een consult doen. Een volledige brief is essentieel voor de overdracht.
In de volwassen zorg is het ongebruikelijk om de zorg multidisciplinair aan te bieden. Voor goede zorgverlening is het belangrijk dat de regiebehandelaar in de volwassenen zorg korte lijnen heeft met andere eerste t/m derdelijns zorgverleners die betrokken zijn in de zorg voor mensen met downsyndroom.

Klinische zorg
Spoedzorg in het ziekenhuis wordt verleend door de vakgroep kindergeneeskunde en/of de SEH artsen. Bij een noodzakelijke opname in het ziekenhuis worden kinderen met downsyndroom opgenomen op een kinderafdeling waar de zorg gericht is op mensen die niet zelfstandig functioneren, met medisch pedagogisch zorgverleners en waar ouders kunnen blijven slapen. Als kinderen met downsyndroom 18 worden zijn ze vaak (nog) niet in staat zelfstandig te functioneren.
Het is voor kinderen en ouders lastig dat er bij de overgang naar de volwassen zorg geen centrale vakgroep aanspreekbaar is bij spoedeisende problematiek. Bij opname is het niet altijd gegarandeerd dat een ouder kan blijven slapen. De verpleging is minder gewend aan mensen die niet zelfstandig kunnen functioneren. Idealiter worden er lokaal afspraken gemaakt om deze factoren te optimaliseren.

Bespreek in de transitiefase meerdere domeinen waarin transitie plaats zullen vinden en verwijs zo nodig naar instanties die ouders daarin kunnen bijstaan
Van scholing naar (begeleid)werk of dagbesteding;
Woonwensen;
Financiële zaken (zoals WLZ en Wajong));
Juridische zaken zoals wils(on) bekwaamheid, bewindvoering en mentorschap, curatorschap;
Voor seksualiteit/relaties wordt verwezen naar het betreffende hoofdstuk in deze richtlijn;

Medische controles die geadviseerd worden.

Tabel 1 – Instrumenten ten behoeve van ondersteuning van transitiezorg

Categorie	Instrument/Ondersteuning	Beschrijving
Transitie-instrumenten	**De Vink Wijzer**	7 tips voor transitie, met bruikbare checklists voor artsen en ouders (pagina's 10-12).
	Kwaliteitsstandaard Jongeren in transitie van kinderzorg naar volwassenenzorg	Meer instrumenten, die meer geschikt zijn voor transitie van kinderen met downsyndroom of verstandelijke beperking verwacht in de toekomst.
	Groeiwijzers voor kinderen met downsyndroom	**Groei-wijzer LVB: Vaardigheden voor zelfstandig leven** voor kinderen van 7-13 jaar (opeigenbenen.nu). Groeiwijzer LVB 7-13 jaar: Klaar voor de start voor kinderen van 7-13 jaar. 14-21 jaar Groei-wijzer LVB: Hier ben ik voor jongeren van 14-21 jaar.
	Kinderen die 18 worden	Praktische adviezen van de Stichting Downsyndroom voor financiën, school, verzekeringen, bewindvoering/mentorschap, wonen en dagbesteding.
Juridische zaken	**Bewindvoering**	Informatie over bewindvoering, mentorschap en curatorschap (Stichting Downsyndroom).
	NVAVG-notitie vertegenwoordiging (2020)	Notitie over bewindvoering, mentorschap en curatorschap (online revisie).
Cliëntondersteuning	**Jouw Metgezel**	Clientondersteuning voor jongeren met WLZ-uitkering (www.jouwmetgezel.nl).
	Ministerie van VWS - Regelhulp	Clientondersteuning voor jongeren zonder WLZ-uitkering, gratis beschikbaar via diverse organisaties (Regelhulp, Ministerie van VWS).
Beschikbaarheid medisch specialisten	**Vind een arts VG (Vereniging Gehandicaptenzorg Nederland)**	Informatie over medische specialisten in de buurt (vgn.nl). Arts VG poliklinieken in de buurt. https://www.vgn.nl/nieuws/vind-een-arts-vg-bij-jou-de-buurt
	Downsyndroom Teams (volwassenen)	Informatie over teams gespecialiseerd in zorg voor volwassenen met downsyndroom (Stichting Downsyndroom).

Onderbouwing

Achtergrond

Ouders en kinderen met chronische aandoeningen, waaronder downsyndroom, ervaren problemen in de overgang van de kinder- naar volwassengeneeskunde.
Deze paragraaf betreft de overdracht van de zorg rond de puberteit. Voor sommige onderdelen van de zorg moet al eerder begonnen worden om zaken voor later te regelen. Denk hierbij aan de aanvraag van dubbele kinderbijslag in de peuterleeftijd of WLZ vanaf de leeftijd van 6-8 jaar.
De huidige kwaliteitsstandaard transitie van kinderen- naar de volwassenzorg bevat nauwelijks instrumenten die geschikt zijn voor gebruik bij de transitie van kinderen met downsyndroom naar de volwassen geneeskunde. De enige bruikbare tools op het moment van het schrijven van deze richtlijn (oktober 2024) zijn De Vink Wijzer en de Groei-wijzers LVB . De komende jaren worden de tools verder ontwikkeld voor kinderen met (Z)EVMB. Mogelijk zullen deze wel geschikt zijn voor de transitie van kinderen met downsyndroom. De verwachting is dat de eerste instrumenten over 2-3 jaar beschikbaar komen.
Omdat deze kwaliteitsstandaard in ontwikkeling is, en mogelijk in de komende jaren al bruikbare instrumenten oplevert, hebben wij gekozen om zelf geen literatuurstudie te doen als fundering voor onze aanbevelingen.
We geven in de aanbevelingen op expertise en ervaring gebaseerde praktische tips ten behoeve van de transitie van kinderen met downsyndroom. Ontwikkeld door de werkgroep leden.

Transitie van zorg naar volwassen geneeskunde bij kinderen met downsyndroom.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Diagnostiek en voorlichting

Op basis van prenataal onderzoek of postnataal op basis van uiterlijke kenmerken en klinische presentatie wordt de diagnose downsyndroom vermoed. Hoe meer kenmerken hoe waarschijnlijker de diagnose downsyndroom is. De uitslag van een chromosomenonderzoek maakt de diagnose definitief.

Het was de Engelse arts John Langdon Down die in 1866 een groep mensen beschreef met overeenkomstige uiterlijke kenmerken en zodoende voor het eerst het syndroom onderkende waaraan later zijn naam verbonden werd.
Veel voorkomende uiterlijke kenmerken bij neonaten met downsyndroom zijn: scheefstand van de ogen naar lateraal boven (upslant eyes) (80%), epicanthusplooien (70%), afgeplat achterhoofd en vlak aangezicht (90%), kleine laagstaande oren (60%), korte en dikke nek (40%) en grote tong. Brede handen met korte vingers, doorlopende handlijnen (50%) en sandal gaps (grote ruimte tussen 1^{e} en 2^{e} teen) (50%). Sommige kinderen met downsyndroom hebben brushfield spots (5%). Veel kinderen met downsyndroom hebben hypotonie en hyperlaxiteit (80%).

Bij vermoeden op downsyndroom is het belangrijk snel genetische diagnostiek te verrichten. Chromosomenonderzoek met behulp van FISH/QF-PCR is de snelste manier om trisomie 21 te bevestigen. Het is afhankelijk van het laboratorium welke techniek wordt toegepast. Bij positieve bevinding wordt tevens een karyogram verricht en bepaald of er sprake is van een de novo trisomie, translocatie of mozaïcisme.

Aanbeveling
Laat bij een vermoeden op downsyndroom met spoed genetische diagnostiek verrichten (zo nodig in overleg met het genetische laboratorium), zodat gezorgd wordt dat de uitslag zo snel mogelijk bekend is.

Het meedelen van (het vermoeden van) de diagnose downsyndroom is geen gemakkelijke opgave. Het diagnosegesprek komt meestal onverwacht voor de kinderarts en de benodigde kennis is niet altijd paraat. Omdat de manier waarop (het vermoeden van) de diagnose downsyndroom wordt verteld veel invloed heeft op ouders, is het belangrijk dat dit zo optimaal mogelijk gebeurt. Het meedelen van (het vermoeden van) de diagnose stelt specifieke eisen aan het gesprek. Hierbij zijn de volgende aandachtpunten van belang:

- Onder ideale omstandigheden voeren de verloskundige/gynaecoloog en de kinderarts het gesprek samen.
- Als men een vermoeden heeft dat een kind downsyndroom heeft, zal men – zo gauw de moeder daar toe in staat is – beide ouders tegelijkertijd informeren.
- Het gesprek vindt plaats in een afzonderlijke ruimte met alleen de ouders en het kind.
- Noem het kind bij de naam en bedenk dat het geen downsyndroom is, maar dat hun kind downsyndroom heeft.
- Na het gesprek zullen de ouders tijd krijgen om ongestoord samen te zijn. Kan de vader er niet bij zijn, dan wordt, in overleg met de moeder, een tweede gesprek met de vader erbij afgesproken.
- Begin het gesprek op een positieve manier door hen bijvoorbeeld te feliciteren met de geboorte van hun pasgeboren baby. Vermijd sombere of negatieve woorden zoals ‘slecht nieuws’ of ‘het spijt mij’, maar zeg bijvoorbeeld ‘onverwacht nieuws’.
- Geef de ouders ruimte voor verdriet en teleurstelling.
- Vertel wat downsyndroom is en waardoor het veroorzaakt wordt.

- Vaak helpt het om te vragen of zij mensen in hun omgeving hebben met downsyndroom, om te begrijpen wat hun referentiekader is.
- Geef een algemeen, actueel beeld over de ontwikkelingsmogelijkheden en sociale mogelijkheden (zie module Algemene ontwikkeling).
- Bespreek dat er een grote individuele spreiding is in ontwikkelingsniveau en dat niet voorspeld kan worden welke potenties een kind met downsyndroom heeft. Maar dat door goede medische- en opvoedkundige begeleiding, programma's voor de stimulering van de ontwikkeling en adequaat onderwijs de mogelijkheden van ieder kind optimaal benut kunnen worden.
- Geef een beeld van de mogelijke medische problemen die voor de eerste periode relevant zijn en schets de behandelingsmogelijkheden daarvan.
- Wijs de weg naar andere informatiebronnen, zoals de Stichting Downsyndroom. Zij hebben voor ouders een gratis informatiepakket.
- Zorg ervoor dat er, desgewenst, contact gelegd kan worden met andere ouders van een kind met downsyndroom (eventueel via de Stichting Downsyndroom).
- Zorg ervoor dat de ouders voorlichting krijgen over de eventuele erfelijke aspecten en over de kans op weer een kind met downsyndroom.
- Zorg voor een vervolgafspraak.

Wat de beste begeleiding na het eerste gesprek is, ligt niet vast. Wel blijkt dat actuele, realistische informatie waarin positieve aspecten van downsyndroom naar voren komen en waarbij ook praktische adviezen gegeven worden, een goede start bevordert en ouders tot steun is. Veel ouders hebben behoefte aan hulp bij het aanpassen aan de nieuwe situatie, aan continuïteit van consistente zorg, aan praktische begeleiding in de dagelijkse zorg en aan hulp bij het zoeken van verdere noodzakelijke hulpverleners en bij het leggen van contact met andere ouders of oudervereniging. Ook is goede begeleiding bij de verwerking van het levend verlies belangrijk.

Aanbevelingen

- Zorg voor continuïteit van consistente zorg in de eerste periode in het ziekenhuis en/of thuis.
- Let er op of de ouders zo nodig hulp krijgen bij het verwerken van hun verdriet en teleurstelling van het levend verlies, het accepteren van de verstandelijke beperking van hun kind en bij de aanpassing aan de nieuwe situatie.
- Zorg zo nodig voor begeleiding bij het zoeken naar verdere informatie en contact leggen met andere ouders of oudervereniging. Er zijn ouders die weten dat er een oudervereniging met verdere informatie is en contact willen, maar er aanvankelijk zelf niet toe komen.
- Zorg voor begeleiding bij het vinden van de noodzakelijke andere hulpverleners met ervaring met downsyndroom.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Algemene ontwikkeling bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Hoe verloopt de algemene ontwikkeling bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Wees bewust van de algehele ontwikkelingsachterstand van kinderen met downsyndroom.

Maak ouders attent op de specifieke ontwikkelingsmogelijkheden van hun kind.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Vergelijkende studies tussen normaal ontwikkelende kinderen en kinderen met downsyndroom naar de algemene ontwikkeling zijn weinig beschreven in de literatuur. Er zijn drie vergelijkende studies geïncludeerd in de literatuuranalyse.

Een Italiaanse studie toont aan dat kinderen met downsyndroom bij het handhaven van een staande houding meer beweging laten zien dan kinderen zonder downsyndroom, zowel mediaal-lateraal, anterieur-posterieur als in de lengte (Rigoldi, 2011). Deze studie concludeert dat kinderen met downsyndroom door hypermobiliteit hun houding minder goed kunnen handhaven dan kinderen zonder downsyndroom.

Gepoolde data van 3 observationele studies tonen aan dat kinderen met downsyndroom een achterlopende ontwikkeling hebben op diverse domeinen (Will, 2018) in vergelijking met kinderen in de algemene populatie (AP). De gemiddelde non-verbale mentale leeftijd is in de verschillende leeftijdsgroepen downsyndroom versus algemene populatie: 7,0 maanden versus 11,2 maanden; 13,6 maanden versus 20,7 maanden; en 18,5 versus 31,8 maanden. Analyse toont deze achterstand ook aan in alle domeinen apart: motorische ontwikkeling, spraaktaalontwikkeling, sociale vaardigheden en algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL).

Een Spaanse studie heeft de communicatieve vaardigheden van kinderen met en zonder downsyndroom vergeleken, waarbij gepaard is op mentale leeftijd. Dit toont een achterstand bij kinderen met downsyndroom op 2 subdomeinen: morfosyntactische complexiteit (zinsbouw en/of vervoegingen) en de lengte van de 3 langste zinnen. Het toont geen verschil op de aanvang van gecombineerde woorden zeggen. Dit geeft weer dat deze specifieke communicatieve vaardigheden achterlopen ten opzichte van de mentale leeftijd, of zich op hetzelfde niveau bevinden.

Groot nadeel van deze literatuurselectie, is dat alleen studies met vergelijkend onderzoek zijn geïncludeerd. Veel studies in dit domein maken gebruik van normdata, welke niet in het onderzoek zelf zijn verkregen en zijn om deze reden geëxcludeerd.

Bij deze uitgangsvraag ligt de focus op de algemene ontwikkeling van kinderen met downsyndroom. Onder andere sociaal emotionele ontwikkeling en gedragsproblemen hangen nauw samen met de algemene ontwikkeling en zijn hierop van invloed.

Mate van verstandelijke beperking
In de literatuur zijn 11 studies gevonden die niet-vergelijkend onderzoek naar (een domein van) de ontwikkeling van kinderen met downsyndroom beschrijven. Hierbij zijn studies geïncludeerd met n>50, vergelijkbare uitkomstmaten (bijvoorbeeld alleen schaalscores die vergeleken kunnen worden met kinderen uit de algemene populatie) en publicatiedatum na 1992.

Hieruit is een overzicht van de belangrijkste resultaten gemaakt, zie onderstaande tabel.
Dit overzicht is geen volledige weergaven van alle uitkomsten, maar geeft alleen die uitkomsten weer, waarmee een overzicht kan worden gegeven.

Het overzicht in tabel 1 toont een grote variatie in de mate van verstandelijke beperking, op alle verschillende domeinen.

Wat betreft algehele ontwikkeling is het gemiddelde quotiënt 1,9. Dit wil zeggen dat de gemiddelde ontwikkelingsleeftijd factor 1,9 lager is dan de kalenderleeftijd; bijvoorbeeld een ontwikkelingsleeftijd van 5 jaar bij een kalenderleeftijd van 9,5 jaar.

Tabel 1 Ontwikkeling van kinderen met downsyndroom (DS)

Studie	Cases en leeftijd	Meet-instrument	Uitkomstmaten	Belangrijkste resultaten
Will 2018 (VS)	N= 64 DS, 69 AP L=5-45m	MSEL VABS	Algehele ontwikkeling (non-verbale mentale leeftijd)	DS versus AP: - 7,0m (± 2,5) versus 11,2m (± 2,2) - 13,6m (± 3,3) versus 20,7m (± 4,2) - 18,5m (± 3,7) versus 31,8m (± 4,2) (Cohen's *d* 1,74-4,00)
			Motorische ontwikkeling	Lagere score in DS met zeer groot effect (Cohen's *d* 2,59-2,89)
			Taalontwikkeling	Lagere score in DS met zeer groot effect (Cohen's *d* 1,48-3,66)
			Sociale vaardigheden	Lagere score in DS met zeer groot effect (Cohen's *d* 1,24-2,05)
			ADL	Lagere score in DS met zeer groot effect (Cohen's *d* 1,15-2,05)

Aoki 2018 (Japan)	N=158 DS L=10-48m (gem. 25,5m)	KSPD	Algehele ontwikkeling	Ontwikkelings- versus kalenderleeftijd - 10,3m versus 19,3m - 13,9m versus 29,2m - 18,3m versus 40,9m Meisjes met DS hebben significant hogere mentale leeftijd dan jongens met DS
			Cognitieve ontwikkeling	Ontwikkelings- versus kalenderleeftijd - 10,8m versus 19,3m - 14,3m versus 29,2m - 19,7m versus 40,9m
			Motorische ontwikkeling	Ontwikkelings- versus kalenderleeftijd - 9,4m versus 19,3m - 13,2m versus 29,2m - 17,0m versus 40,9m
			Taalontwikkeling	Ontwikkelings- versus kalenderleeftijd - 10,9m versus 19,3m - 13,6m versus 29,2m - 16,2m versus 40,9m
Van Gameren 2011 (Nederland)	N=285 DS L=7,8-9,1j (gem 8,1j)	MCSA	Algehele ontwikkeling	Ontwikkelings- versus kalenderleeftijd 3,9j (SD 0,87, range <2,4-6,8j) versus 8,1j (SD 0,15, range 7,8-9,1j) Meisjes met DS hebben significant hogere ontwikkelingsleeftijd (gem 4,2 j) dan jongens met DS (gem 3,6 j).
			Verbale ontwikkeling	Lagere score in DS met zeer groot effect (Cohen's *d* 3,15)
			Perceptieve ontwikkeling	Lagere score in DS met zeer groot effect (Cohen's *d* 3,29)
			Motorische ontwikkeling	Lagere score in DS met zeer groot effect (Cohen's *d* 3,84)
Van Gameren 2013 (Nederland)	N=322 DS L=16-19j (gem 18,3j)	VISK	Sociale vaardigheden	Hogere probleemscore in kinderen met DS (Cohen's *d* 1,50-1,69) Meeste problemen op de subdomeinen: 'oriëntatie in tijd, plaats en activiteit' en 'begrijpen van sociale informatie'. Jongens met DS hebben meer problemen in hun sociale functioneren dan meisjes met DS
		SRZ	Algehele ontwikkeling	- IQ 50-69: 16,8% (milde VB) - IQ 35-49: 43,3% (matige VB) - IQ 20-34: 30,2% (ernstige VB) - IQ <20: 9,7% (zeer ernstige VB)

		Niet gestandaardiseerde vragenlijst	Dagelijkse vaardigheden	Circa 80% kan zelf eten met mes en vork, zichzelf uitkleden en zwemmen. Ongeveer 60% kan zelfstandig opstaan, zichzelf aankleden, wassen en verzorgen. Minder dan 15% kan zelf een eenvoudige maaltijd koken of betalen in een winkel. Talige communicatie: 44% is verstaanbaar voor iedereen, 29% wordt verstaan door bekenden, 20% alleen door enkele nabije personen en 9% kan niet spreken.
De Graaf 2019 (Nederland)	N=669 DS uit NL, 1953 DS uit VS L=alle	Niet gestandaardiseerd vragenlijst	Dagelijkse vaardigheden	Lopen: 50% op L=2j1m, 90% op L=3j3m, 98% op L=21-30j Redelijk praten: 50% op L=11j10m Eigen verzorging: 50% op L=13j, 75% op L=24j Lezen: 25% op L=8j1m, 48% op L=21-30j Schrijven: 25% op L=11j, 37% op L=21-30j Eigen eten klaarmaken: 25% op L=15j; 38% op L=21-30j Vaardigheden voor zelfstandig leven: 8% op L=16-20j, 16% op L=21-30j Zelfstandig reizen: 9% op L=16-20j, 19% op L=21-30j
Marchal 2016 (Nederland)	N=123 DS L=10,7j (metingen op 6m, 12m, 24m en 10,7j)	BSID-II SON-R	Algehele ontwikkeling	Ontwikkelings- versus kalenderleeftijd - 3,8m versus 6,0m - 6,7m versus 12m - 14,2m versus 24m - 4j3m (range 10m-6j10m) versus 10j8m Significante correlatie (matig tot groot) tussen ontwikkeling op L=6m, 12m en 24m en ontwikkeling op L=10,7j.
		BSID-II M-ABC 2	Motorische ontwikkeling	Ontwikkelings- versus kalenderleeftijd - 3,5m versus 6,0m - 6,3m versus 12,0m - 11,3m versus 24,0m

		VABS	Adaptief functioneren	Ontwikkelings- versus kalenderleeftijd - Totaal: 4j6m (range 1j2m-7j6m) versus 10j8m - Communicatie: 4j10m versus 10j8m - ADL: 4j3m versus 10j8m - Sociaal functioneren: 5j5m versus 10j8m
Dykens 1994 (VS)	N=80 DS L=1-11,5j (gem. 6,08j)	VABS	Adaptief functioneren	Ontwikkelings- versus kalenderleeftijd - Totaal: 3j2m versus 6j1m - Communicatie: 2j11m versus 6j1m - ADL: 3j4m versus 6j1m - Sociaal functioneren: 3j4m versus 6j1m
Malak 2013 (Polen)	N=79 DS L=gem. 6j3m ± 4j6m	GMFM-88	Mentale en psychomotore ontwikkeling	- normaal: 7% - milde beperking: 7% - matige beperking: 70% - ernstig beperking: 4% Geen verschil tussen jongens en meisjes met DS
Sabat 2019 (Chili)	N=53 DS L=12-17j (gem. 14,57j)	WISC-III WAIS-IV	Algehele ontwikkeling	Totale IQ: 42,45 (SD 6,47) Verbale IQ: 49,34 (SD 9,77) Performale IQ: 47,28 (SD 8,20)
Wassant 2008 (Thailand)	N=100 DS L=3-6j	CAT/CLAMS		Gem. IQ: 63,78 +- 11,25 (range 32-91) - IQ 70-90: 29% - IQ 50-70: 62% - IQ 35-50: 7% - IQ 20-35: 2%
Winders 2019 (VS)	N=509 DS L=0-10j	Niet gestandaardiseerde vragenlijst	Motorische ontwikkeling	Leeftijd waarop het kind de vaardigheid beheerst: Zitten: 50% op L=10,3m, 95% op L=15,0m Kruipen: 50% op L=17,9m, 95% op L=28,9m Loslopen: 50% op L=26,0m, 95% op L=40,0m Driewieler rijden: 50% op L=57,6, 95% op L=77,9m Trap oplopen (doorstappend): 50% op L=57,6m, 95% op L=82,8m Geen verschil tussen jongens en meisjes met DS.

*** Cohen's *d* effect grootte: < 0,2 verwaarloosbaar effect; 0,2-0,5 klein effect, 0,5-0,8 matig effect, 0,8-1,3 groot effect, ≥ 1,3 zeer groot effect**

Afkortingen: DS - downsyndroom, AP – algemene populatie, ADL - algemene dagelijkse levensverrichtingen, L = leeftijd, m = maand(en), j = ja(a)r(en), versus = versus, VB = verstandelijke beperking
Afkortingen meetinstrumenten: BSID-II = Bayley Scales of Infant Development II, CAT/CLAMS = Capute Scales Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic & Auditory Milestones Scale, GMFM-88 = Gross Motor Function Measure-88, KSPD = Kyoto Scale of Psychological Development, M-ABC 2 = Movement Assessment Battery for Children, MSCA = McCarthy Scales of Children's Abilities, MSEL = Mullen Scales of Early Learning, SON-R = Snijders-Oomen Nonverbal Intelligence test 2,5-7, revised edition, SRZ = Sociale Redzaamheidsschaal voor Zwakzinnigen, VABS = Vineland Adaptive Behaviour Scales, VISK = Vragenlijst voor Inventarisatie van Sociaal gedrag van Kinderen, WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale IV, WISC-III = Wechsler Intelligence Scale for Children III

Mate van zelfredzaamheid
Van Gameren bracht de zelfredzaamheid in kaart van jongeren met downsyndroom op 18-jarige leeftijd. Globaal kan het functioneren van deze jongeren als volgt worden omschreven:

- 80% van de jongeren kan zelfstandig: zich uitkleden, eten met mes en vork, zwemmen.
- 60% van de jongeren kan zelfstandig: opstaan (aankleden, gezicht wassen, toilet bezoek), ontbijt klaarmaken, drinken pakken en tafeldekken.
- 40% van de jongeren kan zelfstandig: fietsen op een gewone fiets, een eenvoudig briefje schrijven of lezen, een eenvoudige optelsom (onder de 10) maken, iemand opbellen, schoenveters strikken.
- 20% van de jongeren kan zelfstandig: naar een bekend adres gaan, alleen fietsen op bekende routes, met begeleiding een maaltijd klaarmaken, gevaarlijke situaties herkennen
- ≤ 10% van de jongeren kan zelfstandig: een eenvoudige maaltijd koken, betalen in een winkel, op tijd zijn (bijvoorbeeld om 6 uur eten), een bekende rit met het openbaar vervoer maken.

Vrijwel alle jongeren met downsyndroom leren praten. Driekwart van de jongeren kan het goed duidelijk maken als hij/zij iets niet wil. Bijna de helft van de jongeren praat zo dat hij/zij door de meeste mensen wordt begrepen. 20% van de jongeren wordt alleen door de naaste verzorgers begrepen. 10% kan niet (of nauwelijks) praten.

Vrijwel alle jongeren en (jong)volwassenen met downsyndroom zijn in meer of mindere mate afhankelijk en hebben moeite om goed sociaal te functioneren. Elk kind heeft individuele talenten. De beperkingen zijn meestal niet op alle gebieden evenveel aanwezig. Sommige van de jongeren kunnen bijvoorbeeld wel fietsen maar niet lezen, terwijl anderen kunnen lezen maar niet kunnen fietsen. Elke vaardigheid die een jongere met downsyndroom aanleert, verbetert zijn of haar zelfredzaamheid. Het is belangrijk dat kinderen met downsyndroom goede begeleiding en scholing krijgen, zodat ze alles kunnen leren wat er binnen hun mogelijkheden ligt.
Dit overzicht is opgenomen in de brochure Leven met Downsyndroom (Van Gameren, 2013), te downloaden op www.tno.nl/downsyndroom.

Mijlpalen motorische ontwikkeling
Winders (2019) heeft een schematische weergave gemaakt van de grof motorische ontwikkeling van kinderen

met downsyndroom (zie tabel 2).

Tabel 2 Leeftijd (in maanden) waarop vaardigheden behaald worden

Vaardigheid	Gemiddeld	SD	95%*
Rollen van rug naar buik	6,5	1,6	9,3
Zitten	10,3	3,1	15,0
1,5 meter tijgeren	14,2	4,9	23,2
Optrekken tot staan vanuit zit	16,9	5,3	26,8
Kruipen op handen en knieën 3 meter	17,9	6,7	28,9
Langs lopen	18,4	5,9	28,1
3 meter lopen met ondersteuning aan 2 handen	19,2	6,1	31,3
2 stappen loslopen	22,9	6,5	35,3
4,5 meter loslopen	26,0	8,4	40,0
Trap oplopen (bijstappend)	39,5	8,1	52,0
Trap aflopen (bijstappend)	41,5	9,4	60,3
Eenmaal springen	48,0	11,2	68,1
30 meter rennen in 15 sec	49,5	10,4	67,8
4,5 meter fietsen	57,6	12,0	7,9
Trap op lopen alternerend	57,6	12,0	82,8
Trap af lopen alternerend	82,1	16,3	112,0

*** Leeftijd waarop 95% van de kinderen met downsyndroom de vaardigheid kan uitvoeren**

Lauteslager (2020) heeft de ‘Basismotorische vaardigheden van Kinderen met het syndroom van Down’ (BVK) ontwikkeld; een test voor de motorische ontwikkeling van kinderen met downsyndroom. Hierbij heeft hij een model gemaakt, wat voorspelt wanneer 50% van de kinderen met downsyndroom een bepaalde vaardigheid volledig beheerst, zie tabel 3.

Tabel 3 Leeftijd (in maanden) waarop 50% van de kinderen met downsyndroom het testitem van de Basismotorische vaardigheden van Kinderen met het syndroom van Down (BKV) volledig beheerst

Vaardigheid	Leeftijd (maanden)
Benen heffen in rugligging	6
Uitreiken in rugligging	8
Hoofd heffen in rugligging	12
Ellebogensteun in buikligging	13
Omrollen van buik naar rug	19
Omrollen van rug naar buik	15
Zitten	22
Voortbewegen over de grond	25
Lopen met steun	24
Staan met steun	29
Gaan staan met steun	25
Staan zonder steun	41
Tot zit komen	>72
Lopen zonder steun	38
Gaan staan zonder steun	67

Beschikbare testen
Het is van belang om te beseffen dat de hoogte van het IQ van kinderen met downsyndroom niet veelzeggend is. De mate van zelfredzaamheid wordt niet alleen bepaald door IQ. Bijvoorbeeld ook de sociaal-emotionele ontwikkeling en gedrag is hierbij van groot belang.

De huidige beschikbare ontwikkelingstesten en IQ-testen zijn niet goed geschikt voor kinderen met downsyndroom en geven derhalve een beperkt beeld van hun mogelijkheden. Het wordt daarom niet aangeraden om globale ontwikkelingstesten of IQ-testen als screeningsinstrument te gebruiken.

Testen die zich richten op subdomeinen kunnen in de zorg wel zinvol zijn om bepaalde mogelijkheden of beperkingen van het kind in kaart te brengen. Voorbeelden hiervan zijn de Gross Motor Function Measure (GMFM), de Basismotorische vaardigheden van Kinderen met het syndroom van Down (BVK) en het capaciteitenprofiel (CAP).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Het is belangrijk dat ouders weten dat hun kind een ontwikkelingsachterstand heeft die zichtbaarder wordt naarmate het kind ouder wordt. Tegelijkertijd is het belangrijk dat ouders weten dat die achterstand per individu kan verschillen en dat er over het algemeen sprake is van een disharmonisch ontwikkelingsprofiel. Achterstanden kunnen op een of enkele domeinen veel groter zijn dan op andere domeinen. Er is een verschil tussen ontwikkelingsleeftijd en aangeleerde vaardigheden door ervaring in het dagelijks leven. Het is belangrijk om te benadrukken dat kinderen met downsyndroom op andere leeftijden ontwikkelingsmijlpalen halen dan andere kinderen, maar dat zij wel veel ontwikkelingsmijlpalen halen. Inzet van early intervention,

(kinder)fysiotherapie en/of ergotherapie, en logopedie wordt vanaf enkele maanden aangeraden. Deze methode en therapieën zijn niet alleen direct van invloed op het kind, maar vooral ook indirect doordat de ouders meer input krijgen over de manier waarop ze hun kind vaardigheden kunnen aanleren. Schakel zo nodig een kinderergotherapeut in om de zelfredzaamheid te vergroten. Wijs ouders ook op de mogelijkheid om via de gemeente een indicatie te verkrijgen voor professionele begeleiding bij het werken met een ontwikkelingsstimuleringsprogramma, zoals Kleine Stapjes. Ook hier gaat het niet alleen om de directe begeleiding van het kind door een professional, maar vooral ook om de ouders te helpen zelf met het programma te kunnen werken. Maak ouders attent op het bestaan van hulpmiddelen op het gebied van onder andere motoriek en vervoer. Tenslotte, kinderen met downsyndroom hebben problemen met generalisatie van vaardigheden. Het komt voor dat een kind vaardigheden niet in de klinische situatie laat zien, maar wel in de thuissituatie of op school.

Onderbouwing

Achtergrond

Kinderen met downsyndroom hebben een algehele ontwikkelingsachterstand, variërend van een milde tot (zeer) ernstige ontwikkelingsachterstand. Ook is er een grote variatie in wat kinderen met hetzelfde IQ kunnen presteren (IQ geeft maar beperkt aan welke dagelijkse en schoolse vaardigheden bereikt kunnen worden).

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	Motor development The motor development in children with Down syndrome is likely slower than in children without Down syndrome. *Sources: (Rigoldi, 2011; Will, 2018)*

Very low GRADE	Mental age Children with Down syndrome likely have a lower mental age than age matched children without Down syndrome. *Sources: (Galeote, 2014; Will, 2018)*

Very low GRADE	Language development Children with Down syndrome likely have a slower language development than age matched children without Down syndrome. *Sources: (Galeote, 2014; Will, 2018)*

Very low GRADE	Socialization Children with Down syndrome may score lower on tests of socialization than age matched children without Down syndrome. *Sources: (Will, 2018)*

Very low GRADE	Daily living skills Children with Down syndrome may score lower on tests of daily living skills than age matched children without Down syndrome. *Sources: (Will, 2018)*

Samenvatting literatuur

Description of studies

Rigoldi (2011) reported the results of an Italian cohort/observational study. They included 37 children with Down syndrome (mean age 9.2 years) and a control group of 10 children without Down syndrome (mean age 8.1 years), and 58 teenagers with Down syndrome (mean age 16.7 years) and a control group of 15 teenagers without Down syndrome (mean age 18.0 years). The authors analyzed the postural control of the participants, by measuring range of motion and trajectory length of the center of pressure while standing upright for 30 seconds.

Galeote (2014) reported the results of a Spanish cohort/observational study, including 92 children with Down syndrome and a control group of 92 children without Down syndrome. The participants were matched on mental age, as assessed with the Brunet-Lézine Psychomotor Development Scale-Revised and tested with the MacArthur Communicative Development Inventories (CDI). The participants were divided into three groups based on mental age; 20 to 22 months, 23 to 25 months; and 26 to 29 months. Outcomes were percentage of children combining words, average number of words per sentence, and morphosyntactic complexity.

Will (2018) reported the results of the pooled data from three observational studies in the USA. They included 64 children with Down syndrome (DS) and 69 typically developing children (TD), matched on mean chronological age. The participants were divided into three groups based on chronological age; 5 to 12 months, 13 to 24 months, and 25 to 45 months. Participants completed the Mullen Scales of Early Learning, from which an estimate of nonverbal mental age was derived. The Vineland Adaptive Behavior Scales-Survey Interview Form-Second Edition was used to interview their parents, with the outcomes motor development (Motor Skills Domain standard score (DSS), language development (Communication DSS), social skills (Socialization DSS), daily living skills (Daily Living Skills DSS). All standard scores have a mean of 100, and standard deviation of 15.

Results

Motor development

One study (Rigoldi, 2011) analyzing postural control reported a greater medial-lateral range of motion in children with Down syndrome (23.8 mm/m, SD 7.4) than in typically developing children (18.0 mm/m, SD 6.5,

p<.05); a greater anterior-posterior range of motion in children with Down syndrome (29.3 mm/m, SD 9.9) than in typically developing children (14.2 mm/m, SD 6.2, *p*<.05); a greater trajectory length in typically developing children (457 mm/m, SD 196) than in children with Down syndrome (226 mm/m, SD 86, *p*<05).

Will (2018) reported that children with Down syndrome aged 5 to 45 months had lower Motor Skills DSS than typically developing children (5 to 12 months DS 67.6 ± 11.0, TD 96.2 ± 9.9, Cohen's *d* 2.7; 13-24 months DS 74.3 ± 9.4, TD 98.1 ± 6.9, Cohen's *d* 2.89; 25 to 45 months DS 68.8 ± 8.0, TD 95.1 ± 11.9, Cohen's *d* 2.59). In a multiple regression controlling for age, there was a significant difference between the two groups, with typically developing children scoring higher than children with Down syndrome (*b*=26.04, *p*<.001).

Mental age

One study (Galeote, 2014) reported mental age in relation to chronological age among 92 children with Down syndrome and 92 typically developing children. At a mental age of 20 to 22 months, the average chronological age was 39.5 (95% CI 21.0 to 68.4) months in children with Down syndrome (n=33) and 21.4 (95% CI 16.0 to 30.3) months in typically developing children (n=33). At a mental age of 23-25 months, the average chronological age was 42.3 (95% CI 27.0 to 64.0) months in children with Down syndrome (n=29) and 23.8 (95% CI 19.4 to 31.2) months in typically developing children (n=29). At a mental age of 26 to 29 months, the average chronological age was 57.0 (95% CI 39.0 to 71.0) months in children with Down syndrome (n=30) and 27.1 (95% CI 16.0 to 33.4) months in typically developing children (n=30). No test of statistical significance was performed.

Will (2018) reported chronological age in relation to nonverbal mental age among 64 children with Down syndrome and 69 typically developing children. At a chronological age of 5 to 12 months, the average nonverbal mental age was 7.0 ± 2.5 months in children with Down syndrome (n=26) and 11.2 ± 2.2 months in typically developing children (n=30, Cohen's d 1.74). At a chronological age of 13 to 24 months, the average nonverbal mental age was 13.6 ± 3.3 months in children with Down syndrome (n=19) and 20.7 ± 4.2 months ir typically developing children (n=18, Cohen's *d* 1.87). At a chronological age of 25 to 45 months, the average nonverbal mental age was 18.5 ± 3.7 months in children with Down syndrome (n=19) and 31.8 ± 4.2 months ir typically developing children (n=21, Cohen's *d* 4.00).

Language development

One study (Galeote, 2014) reported that at a mental age of 20 to 22 months, 39% (SD 13) of children with Down syndrome and 27% (SD 9) of children without Down syndrome had begun combining words; at a mental age of 23 to 25 months, 66% (SD 19) of children with Down syndrome and 83% (SD 24) of children without Down syndrome had begun combining words; at a mental age of 26 to 29 months, 97% (SD 29) of children with Down syndrome and 100% (SD 30) of children without Down syndrome had begun combining words. Group differences were not statistically significant (chi-square *p*>.05).

Further, Galeote (2014) reported that at a mental age of 20 to 22 months, the average length of the three longest sentences was 1.6 (SD 1.0) words among children with Down syndrome and 1.4 (SD 0.9) words among children without Down syndrome; at a mental age of 23 to 25 months, it was 2.3 (SD 1.3) words among

children with Down syndrome and 3.4 (SD 2.4) words among children without Down syndrome; at a mental age of 26 to 29 months, it was 4.4 (SD 2.5) words among children with Down syndrome and 5.4 (SD 2.5) words among children without Down syndrome (ANOVA $p<.05$, partial η^2 0.03).

Galeote (2014) also reported morphosyntactic complexity of utterances, as measured with the Communicative Development Inventories (CDI). At a mental age of 20 to 22 months the mean morphosyntactic complexity was 0.8 (SD 2.0) among children with Down syndrome and 1.3 (SD 2.9) among children without Down syndrome. At a mental age of 23 to 25, it was 3.1 (SD 5.3) among children with Down syndrome and 6.9 (SD 6.3) among children without Down syndrome. At a mental age of 26 to 29 it was 10.8 (SD 9.0) among children with Down syndrome and 16.7 (SD 8.4) among children without Down syndrome (ANOVA $p<.05$, partial η^2 0.07).

Will (2018) reported that children with Down syndrome aged 5-45 months had lower Communication DSS than typically developing children (5 to 12 months DS 77.9 ± 16.8, TD 100.0 ± 12.8, Cohen's *d* 1.48; 13-24 months DS 80.3 ± 4.3, TD 95.6 ± 8.1, Cohen's *d* 2.36; 25 to 45 months DS 73.1 ± 8.3, TD 106.9 ± 10.1, Cohen's *d* 3.66). In a multiple regression controlling for chronological age, there was a significant difference between the two groups, with typically developing children scoring higher than children with Down syndrome (b=26.60, $p<.001$).

Socialization
Will (2018) reported that children with Down syndrome aged 5 to 45 months had lower Socialization DSS than typically developing children (DS 85.4 ± 10.8, TD 101.3 ± 8.0, Cohen's *d* 1.68; DS 87.1 ± 10.8, TD 98.5 ± 7.3, Cohen's *d* 1.24; DS 79.8 ± 7.9, TD 98.7 ± 10.3, Cohen's *d* 2.05). In a multiple regression controlling for chronological age, there was a significant difference between the two groups, with typically developing children scoring higher than children with Down syndrome (b=16.55, p=.001).

Daily Living Skills
Will (2018) reported that children with Down syndrome aged 5 to 45 months had lower Daily Living Skills DSS than typically developing children (5 to 12 months DS 80.3 ± 13.0, TD 97.8 ± 11.6, Cohen's *d* 1.42; 13 to 24 months DS 81.7 ± 10.5, TD 93.1 ± 9.1, Cohen's *d* 1.15; 25 to 45 months DS 79.8 ± 7.9, TD 98.7 ± 10.3, Cohen's *d* 2.05). In a multiple regression controlling for chronological age, there was a significant difference between the two groups, with typically developing children scoring higher than children with Down syndrome (b=15.71, $p<.001$).

Level of evidence of the literature
The level of evidence regarding the outcome measure motor development started at low (observational study) and was downgraded by one level because of imprecision (few included patients; two studies).

The level of evidence regarding the outcome measure mental age started at low (observational study) and was downgraded by one level because of imprecision (two studies).

The level of evidence regarding language development started at low (observational study) and was downgraded by one level because of imprecision (two studies).

The level of evidence regarding the outcome measure socialization started at low (observational study) and was downgraded by one level because of imprecision (one study).

The level of evidence regarding the outcome measure daily living skills started at low (observational study) and was downgraded by one level because of imprecision (one study).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

P1: children with Down syndrome;
P2: children without Down syndrome/typically developing children;
I: -;
C: -;
O: developmental age; Intelligence quotient (IQ); Child development; Adolescent development; Social skills; Practical skills; Social functioning; Motor development; Motor skills; outcomes from validated test scales.

Relevant outcome measures
The guideline development group considered developmental age as a critical outcome measure for decision making; and intelligence quotient (IQ), child development, adolescent development, social skills, practical skills, social functioning, motor development, and motor skills as important outcome measures for decision making.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until August 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 442 hits. Studies were selected based on the following criteria: studies comparing the relevant outcomes in children with Down syndrome and children without Down syndrome, studies with a minimal number of participants of 50. Twenty-seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were included. In addition, one study (Will, 2018) was included that was found with the search for the question 'What are behavioral differences in children with Down syndrome compared to typical developing children?'.

Results
Three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aoki, S., Yamauchi, Y., & Hashimoto, K. (2018). Developmental trend of children with Down's syndrome–How do sex and neonatal conditions influence their developmental patterns?. Brain and Development, 40(3), 181-187.
Dykens, E. M., Hodapp, R. M., & Evans, D. W. (1994). Profiles and Development of Adaptive Behavior in Children With Down. American Journal on Mental Retardation, 98(5), 580-587.
Galeote, M., Soto, P., Sebastián, E., Checa, E., & Sánchez-Palacios, C. (2014). Early grammatical development in Spanish children with Down syndrome. Journal of Child Language, 41(1), 111.
van Gameren-Oosterom, H. B., Fekkes, M., Buitendijk, S. E., Mohangoo, A. D., Bruil, J., & Van Wouwe, J. P. (2011). Development, problem behavior, and quality of life in a population based sample of eight-year-old children with Down syndrome. PloS one, 6(7), e21879.
van Gameren-Oosterom, H. B., Fekkes, M., Reijneveld, S. A., Oudesluys-Murphy, A. M., Verkerk, P. H., Van Wouwe, J. P., & Buitendijk, S. E. (2013). Practical and social skills of 16–19-year-olds with Down syndrome: independence still far away. Research in developmental disabilities, 34(12), 4599-4607.
Gameren-Oosterom, H. V., Fekkes, M., Wouwe, J. P., & Breuning, M. H. (2013). Leven met downsyndroom: brochure voor ouders van kinderen met downsyndroom.
van Gameren-Oosterom, H. B., Fekkes, M., van Wouwe, J. P., Detmar, S. B., Oudesluys-Murphy, A. M., & Verkerk, P. H. (2013). Problem behavior of individuals with Down syndrome in a nationwide cohort assessed in late adolescence. The Journal of pediatrics, 163(5), 1396-1401.
de Graaf, G., Levine, S. P., Goldstein, R., & Skotko, B. G. (2019). Parents' perceptions of functional abilities in people with Down syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A, 179(2), 161-176.
Lauteslager, P. E., Volman, M. C., Lauteslager, T., Van den Heuvel, M. E., Jongerling, J., & Klugkist, I. G. (2020). Basic Motor Skills of Children With Down Syndrome: Creating a Motor Growth Curve. Pediatric Physical Therapy, 32(4), 375-380.
Malak, R., Kotwicka, M., Krawczyk-Wasielewska, A., Mojs, E., & Szamborski, W. (2013). Motor skills, cognitive development and balance functions of children with Down syndrome. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 20(4).
Marchal, J. P., Maurice-Stam, H., Houtzager, B. A., van Rozenburg-Marres, S. L. R., Oostrom, K. J., Grootenhuis, M. A., & van Trotsenburg, A. P. (2016). Growing up with Down syndrome: development from 6 months to 10.7 years. Research in Developmental Disabilities, 59, 437-450.
Rigoldi, C., Galli, M., Mainardi, L., Crivellini, M., & Albertini, G. (2011). Postural control in children, teenagers and adults with Down syndrome. Research in developmental disabilities, 32(1), 170-175.
Sabat, C., Tassé, M., & Tenorio, M. (2019). Adaptive behavior and intelligence in adolescents with down syndrome: an exploratory investigation. Intellectual and developmental disabilities, 57(2), 79-94.
Wasant, P., Boonyawat, B., Tritilanunt, S., Vatanavicharn, N., Sathienkijakanchai, A., Ratanarak, P., Malilum, O. & Liammongkolkul, S. (2008). Factors influencing development of Down syndrome children in the first three years of life: Siriraj experience. Medical journal of the Medical Association of Thailand, 91(7), 1030.
Will, E. A., Caravella, K. E., Hahn, L. J., Fidler, D. J., & Roberts, J. E. (2018). Adaptive behavior in infants and toddlers with Down syndrome and fragile X syndrome. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 177(3), 358-368.
Winders, P., Wolter-Warmerdam, K., & Hickey, F. (2019). A schedule of gross motor development for children with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 63(4), 346-356.

Paramedische zorg

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Motorische ontwikkeling

Uitgangsvraag

Hoe dient er rekening te worden gehouden met de motorische ontwikkeling van kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Wijs ouders op het belang dagelijks de basismotorische vaardigheden te oefenen zoals men dat bij alle kinderen doet maar dat hun kind met downsyndroom meer oefening en herhaling nodig zal hebben.
Verwijs binnen de eerste drie maanden naar een kinderfysiotherapeut met ervaring met downsyndroom om de motorische ontwikkeling te volgen en de ouders te begeleiden in het stimuleren en bijsturen hiervan.
Verwijs zo nodig naar een ergotherapeut en/of revalidatiearts.
Wijs ouders op het nut de motoriek gedurende het hele leven te blijven activeren door dagelijkse handelingen te oefenen en wijs hen op het belang hierbij van spel en sport.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd

Motorische ontwikkeling
De motorische ontwikkeling bij kinderen met downsyndroom verloopt trager en anders dan bij kinderen zonder downsyndroom. Voor uitgebreide beschrijving hiervan, zie de module ‘Algemene ontwikkeling bij kinderen met downsyndroom’. Op de voorgrond staan problemen met de houdingscontrole en balans, ook op latere leeftijd. Stimuleren van activiteiten in het dagelijkse leven, spel en sport, met behulp van de ouders is, naast de op ontwikkeling gerichte fysiotherapie, belangrijk.

Rationale van de aanbeveling
Early Intervention programma’s als ‘Kleine Stapjes’ zijn vroeg stimuleringsprogramma’s, waarbij met ouders wordt samengewerkt aan de ontwikkeling van het kind en het versterken van de opvoedrol van de ouder. Zie hiervoor de module ‘Early Intervention’.

Onderbouwing

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Early intervention

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van early intervention bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Sterke aanbeveling voor:
Geef uitleg en benadruk het belang van vroegtijdige en goed afgestemde stimulatie van de ontwikkeling op de verschillende ontwikkelingsdomeinen.

Verwijs binnen de eerste drie levensmaanden naar een kinderfysiotherapeut en (preverbale) logopedist met ervaring met downsyndroom, om de ontwikkeling te volgen en de ouders te begeleiden in het stimuleren en bijsturen hiervan. Hierbij kan ook gebruik gemaakt worden van Early Intervention Programma 'Kleine Stapjes'.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten
Er kon geen evidence worden gevonden voor korte en lange termijn effecten van Early Intervention programma's bij kinderen met downsyndroom.
De ervaring van de werkgroep is dat het toepassen van Early Intervention programma's als 'Kleine Stapjes' effectief is, waarbij vooruitgang in ontwikkeling gezien wordt op de verschillende ontwikkelingsdomeinen. Dit komt overeen met de ervaring van ouders/verzorgers op basis van een enquête door Stichting Down Syndroom in 2015 (Stichting Downsyndroom, 2015).
De ervaring van de werkgroep is dat reguliere vroegtijdige en goed afgestemde kinderfysiotherapie en (pre-)logopedie effectief is, ook wanneer er niet expliciet gebruik gemaakt wordt van een Early Intervention programma als 'Kleine Stapjes'. Er kan geen uitspraak gedaan worden over een eventueel verschil in effectiviteit tussen een Early Intervention programma als 'Kleine stapjes' en reguliere kinderfysiotherapie en/of (preverbale) logopedie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)
Bespreek in de spreekkamer het belang van een optimale stimulatie van de ontwikkeling bij kinderen met downsyndroom en verwijs hiervoor tijdig naar een kinderfysiotherapeut en (pre-)logopediste (voor de leeftijd van 3 maanden).
Bij kinderen met downsyndroom bestaat een grote interindividuele variatie in ontwikkeling op de verschillende ontwikkelingsdomeinen (Module 2.5 van deze richtlijn). In het algemeen wordt geadviseerd om voor een optimale stimulatie van hun ontwikkeling goed aan te sluiten bij het actuele ontwikkelingsniveau van het kind en gebruik te maken van een op het kind en ouders/verzorgers goed afgestemde methodiek, waarbij begeleiding plaatsvindt van ouders/verzorgers in hoe zij bij kunnen dragen aan een optimale stimulatie van de ontwikkeling van hun kind. De reguliere behandeling door kinderfysiotherapeuten en (pre-)logopedisten in Nederland is hierop gericht.
Het Early Intervention Programma 'Kleine Stapjes'[6] biedt een praktische leidraad voor zowel paramedici als ouders/verzorgers voor kinderen met downsyndroom van 0-6 jaar op het gebied van grove motoriek, fijne motoriek, communicatie, cognitieve vaardigheden en zelfredzaamheid. Ouders/verzorgers kunnen dit

programma ook gebruiken naast kinderfysiotherapie en/of logopedie. Veel kinderfysiotherapeuten en logopedisten maken (deels) gebruik van betreffende modules in dit programma. Het totale programma is breder en is heel goed toe te passen door ouders/verzorgers.
'Kleine Stapjes' kan voor ouders ook belangrijk zijn, omdat ze hierdoor meer inzicht krijgen in de ontwikkeling van hun kind en hoe ze hun kind kunnen ondersteunen. Veel ouders voelen zich empowered wanneer ze de methodiek gebruiken.
Omdat de ontwikkeling vaak in hele kleine stapjes gaat, is het belangrijk ouders te wijzen op het feit dat er ambulante begeleiding aangevraagd kan worden via de Jeugdwet zodat een ambulant begeleider mee kan kijken en kan ondersteunen. Ouders waarderen goede ambulante begeleiding bij Early Intervention. Afhankelijk van de behoeften van het kind vindt meer of minder intensieve en langdurige behandeling/begeleiding plaats.
Speciale aandacht is nodig voor ouders met een kind met Downsyndroom dat ernstig (meervoudig) beperkt is. Zij kunnen gefrustreerd raken door een Early Intervention methode, omdat de kleine ontwikkelingsstapjes nog steeds te groot zijn voor hun kind. Het is belangrijk dat een ambulant begeleider daar oog voor heeft. Soms is het beter om in die situatie te zoeken naar stimulerings- en/of spelprogramma's die specifiek aansluiten bij kinderen met ernstige (meervoudige) beperkingen.

Gewenste effecten
Hoewel geen bewijs kon worden gevonden voor de uitkomstmaten in deze module, is de ervaring van de werkgroep dat dankzij toepassing van Early Intervention programma's vooruitgang in ontwikkeling gezien wordt. Het is niet goed aan te geven of dit daadwerkelijk leidt tot meer zelfredzaamheid en betere leefomstandigheden op de langere termijn.

Ongewenste effecten
Er is 1 studie (Yoder and Warren, 2002), die meegenomen werd in de review van Seager 2022, die bij kinderen met downsyndroom een negatief effect op sociale en communicatieve vaardigheden liet zien in de interventiegroep (responsive teaching (RT) en pre-linguistic milieu training (PMT)) ten opzichte van de controlegroep. Mogelijk sloot de toegepaste behandeling niet voldoende aan op het ontwikkelingsniveau van het kind. In geen enkele andere studie kon dit negatieve effect worden bevestigd.

Kostenaspecten
Aangezien kinderfysiotherapie en/of (preverbale) logopedie onderdeel zijn van de reguliere behandeling van kinderen met downsyndroom zijn er geen extra kosten voor het toepassen van een Early Intervention programma als 'Kleine Stapjes'. Kinderen met downsyndroom komen in Nederland voor volledige vergoeding van deze zorg in aanmerking via de zorgverzekering en deze zorg is voor alle kinderen met downsyndroom in Nederland goed toegankelijk. Ouders/verzorgers kunnen facultatief ook zelf gebruik maken van de webversie 'Kleine Stapjes'[6] en betalen hiervoor eenmalig een bedrag van €40,-.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)
Mede vanwege de goede toegankelijkheid en volledige vergoeding van kinderfysiotherapie en (preverbale) logopedie voor kinderen met downsyndroom in Nederland zijn er geen aanwijzingen voor verschillen in gezondheidsgelijkheid. Alleen moet voor de webversie 'Kleine Stapjes' een eenmalige vergoeding worden betaald, maar de beschikbaarheid van de webversie is niet bepalend voor het kunnen toepassen van dit Early

Intervention programma. Afhankelijk van de betrokken kinderfysiotherapeut en/of (preverbale) logopedist wordt al dan gewerkt volgens de methodiek van 'Kleine Stapjes'. In het andere geval vindt reguliere behandeling door kinderfysiotherapeut en/of (preverbale) logopedist plaats.

Aanvaardbaarheid:
Ethische aanvaardbaarheid
Van belang is dat alle kinderen met downsyndroom zo optimaal mogelijk gestimuleerd worden in hun ontwikkeling. In Nederland is het inmiddels de standaard praktijk dat goede begeleiding hiervoor wordt aangeboden.

Haalbaarheid
Aangezien in Nederland het reeds jarenlang gebruikelijk is om kinderen met downsyndroom vroegtijdig te verwijzen naar een kinderfysiotherapeut en/of (preverbale) logopedist en door deze paramedici veelvuldig gebruik gemaakt wordt van het Early Intervention programma 'Kleine Stapjes' is deze interventie haalbaar gebleken.

Kwaliteit van bewijs
De overall kwaliteit van bewijs kan niet beoordeeld worden, omdat er geen bewijs werd gevonden (No GRADE).

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Er werd geen bewijs gevonden voor de korte en lange termijneffecten van Early Intervention programma's. De ervaring van de werkgroep is dat het toepassen van vroegtijdige en goed afgestemde stimulering van de ontwikkeling effectief is.

Onderbouwing

Achtergrond

Early Intervention is in Nederland in 1988 door de Stichting Down Syndroom geïntroduceerd, een programma gebaseerd op het Macquarie Program van de gelijknamige universiteit van Sydney, Australië. In de Verenigde Staten vond ver daarvoor reeds introductie van Early Intervention plaats, al in de jaren '60 vanuit de universiteit van Washington, en breidde zich daarna vlot uit over de gehele Verenigde Staten. Oorspronkelijk was het doel om de kansgelijkheid op scholen te verbeteren voor kinderen uit sociaal zwakkere milieu's, maar het programma bleek goed bruikbaar te zijn voor kinderen met een aangeboren ontwikkelingsachterstand, zoals kinderen met het downsyndroom.
In 1995 werd een vertaling van het Australische Early Intervention Programma (Pieterse, 1989) geïntroduceerd in Nederland onder de naam 'Kleine stapjes'. Het programma wordt al jarenlang veelvuldig toegepast in Nederland bij kinderen met een vertraagde ontwikkeling, waaronder kinderen met downsyndroom, en richt zich op stimulatie van de ontwikkeling op het gebied van fijne en grove motoriek, spraak/taalontwikkeling en adaptief functioneren.

Introduction (English)
Children with Down Syndrome experience a delayed development in one or more domains, such as motor

development, speech/language, andadaptive functioning. Early intervention programs, such as the Macquarie Program and Small Steps, aim to enhance the development of children with Down Syndrome on several domains by providing support and stimulation where needed. To be able to include these interventions in the guidelines, it is important to have a clear understanding of their effectiveness. This module aims to describe the use and effectiveness of early interventions in children with Down Syndrome.

Conclusies / Summary of Findings

Table 2. Summary of Findings – Early intervention versus no early intervention (standard care) with outcomes general development (motor, speech/language and adaptive functioning), education level, quality of life of child and family, degree of self-reliance/independence, and living situation
Population: Children with Down Syndrome
Intervention: Early intervention
Comparator: No early intervention (standard care)

Outcome	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Summary	
General development (motor, speech/language and adaptive functioning (critical)	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the outcome general development (motor, speech/language and adaptive functioning) when comparing early intervention with no intervention (standard care) in children with Down Syndrome	
Education level (important)	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the outcome education level when comparing early intervention with no intervention (standard care) in children with Down Syndrome	
Quality of life of child and family (important)	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the outcome quality of life of child and family when comparing early intervention with no intervention (standard care) in children with Down Syndrome	
Degree of self-reliance/independence (important)	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the outcome degree of self-reliance/independence when comparing early intervention with no intervention (standard care) in children with Down Syndrome	
Living situation (important)	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the outcome living situation when comparing early intervention with no intervention (standard care) in children with Down Syndrome	

Samenvatting literatuur

Description of studies

No studies were included in the analysis of the literature.

Results

1. Short-term outcomes

1.1 General development (motor, speech/language and adaptive functioning)

No evidence was found for the outcome general development (motor, speech/language and adaptive functioning).

1.2 Education level

No evidence was found for the outcome education level.

1.3 Quality of life of child and family

No evidence was found for the outcome quality of life of child and family

2. Long-term outcomes

2.1 Degree of self-reliance/independence

No evidence was found for the outcome degree of self-reliance/independence

2.2 Living situation

No evidence was found for the outcome living situation.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
What are the short-term and long-term effects of early intervention programs in children with Down Syndrome.

Table 1. PICO

Patients	Children with Down Syndrome
Intervention	Early intervention (e.g. in the Netherlands: Small Steps or Macquarie Program)
Control	No early intervention (standard care)
Outcomes	• Short term: General development (motor, speech/language and adaptive functioning), education level, quality of life of child and family • Long term: degree of self-reliance/independence, living situation
Other selection criteria	• Study design: systematic reviews and meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs), comparative observational studies, non-comparative studies • Intervention should be started before the age of 10 years

Relevant outcome measures

The guideline panel considered general development (motor, speech/language and adaptive functioning) as a **critical** outcome measure for decision making; and education level, quality of life of child and family, degree of self-reliance/independence, and living situation as **important** outcome measures for decision making.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 29 August 2023. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 679 hits. Studies were selected based on the following criteria: fitting PICO, systematic reviews and meta-analyses, RCTs, comparative observational studies, non-comparative studies, and early interventions described in studies should be started before the age of 10 years. Six studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, six studies were excluded (see the Table of excluded studies), and no studies were included.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Stichting Down's Syndroom DOWN AND UP, herfst 1989, nr. 7 https://downsyndroom.nl/wp-content/uploads/2023/06/DU007.pdf
Pieterse, Moira and Macquarie University. Small Steps [microform] : An Early Intervention Program for Children with Developmental Delays / Moira Pieterse and Others Distributed by ERIC Clearinghouse [Washington, D.C.] 1989
Stichting Scope 1987, Hedianne Bosch 87_early_intervention_1.pdf
Stichting downsyndroom, 2024 Kleine Stapjes | Stichting Downsyndroom
Stichting Downsyndroom, Down up nr. 110, 2015 DU110-zomer-2015.pdf
Stichting Downsyndroom, Kleine stapjes 2024 Stichting Downsyndroom | Nieuwe web-versie van Kleine Stapjes
Yoder and Warren 2002 (zie Seager 2022)

Mondmotorische ontwikkeling

Uitgangsvraag

Hoe dient er rekening te worden gehouden met de mondmotorische ontwikkeling van kinderen met downsyndroom en preverbale logopedie?

Aanbeveling

Verwijs binnen de eerste drie maanden naar een logopedist met ervaring met downsyndroom, om de mondmotoriek optimaal te ontwikkelen en eetproblemen te voorkomen. De frequentie van de behandeling is individueel verschillend.
Wees alert op slikproblemen.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd

Taalspraakontwikkeling
Een vertraagde of verstoorde taalontwikkeling, het laat op gang komen van de gesproken taal en een verminderde spraakverstaanbaarheid zijn belangrijke redenen om bij kinderen met downsyndroom te kiezen voor ondersteunende communicatie. Zie hiervoor de module 'Communicatieve ondersteuning bij kinderen met downsyndroom'.

Mondmotorische ontwikkeling
Preverbale logopedische begeleiding voor kinderen met downsyndroom en hun ouders bij de verschillende vaardigheden rond eten en drinken is aangewezen. Beoordeling en behandeling van de eetontwikkeling (lepelvoeding) vanaf de leeftijd van 3 maanden is aangewezen. Ook het leren kauwen is in het eerste levensjaar een belangrijk moment in de eetontwikkeling. De frequentie waarmee de logopedische begeleiding moet worden ingezet, hangt sterk af van het individuele kind met downsyndroom en zijn/haar mondmotorische problemen.

Voldoende kennis over specifieke problemen in de verschillende fasen van het eet- en drinkproces (namelijk de orale, faryngeale en oesofageale fase) is daarbij essentieel. De orale fase wordt beïnvloed door hypotonie en een vertraagde ontwikkeling van de bewegingen van de tong, door tongprotrusie, een kleinere mondholte en onderontwikkeling van de bovenkaak. Goed leren kauwen is essentieel, waarvoor begeleiding ook gericht moet zijn op het kauwen, laterale bewegingen van de tong en kauwbewegingen van de kaken, opbouw van de substanties voor het kauwen en het afleren van compensatoire bewegingen die de ontwikkeling van de mondmotoriek belemmeren.
In de faryngeale fase is een goede slikreflex essentieel ter preventie van (stille) aspiratie. Er zijn kinderen die een verhoogde drempel hebben bij deze reflex en daarbij meer kans hebben op aspiratie tijdens voeding. Bij recidiverende pneumonieën moet hier dan ook aan gedacht worden. Slikvideo's kunnen bij de diagnostiek behulpzaam zijn.

Onderbouwing

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Communicatieve ondersteuning bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Welke communicatieve ondersteuning dient gebruikt te worden om de spraaktaalontwikkeling en (non-verbale) communicatie bij kinderen met downsyndroom te bevorderen?

Aanbeveling

Stimuleer de communicatie van kinderen met downsyndroom door gebruik te maken van verschillende vormen van ondersteunende communicatie. Gebruik een op het kind en zijn communicatiepartners afgestemde (unieke) set van communicatievormen, met behulp van één of meer van de gestandaardiseerde methoden van communicatieve ondersteuning die in Nederland beschikbaar zijn. Denk hierbij aan gesproken taal in combinatie met ondersteunende communicatie zonder hulpmiddelen (zoals gebaren en lichaamshouding), met non-technische hulpmiddelen (gebruik van verwijzers, geschreven woorden/tekst, pictogrammen of foto's) en met technische hulpmiddelen (zoals spraakknop, spraakcomputer of tablet).

Stem de keuze voor een bepaalde strategie, communicatievorm of hulpmiddel af op de vaardigheden en mogelijkheden van het kind en zijn belangrijkste communicatiepartners.

Start bij voorkeur vroeg (< 1 jaar) met logopedische begeleiding voor kinderen met downsyndroom om de spraaktaalontwikkeling en (non-verbale) communicatie te stimuleren. Hierbij gaat de voorkeur uit naar een logopedist, die ervaring heeft met en kennis van kinderen met downsyndroom.

Wees alert op een gehoor- en/of visusstoornis, aangezien een goed gehoor en visus essentieel is voor de spraaktaalontwikkeling en gebruik van ondersteunende communicatie.

Overwegingen

<u>Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs</u>
De effectiviteit van communicatieve ondersteuning en spraaktaalmethoden bij kinderen met downsyndroom is weinig beschreven in de literatuur. Wel zijn er studies naar de effectiviteit van communicatieve ondersteuning die zich richten op kinderen met een communicatieve beperking, waarbij kinderen met downsyndroom ook geïncludeerd zijn. Echter in deze studies zijn geen resultaten beschreven specifiek voor de kinderen met downsyndroom als subgroep en daarom zijn deze studies niet geïncludeerd in de literatuursearch.

Er zijn drie vergelijkende studies naar communicatieve ondersteuning door ouders geïncludeerd in de literatuuranalyse. Eén studie richtte zich op het gericht aanleren van woorden, wat uiteindelijk geen effect had op de grootte van het vocabulaire van het kind met downsyndroom (Girolametto, 1998). De tweede studie onderzocht de *responsive teaching*, waarbij het doel is om de stimulatie door ouders meer gericht bij het functioneren van het kind aan te laten sluiten (Karaaslan, 2013). Dit liet na twee maanden follow-up een grotere vooruitgang in taal zien bij de kinderen met downsyndroom in vergelijking met de controlegroep. Langere follow-up is niet verricht. De derde studie onderzocht *enhanced milieu teaching* (EMT), waarbij ouders aansluiten bij de interesses van het kind om taal aan te leren (Kaiser, 2013). Dit onderzoek liet geen

verschil in communicatie zien tussen de kinderen met downsyndroom en kinderen uit de controlegroep, gemeten na 1 dag, 6 en 12 maanden. In deze studies zijn kleine groepen kinderen geïncludeerd, wat het minder representatief maakt. De bewijskracht voor het effect op verbetering van communicatie en spraaktaalontwikkeling is zeer laag. Tevens zijn er geen vergelijkingen met de gestandaardiseerde methoden van ondersteunende communicaties die in Nederland beschikbaar zijn.

Algemene informatie communicatieve ondersteuning

Deckers en Van Zaalen (2016) beschreven deze problematiek (Deckers 2016):
"Een vertraagde of verstoorde taalontwikkeling, het laat op gang komen van de gesproken taal en een verminderde spraakverstaanbaarheid zijn belangrijke redenen om bij kinderen met downsyndroom te kiezen voor ondersteunende communicatie (OC) (Brady, 2008). Onder OC vallen alle strategieën, communicatievormen en hulpmiddelen waar de spraak van het kind door ondersteund of vervangen kan worden wanneer het zich via spraak (nog) niet voldoende kan uitdrukken (Lloyd, Fuller & Arvidson, 1997; Schlosser & Sigafoos, 2006). OC is niet alleen gericht op het zich beter kunnen uiten door het kind, maar ook om het taalbegrip van het kind te ondersteunen. Zowel het kind als alle communicatiepartners zouden OC dus moeten gebruiken. Het liefst worden verschillende communicatievormen naast elkaar gebruikt (Van Balkom, 2011).

Er bestaan communicatievormen zonder en met hulpmiddelen. Zo kan het kind of de communicatiepartner ondersteunende gebaren gebruiken, de blikrichting aanpassen, iets aanwijzen of via zijn mimiek of lichaamshouding iets duidelijk maken. Naast deze lichaamsgebonden communicatievormen, kunnen ook communicatie ondersteunende hulpmiddelen (COH) worden ingezet. Deze COH kunnen niet-technisch zijn (zoals het gebruik van verwijzers, pictogrammen of foto's) maar ook technisch (bijvoorbeeld een spraakcomputer). De technische COH zijn weer in te delen in drie groepen. Eenvoudige COH, zoals een spraakknop, maken het mogelijk om gesproken boodschappen op te nemen en af te laten spelen. Hiermee wordt interactie gestimuleerd en is het mogelijk om korte gesprekjes te voeren. Statische COH zijn communicatiehulpmiddelen die spraakboodschappen afspelen, geprogrammeerd achter een vaste toets. Deze hulpmiddelen zijn veelal voorzien van symbolen, zodat het voor de gebruiker direct duidelijk is achter welke toets een boodschap te vinden is. Dynamische COH hebben een interactief en veranderlijk (aanraak)scherm. Ze zijn zowel geschikt voor tekst- als symboolcommunicatie met een flexibele indeling, waarbij elke toets kan doorverwijzen naar een andere pagina.

Een veelgebruikte vorm van OC bij kinderen met downsyndroom zijn ondersteunende gebaren (Kumin, 2003). Veel jonge kinderen met downsyndroom kunnen meestal al communiceren door middel van gebaren, geruime tijd voordat zij communiceren door gesproken taal (Miller, 1994).

Voor gebaren wordt vaak gekozen, omdat over het algemeen gesteld wordt dat de visuele modaliteit en het visueel geheugen bij kinderen met downsyndroom sterker is dan de auditieve modaliteit en het auditief geheugen (Kay-Raining Bird & Chapman, 1994). De ervaring is dat het inzetten van gebaren duidelijke, positieve effecten heeft op de taalontwikkeling van deze kinderen. Wanneer gebaren gebruikt worden, hebben de kinderen met downsyndroom relatief vergelijkbare grootte van vocabulaire ten opzichte van kinderen zonder downsyndroom met dezelfde ontwikkelingsleeftijd (Chan & Iacono, 2001; Te Kaat, 2013; Zampini & D'Odorico, 2009). Nadelen van het gebruik van gebaren als communicatie zijn dat het kind vaak

alleen in het 'hier en nu' kan communiceren, niet alle communicatiepartners de gebaren (van het kind) kennen en de transitie van éénwoorduitingen naar het maken van zinnen met alleen gebaren moeilijk is. Ook kunnen motorische problemen bij kinderen met downsyndroom ervoor zorgen dat gebaren niet goed gemaakt en daardoor niet goed begrepen kunnen worden.

De keuze van best passende vormen van OC is voor elk kind metdownsyndroom verschillend. Hiervoor moeten eerst de vaardigheden en mogelijkheden van het kind en zijn communicatiepartners duidelijk zijn. Om deze vaardigheden en mogelijkheden in kaart te brengen voor de communicatieve ontwikkeling, hebben we eerst inzicht nodig in het verloop van die ontwikkeling. Vanuit recente studies en theorieën (bijvoorbeeld Deckers, 2016; Van Balkom, 2018) weten we dat de communicatieve ontwikkeling sterk beïnvloed wordt door de ontwikkeling van andere ontwikkelingsdomeinen, zoals waarneming, geheugen, aandacht, cognitie, motoriek en mobiliteit. Een aantal voorbeelden: Wanneer er sprake is van een gehoorprobleem en het kind hoort daardoor bepaalde klanken of delen van zinnen niet, dan is dit van invloed is op de taal- en communicatieve ontwikkeling van het kind. Als door een gehoorprobleem, mogelijk veroorzaakt door frequente middenoorontstekingen wat veel voorkomend is bij downsyndroom, een kind moeite heeft met het onderscheiden van klanken achteraan een woord, zal het deze klanken zelf ook niet of wisselend gebruiken. Als het geheugen van het kind niet goed werkt, en communicatiepartners spreken in lange zinnen tegen het kind, dan is het begin van de zin alweer vergeten voordat het laatste woord is uitgesproken. Ook als het geheugen wel goed werkt, maar het kind onvoldoende in staat is aandacht vast te kunnen houden, zal een boodschap niet goed kunnen worden verwerkt. Communicatie en het ondersteunen van communicatie bij kinderen en jongeren met een communicatieve beperking vraagt dus om een bredere blik dan alleen de blik van de logopedist."

Toepasbaarheid

In Nederland worden in de huidige praktijk verschillende vormen van communicatieve ondersteuning gebruikt. Van Gameren (2013) bracht de zelfredzaamheid in kaart van jongeren met downsyndroom op 18-jarige leeftijd. Dit toonde dat van de jongeren met downsyndroom 56% met volledige zinnen spreekt, 20% alleen verstaan wordt door naaste verzorgers en 9% (bijna) niet in staat is om te spreken.

De ervaring is dat gebruik van een combinatie van verschillende vormen van communicatieve ondersteuning, bijvoorbeeld in de vorm van Nederlands met gebaren en gebruik van visuele ondersteuning (in de vorm van foto's, picto's en geschreven taal), van groot belang is voor de spraak- en taalontwikkeling bij kinderen met downsyndroom. De laatste jaren zijn er ook steeds meer kinderen met downsyndroom die een spraakcomputer of tablet gebruiken om te (leren) communiceren.

Veel gebruikte communicatievormen en -methoden en interventies zijn:

- Gebruik van ondersteunende gebaren (NmG = Nederlands met ondersteunende gebaren of Weerklankgebaren) en klankgebaren.
- Gebruik van afbeeldingen, foto's en/of pictogrammen.
- Verwijzers in de vorm van voorwerpen.
- Gebruik van een spraakcomputer of tablet.
- Kleine stapjes (early intervention programma waarbij in kleine stapjes de ontwikkeling wordt

gestimuleerd).
- PROMPT-methode (Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets), manuele manipulatie van de spraakbewegingen.
- Leespraat, methode waarin het leren lezen hand in hand gaat met het leren praten en communiceren).
- Tan-Söderbergmethode (visuele ondersteuning van de gesproken taal middels tekeningen en het geschreven woord en daarnaast bewegingsspel).
- Stemtherapie.
- Articulatietherapie.
- Klankgebaren.

De meeste van deze methoden worden door het kind met downsyndroom en zijn/haar communicatiepartners onder begeleiding van een logopedist gebruikt, maar ook door orthopedagogen, taal-spraakpathologen, (kinder)ergo-, spel- en (kinder)fysiotherapeuten. Hierbij is de indirecte therapie (via communicatiepartners) van groot belang, aangezien communicatie continu doorgaat en niet alleen plaats vindt tijdens therapie. Goede samenwerking tussen de verschillende communicatiepartners en professionals die ondersteuning bieden is dan ook essentieel.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
De toepasbaarheid van de verschillende methoden is onder andere afhankelijk van de motivatie en hulpvraag van het kind met downsyndroom en zijn/haar ouders/verzorgers.

Ervaring is dat sommige ouders weerstand hebben tegen het gebruik van ondersteunde communicatie, vanwege het idee dat hun kind dan juist niet gaat praten omdat het zichzelf al op een andere manier kan duidelijk maken (bijvoorbeeld met gebaren). Ervaring van de experts is echter dat de communicatieve ondersteuning juist bijdraagt aan het leren praten.

De beschikbare tijd en logistieke mogelijkheden van het gezin zijn ook van belang. Het heeft de voorkeur om extra begeleiding (zoals logopedie) ook op school aan te bieden om het kind meer gerichte oefenmogelijkheden te bieden, de school te laten profiteren van ingebrachte kennis en de belasting voor kind en gezin te beperken. Hierbij is het wel van belang dat ouders betrokken worden, zodat de therapie ook thuis toegepast wordt.

Er is vraag naar communicatieve ondersteuning en spraaktaalmethodes middels e-health. Het aanbod hiervan in Nederland is zeer beperkt.

Overige aandachtspunten bij spraaktaalontwikkeling
Bij deze uitgangsvraag is de preverbale logopedie buiten beschouwing gelaten. Vroege logopedische begeleiding voor kinderen met downsyndroom (beginnend in het eerste levensjaar) is desalniettemin van groot belang om de mondmotoriek optimaal te ontwikkelen, eetproblemen te voorkomen en de spraaktaalontwikkeling te stimuleren.

Een goed gehoor en visus zijn essentieel is voor de spraaktaalontwikkeling en gebruik van ondersteunende communicatie.

Haperend spreken of stotteren komt ook bij kinderen met downsyndroom voor. Belangrijk is te beseffen dat de oorzaak hiervan op sociaal-emotioneel gebied kan liggen en dit dan een contra-indicatie vormt voor stottertherapie.

Kosten (middelenbeslag)
Logopedie betreft in het algemeen consulten van 30 minuten, eens per 1 tot 4 weken. Dit wordt door de zorgverzekeraar vanuit het basispakket vergoed. Het is afhankelijk van de gemeente waar je woont welke andere methoden voor communicatieve ondersteuning worden vergoed. Ervaren hulp bij het aanvragen is nuttig. Hierbij kan gewezen worden op het belang van communicatie voor participatie in de maatschappij als onderbouwing voor het nut van communicatieve ondersteuning.

Voor kinderen met een verstandelijke beperking en spraaktaalproblematiek is toegang tot interventie op het gebied van OC momenteel geregeld in de zorgverzekeringswet zintuiglijk gehandicaptenzorg en de jeugdwet.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
Onder professionals verschillen de meningen over het nut van de duur van logopedische ondersteuning bij kinderen met downsyndroom. Ervaring van de experts is dat stoppen van begeleiding na gehaalde doelen in de praktijk geregeld blijkt te leiden tot verlies van behaalde functies.

Onder professionals is veel onwetendheid over de verschillende beschikbare (non)technische methoden voor communicatie ondersteuning. Dit beperkt het aanbod voor kinderen met downsyndroom.

De toegankelijkheid van logopedie onder schooltijd is niet overal gegarandeerd.

Haalbaarheid en implementatie
Logopedische begeleiding voor kinderen met downsyndroom en hun ouders (beginnend in het eerste levensjaar) is tegenwoordig gangbaar. Hiervan is de haalbaarheid en implementatie goed.

Gebruik van onder andere technische hulpmiddelen voor communicatie ondersteuning is niet gangbaar, maar wel te overwegen. Het gebruik van de verschillende methodes is afhankelijk van het beschikbare aanbod in de regio en de tijd/motivatie/financiële mogelijkheden van het kind en zijn/haar ouders om dit toe te passen. Er is geen specifieke werkruimte/locatie nodig; aan huis kan therapie ook worden gegeven. Wel is het essentieel dat de professional voldoende kennis en ervaring heeft om de therapie aan kinderen met downsyndroom te geven en tevens de belangrijkste communicatiepartners van het kind te betrekken.

Voor de Nederlandse praktijk heeft ISAAC-NF de Leidraad ondersteunde communicatie gepubliceerd. Hierin staan handvaten voor de implementatie van OC:
https://www.isaac-nf.nl/files/bdbfc98c4df70832dac3a2157f41d98adf1a26b4/Leidraadeindversie.pdf).

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie (per aanbeveling)
Van de veel gebruikten methoden zoals hierboven beschreven, zijn geen vergelijkende studies onder kinderen met downsyndroom beschreven in de literatuur. Het is onbekend wat het effect hiervan is op de taalontwikkeling en verbetering van (non-verbale) communicatie van kinderen met downsyndroom.

In de gevonden studies van Karaaslan (2013) en Kaiser (2013) zijn responsive teaching (RT) en enhanced milieu teaching (EMT) onderzocht. Van beide methodes zitten componenten in veel van de gebruikte methoden in Nederland. Dit maakt deze studies wel relevant voor de Nederlandse situatie.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij de meeste kinderen met downsyndroom is sprake van een vertraagde spraaktaalontwikkeling, wat bijdraagt aan de vertraagde cognitieve, mentale en sociale ontwikkeling. De ervaring is dat communicatieve ondersteuning voor kinderen met downsyndroom (beginnend in het eerste levensjaar) van groot belang is om de spraaktaalontwikkeling te stimuleren. Het is onduidelijk welke vormen/methodes van communicatieve ondersteuning (spraaktaalmethoden) geschikt zijn voor de begeleiding van kinderen met downsyndroom.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	It is uncertain, whether a combination of parent-mediated interventions with speech-language therapy could (further) promote language development and effectiveness of (non-verbal) communication in children with Down syndrome under 6 years old, compared to speech-language therapy alone. *Sources: (O'Toole, 2018)*

- GRADE	No conclusions could be drawn about the effectiveness of other commonly used communication interventions in children with Down syndrome (such as Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets; use of pictures, photos and pictograms; articulation therapy).

Samenvatting literatuur

Description of studies
The SR included RCTs and quasi-RCTs in children with Down syndrome aged under six years (O'Toole, 2018). The total number of participants was 45 and they were aged from 29 months to 6 years. The parents were all mothers, apart from one father in the Kaiser (2013) study.

All studies used a combination of clinic- and home-based interventions, but their content and the way they were provided differed (O'Toole, 2018). The duration and intensity of interventions also varied significantly.

Girolametto (1998) used the Hanen Parent Program (Manolson, 1992), based on an interactive model of language intervention, teaching parents to model language at their child's level during naturally occurring

situations (Girolametto, 1998). The program used the focused stimulation approach, whereby each mother in the intervention group chose 10 words from a list of 20 target words that they thought their child would be most motivated to learn (O'Toole, 2018). The words were understood but not spoken by the children, developmentally appropriate, functional and began with a phoneme the child used. Once the child used a word three times a new word from the list was introduced. Mothers received coaching and feedback by a speech-language pathologist and were instructed to use signs when talking to their children. They were taught through discussions, videotaped examples or role play during group sessions. Children in the intervention group did not participate in any other therapy while in the parent-mediated program (O'Toole, 2018).

Karaaslan (2013) used responsive teaching (RT), which aims at increasing the responsivity of parents to match the child's level of functioning, and consists of individual, parent-child sessions at a center-based facility or in families' homes. The trainer first explains to the parents why the behavior is linked to the child's development, then describes and demonstrates strategies for parents to use, before coaching them and providing feedback as they interact with their child. The intervention was provided by a professional with a doctoral degree in special education who was a certified RT provider (O'Toole, 2018). All children in the study received early intervention services twice a week during the intervention.

Kaiser (2013) used enhanced milieu teaching (EMT), a teaching procedure that uses a child's interests and initiations as opportunities for adults to model and prompt language use in everyday contexts (Kaiser, 2013; O'Toole, 2018). EMT includes the use of environmental arrangements, responsive interaction, specific language modelling and expansions, and milieu teaching prompts to increase the frequency and complexity of language (O'Toole, 2018). Target words were selected for each child based on their performance on the languages tests and samples completed prior to the intervention. The study compared the communication outcomes for children who received EMT provided by a parent and a therapist (intervention) to those of children who received EMT from a therapist only (control) (Kaiser, 2013; O'Toole, 2018). The therapists and parent's trainers had at least a bachelor's degree related to child development or special education and were trained on the intervention procedures. Most of the children in the intervention group (6/8) continued to receive regular speech-language therapy during the intervention, and other special education services.

In Girolametto (1998) and Karaaslan (2013), the control group received standard treatment, and Kaiser (2013) used a therapist-only intervention combined with treatment as usual (O'Toole, 2018). In Girolametto (1998), parents in the control group were not aware of the twenty target words used as outcome measures of the intervention, unlike those in the intervention group, which could introduce bias in the measurement of the outcomes.

The primary outcomes in the SR were expressive and receptive language skills measured through scores from standardized tests, criterion referenced tests, parent reports, experimental tasks, and language samples/conversations (such as the Reynell Developmental Language Scales, RDLS) (O'Toole, 2018). The scores from language samples included: **m**ean **l**ength of **u**tterance (MLU); **n**umber of **d**ifferent **w**ords (NDW) in a sample; or **t**otal **n**umber of **w**ords (TNW), which could be used to calculate **t**ype-**t**oken **r**atios (TTRs) (O'Toole, 2018).

Secondary outcomes included changes in parental behaviors or responsivity measured through videotaped interactions or observations and quantified by a validated scale (such as the Maternal Behavior Rating Scale, MBRS), as well as parental satisfaction with the intervention measured by questionnaires and interviews (O'Toole, 2018). Other secondary outcomes included changes in children's non-verbal communication (pointing/gestures, use of signs) and socialization (such as requesting/commenting) assessed through naturalistic observations or videotaped interactions and validated checklists, such as the MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (CDIs) (O'Toole, 2018).

Possible secondary adverse effects of the intervention, such as an increase in negative behavior in the child (measured by the Maladaptive Behavior Index (MBI) subscale of the Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) or other validated scales) or language attrition (indicated by a reduction in scores from baseline language tests) were also considered. The adherence to treatment, such as any non-attendance or non-completion of home practice by the parents, measured and reported by the study authors, was also considered (O'Toole, 2018).

Results

Results of the studies are provided per outcome measure as defined in O'Toole (2018). The critical outcome 'language development' was measured by expressive language, receptive language and language attrition. The critical outcome 'effectiveness of (non-verbal) communication' was measured by the assessment of socialization (O'Toole, 2018).

Language development (critical outcome)

Expressive language

Two studies assessed expressive language using parent reports, direct assessment, language sample analysis and experimental tasks (Girolametto, 1998; Kaiser, 2013). The length of follow-up in Girolametto (1998) was 3 weeks and in Kaiser (2013) it was 1 day (immediately after intervention) to 12 months. Girolametto (1998) found that the intervention did not increase the children's overall vocabulary size on a standardized parent report (Girolametto, 1998; O'Toole, 2018). However, children in the intervention group used almost 5 more targeted words than the control group ($P< 0.05$). In free-play interaction with their mothers they also used almost 2 more target words than children in the control group ($P < 0.05$), but no differences were noted in the production of these target words in a semi-structured experimental task (Girolametto, 1998; O'Toole, 2018).

Kaiser (2013) noted no child language differences between the intervention and control groups based on parent-report or norm-referenced measures immediately (1 day after the intervention), 6 months or 12 months thereafter (Kaiser, 2013; O'Toole, 2018). No differences in child language measures were found based on trained experimental tasks. However, the number of utterances with child language targets was more than twice as high for the intervention group ($P = 0.006$) immediately after the intervention and almost twice as high for the intervention group ($P = 0.043$) at 6 months, compared to the control group (Kaiser, 2013; O'Toole, 2018). This difference was not maintained at 12 months follow-up. No differences were observed in the untrained activities at any time point (Kaiser, 2013; O'Toole, 2018).

Receptive language

Karaaslan (2013) reported on receptive language measured with direct assessment and parent reports. The

duration of follow-up was 2 months. Children in the intervention group made a 50% increase in their 'language' scores (P < 0.01) using direct assessment, and a 47% increase in their 'language-cognitive' scores (P < 0.01) using parent reports, compared to just 12% and 3% increases respectively in the control group (Karaaslan, 2013; O'Toole, 2018).

Using direct assessment, Kaiser (2013) found no child language differences between the intervention and control groups for any norm referenced measures on day 1, as well as 6 and 12 months after the intervention (Kaiser, 2013; O'Toole, 2018).

Language attrition
No studies reported evidence of language attrition in the intervention or control group after the intervention (Girolametto, 1998; Karaaslan, 2013; Kaiser, 2013).

Effectiveness of (non-verbal) communication (critical outcome)
Socialization
One study assessed socialization in 15 children with Down syndrome using the direct assessment, parent reports and the Child Behavior Rating Scale (Karaaslan, 2013). Two months postintervention children in the intervention group increased their social development quotient scores on direct assessment by 50% (P < 0.01) and on parent reports by 44% (P < 0.01), compared to 13% and 3% increases in the control group (Karaaslan, 2013; O'Toole, 2018). A rating scale also showed that the intervention group increased their ratings in attention by 54% (P < 0.001) and initiation by 57% (P < 0.001), compared to 11% and 7% in the control group, respectively (Karaaslan, 2013; O'Toole, 2018).

Level of evidence of the literature
The overall quality of evidence for the outcome measures 'language development' and 'effectiveness of (non-verbal) communication' was downgraded by three levels to very low, because of serious imprecision (a low number of studies and a small sample size), and due to a high risk of bias (methodological limitations of the included studies).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effect of augmentative and alternative communication (speech, language, and communication therapy) on the development of speech (including intelligibility), language and effectiveness of communication in children with Down syndrome?

P: patients - children with Down syndrome (trisomy 21);
I: intervention - augmentative and alternative communication, method A (such as Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets; use of pictures, photos and pictograms; articulation therapy, parent-mediated interventions, (manual) signs, et cetera);
C: control - speech, language and communication therapy, method B;
O: outcome measures - speech and language development, effectiveness of (non-verbal) communication.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered speech and language development and effectiveness of (non-verbal) communication as critical outcome measures for decision making. No important outcome measures were defined.

The minimal clinically important difference for the outcome measures was not defined.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 1998 until the 26 of July 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 471 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs) and prospective observational studies, investigating interventions aimed to improve communication and language development as add-on to standard treatment versus only standard treatment in children with Down syndrome. Thirty-seven studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 36 studies were excluded and a Cochrane systematic review of three studies was included (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results
A Cochrane systematic review (SR) of three studies of parent-mediated interventions to improve communication and language development in children with Down syndrome by O'Toole 2018 was used as a basis for this guideline module. The parent-mediated interventions in the three studies included in the SR (Girolametto, 1998; Karaaslan, 2013; Kaiser, 2013) consisted of coaching, supervision and support from a clinician, and took place either on an individual or a group basis (O'Toole, 2018). Parent-mediated interventions were delivered together with a standard speech-language treatment, and the latter was given to both intervention and control groups, and the parent-mediated intervention was provided only in the intervention group (O'Toole, 2018).

Meta-analysis of the data was not possible, because the included studies used different intervention methods, outcome measures or both. Instead, the outcome data was assessed qualitatively. Individual results of studies are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Brady, N.C. (2008). AAC for children with Down syndrome and children with fragile X syndrome. In: Roberts, J.E., Chapman, R.S., Warren, S.F. (eds.). Speech and language development and intervention in Down syndrome and fragile X syndrome (pp. 225–274). Baltimore: Brookes.
Chan, J., & Iacono, T. (2001). Gesture and word production in children with Down syndrome. Augmentative and Alternative Communication, 17(2), 73-87.
Deckers, S. R.J. M., van Zaalen, Y., Stoep, J., van Balkom, H., & Verhoeven, L. (2016). Communication performance of children with Down Syndrome: an ICF-CY based multiple case study. Journal of Child Language Teaching and Therapy, 32, 293-311.
Deckers, S., van Zaalen, Y (2016). Communicatie als fundament van de orthopedagogiek – Ondersteunde communicatie bij jonge kinderen met downsyndroom. Orthopedagogiek: Onderzoek en Praktijk, 55 (9-10), 223-232.
https://www.isaac-nf.nl/files/bdbfc98c4df70832dac3a2157f41d98adf1a26b4/ Leidraadeindversie.pdf.
Girolametto L, Weitzman E, Clements-Baartman J. Vocabulary intervention for children with Down syndrome: parent training using focused stimulation. Infant-Toddler Intervention: the Transdisciplinary Journal 1998;8(2): 109–25. ERIC Number: EJ568724).
Kaiser AP, Roberts MY. Parent-implemented enhanced milieu teaching with preschool children who have intellectual disabilities. Journal of Speech, Language, and Hearing Research 2013;56(1):295–309. DOI: 10.1044/1092-4388(2012/11-0231); NIHMSID: NIHMS489833; PMCID: PMC3740334; PUBMED: 22744141.
Karaaslan O, Mahoney G. Effectiveness of responsive teaching with children with Down syndrome. Intellectual and Developmental Disabilities 2013;51(6):458–69. DOI: 10.1352/1934-9556-51.6.458; PUBMED: 24447017.
Kary-Raining Bird, E., & Chapman, R.S. (1994). Sequential recall in individuals with Down syndrome. Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 37(6), 1369-1380.
Kumin, L. (2003). Early communication skills for children with Down syndrome: A guide for parents and professionals. Bethesda, MD: Woodbine House.
Lloyd, L. L., Fuller, D. R., & Arvidson, H. H. (1997). Augmentative and alternative communication: A handbook of principles and practices. Needham Heigths, MA: Allyn & Bacon.
Miller, J.F. (1994). Development of speech and language in children with down syndrome. New York: Wiley-Liss, Inc.
O'Toole C, Lee AS, Gibbon FE, van Bysterveldt AK, Hart NJ. Parent-mediated interventions for promoting communication and language development in young children with Down syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 15;10:CD012089.
Stijn Deckers en Yvonne van Zaalen. Communicatie als fundament van de orthopedagogiek – Ondersteunde communicatie bij jonge kinderen met downsyndroom. Orthopedagogiek: Onderzoek en Praktijk, 55 (9-10), 223-232.
Schlosser, R. W., & Sigafoos, J. (2006). Augmentative and alternative communication interventions for persons with developmental disabilities: Narrative review of comparative single-subject experimental studies. Research in Developmental Disabilities, 27(1), 1-29.
Te Kaat, D. J. A. (2013). Expressieve woordenschat bij Downsyndroom (Expressive vocabulary in Down syndrome). Nederlands Tijdschrift voor Logopedie, 85, 6-10.
Van Balkom, L. J. M. (2011). Uit jezelf! Taal die niet tot spraak komt, vindt in communicatie altijd een uitweg. Nijmegen: Radboud Universiteit.
Van Balkom, L. J. M. (2018). Kinderen Leren Initiatieven Nemen in communicatie (KLIN©): Toegang tot communicatie, taal en geletterdheid voor kinderen met meervoudige beperkingen.
Van Gameren-Oosterom, H. B., Fekkes, M., Reijneveld, S. A., Oudesluys-Murphy, A. M., Verkerk, P. H., Van Wouwe, J. P., & Buitendijk, S. E. (2013). Practical and social skills of 16–19-year-olds with Down syndrome: independence still far away. Research in developmental disabilities, 34(12), 4599-4607.
Zampini, L., & D'Odorico, L. (2009). Communicative gestures and vocabulary development in 36-month-old children with Down's syndrome. International Journal of Language & Communication Disorders, 44(6), 1063-1073.

Groei

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Obesitas

Uitgangsvraag

Hoe moet de aanpak zijn om obesitas te voorkomen of behandelen?

Aanbeveling

Sterke aanbeveling voor:

- Screen minimaal één keer per jaar op ondergewicht en overgewicht bij kinderen met downsyndroom. Zet de metingen uit en beoordeel ze op de specifieke groeidiagrammen voor kinderen met downsyndroom (TNO, 2010; verkrijgbaar via www.tno.nl/groei).
- Informeer ouders vanaf de kleuterleeftijd over de verhoogde kans op overgewicht en obesitas, en het belang van een goed bewegings- en eetpatroon, ter preventie van overgewicht en obesitas.
- Zet bij kinderen met downsyndroom met overgewicht of obesitas behandeling in, volgens de algemene richtlijnen voor kinderen. Maak hierbij, indien beschikbaar, gebruik van methoden geschikt voor kinderen met downsyndroom.
- Houdt hierbij rekening met de verminderde caloriebehoefte en het verminderd bewegingspatroon, dat kinderen met downsyndroom vaak hebben.
- Begeleid, zo nodig met diëtetiek, de ouders/begeleiders en het kind vanaf de kleuterleeftijd in het kiezen van gezonde voeding om het risico op obesitas te verkleinen
- Stimuleer voldoende beweging, zo nodig met professionele begeleiding. Zie ook richtlijn voor gezonde beweging, o.a. Beweegrichtlijnen 2017 | Advies | Gezondheidsraad.
- Voor stimuleren van het bewegen zijn speciale sportclubs voor kinderen met een verstandelijke en/of motorische beperking aan te raden. Op www.unieksporten.nl is het landelijke aanbod van sporten voor mensen met een beperking te vinden.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten
Er zijn geen studies gevonden die de effecten van een geïntegreerde leefstijlprogramma op de lichaamssamenstelling en comorbiditeit ten gevolge van obesitas bij kinderen met downsyndroom en overgewicht of obesitas beschrijven. Er kunnen dus geen conclusies volgens GRADE worden gegeven.

Voor kinderen met overgewicht en obesitas in de algemene populatie zijn de NVK-richtlijn ‘Behandeling van kinderen met obesitas’ en de richtlijn ‘Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen’ beschikbaar. Gezien er geen specifieke informatie voor de aanpak van overgewicht en obesitas bij kinderen met downsyndroom bekend is, worden deze richtlijnen in de praktijk ook bij hen aangehouden.
Hierbij is het wel van belang dat de ervaring is dat kinderen met downsyndroom een lagere caloriebehoefte hebben dan andere kinderen. Ook bewegen zij significant minder dan hun leeftijdsgenoten zonder downsyndroom.
Voor stimuleren van het bewegen zijn speciale sportclubs voor kinderen met een verstandelijke en/of motorische beperking aan te raden. Op www.unieksporten.nl is het landelijke aanbod van sporten voor mensen met een beperking te vinden.

Obesitas is een chronische ziekte die vaak grote impact heeft op de fysieke gezondheid en het psychosociaal functioneren van kinderen. Daarom is het van belang om adequate interventie in te zetten ter preventie of behandeling van overgewicht en obesitas. Dit heeft tot doel een normaal gewicht te bereiken en behouden, en hiermee comorbiditeit te voorkomen.

Groeicurven
Voor kinderen met downsyndroom zijn er specifieke gewicht-naar-leeftijd groeicurven voor de leeftijd van 0-15 maanden. Voor het gewicht van kinderen met downsyndroom ouder dan 15 maanden worden normatieve diagrammen gebruikt, die ook voor de kinderen uit de algemene populatie gelden. Deze zijn opgenomen in de groeicurven voor kinderen met downsyndroom; verkrijgbaar op www.tno.nl/groei.

Oorzaak
Bij kinderen met downsyndroom is er waarschijnlijk sprake van secundaire obesitas. Dat wil zeggen dat de obesitas het gevolg is van de trisomie 21. Het is echter niet bekend wat de pathofysiologie hiervan is.
Vaak is er sprake van verminderde lichaamsbeweging (door fysieke beperkingen en/of een verminderde intrinsieke neiging tot bewegen) in combinatie met verhoogde intake, mede door verminderd ervaren van verzadingsgevoel.

Daarnaast kan er ook sprake zijn van secundaire obesitas op basis van medicatie gebruik (bijvoorbeeld anti-epileptica, corticosteroïden, antipsychotica, antidepressiva) of endocriene stoornissen zoals hypothyreoïdie. Omdat beide vaker voorkomen bij kinderen met downsyndroom, is het van belang deze oorzaken uit te sluiten. Ook mentale problematiek spelen vaker een rol, zoals gedragsproblemen, angststoornissen en depressie.

De kinderen met downsyndroom hebben in de eerste 2 levensjaar vaak voedingsproblemen (Nordstrøm 2020, Ravel 2020). Als zij eenmaal goed gaan eten, is de ervaring dat ze gemakkelijk te ruime intake hebben. Het is goed ouders op deze nieuwe fase te wijzen, ter preventie van overgewicht en obesitas. Ook als de jongeren uitgegroeid zijn aan het einde van de puberteit, dient men extra alert te zijn op het ontstaan van overgewicht of obesitas. Er is dan een lagere caloriebehoefte dan tijdens de groeispurt.

Stippencoach
In Nederland is er veel goede ervaring met het gebruik van Stippencoach bij kinderen met downsyndroom (www.stippencoach.nl). Stippencoach is een interventie en een tool, in te zetten is bij eet- en/of gewichtsproblemen bij kinderen en volwassenen met een verstandelijke beperking (VB), een syndroomachtergrond, autisme (ASS) en/of een psychiatrische stoornis. Het is een visueel programma over voeding en calorieën (stippen), over wat gezond (groene stippen) of minder gezond (oranje stippen) is om te eten of te drinken. Advisering met behulp van Stippencoach is voorbehouden aan KP geregistreerde diëtisten. De interventie is niet evidence-based.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is laag, gezien er geen studies zijn gevonden die de effecten van een geïntegreerde leefstijlprogramma op de lichaamssamenstelling en comorbiditeit ten gevolge van obesitas bij kinderen met downsyndroom en overgewicht of obesitas beschrijven. Aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van expert opinion.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)
Ervaring is dat als ouders op jonge leeftijd een goed eetpatroon aanleren aan kinderen met downsyndroom, zij dit goed kunnen volhouden. Op latere leeftijd een nieuw eetpatroon aanleren, kost vaak meer moeite. Ouders hebben behoefte aan meer kennis over een goed eetpatroon in combinatie tot bewegen. Het is belangrijk dat de kinderarts vertelt dat de eetproblemen die in het begin ervaren worden, later omslaan in teveel eten gezien de matige energiebehoefte. Speciale aandacht voor ouders waarvan de baby sondevoeding kreeg, is belangrijk. Deze ouders zijn vaak zo opgelucht dat hun kind zelf eet, dat zij (voor lange tijd) emotioneel moeite hebben met een ‘beperkte’ voedselinname.
Veel kinderen met downsyndroom hebben moeite om voldoende lichaamsbeweging te hebben. Helpend zijn hierbij speciale sportclubs (te vinden via www.unieksporten.nl). Ook de fysiotherapeut kan hierin adviseren. Soms hebben ouders hulp nodig om hun kind te motiveren om te bewegen.
Voorkomen van overgewicht en obesitas heeft voor vrijwel elk kind met downsyndroom een positief effect, gezien dit leidt tot een betere fysieke gezondheid en voorkomen van comorbiditeit.

Kostenaspecten
Afhankelijk van de ingezette methoden, kunnen er kosten aan de zorg verbonden zijn. Gezien de grote variatie in zorg, wordt dit verder niet in deze module weergegeven.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)
Het aanbod van preventieve zorg voor overgewicht en obesitas verschilt per regio. Hierdoor heeft niet elk kind met downsyndroom toegang tot dezelfde zorg. Ook is de ervaring dat kinderen met downsyndroom niet op alle reguliere plekken worden toegelaten. Het is van groot belang dat in elke regio voldoende zorg beschikbaar is, ook voor kinderen met downsyndroom.
Screening op en voorlichting over overgewicht en obesitas wordt door de kinderarts gedaan, waar elk kind met downsyndroom toegang toe heeft. Dit wordt vergoed vanuit de zorgverzekering.

Aanvaardbaarheid:
Ethische aanvaardbaarheid
De behandeling lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid
Bij de behandeling spelen duurzaamheidsaspecten geen duidelijke rol.

Haalbaarheid
De preventie en behandeling van overgewicht en obesitas is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De prevalentie van overgewicht en obesitas is verhoogd in kinderen met downsyndroom. Preventie en behandeling hiervan is belangrijk om een goede fysieke gezondheid te behouden en comorbiditeit te voorkomen.
Er is geen specifieke informatie over de aanpak van overgewicht en obesitas bij kinderen met downsyndroom bekend. Daarom worden de richtlijnen van de algemene populatie gevolgd.

Onderbouwing

Achtergrond

Introduction (English)
The Dutch growth study shows that, on average, 25.5% of boys and 32.0% of girls with Down syndrome have overweight, and 4.2% of boys and 5.1% of girls with Down syndrome have obesity (based on the international age-dependent cut-off values for overweight and obesity) (Gameren 2012). As early as the age of 4 years, more than a quarter of children have overweight or obesity. The percentage of overweight (including obesity) in children with Down syndrome is higher than in the general Dutch population, where 13.3% of boys are overweight or obese and 14.9% of girls. Little is known in the literature about the causes of the higher prevalence of overweight and obesity in children with Down syndrome. Prevention and treatment of overweight and obesity is essential to prevent comorbidity like hypercholesterolemia, diabetes mellitus, and joint complaints. It is not known what treatment for overweight and obesity is optimal for children with Down syndrome.

Samenvatting literatuur

Description of studies
No studies were included in the analysis of the literature.

Results
No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of Findings
No studies were included in the analysis of the literature.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
what is the optimal treatment for obesity in children with Down syndrome?

Table 1. PICO

Patients	Children with Down syndrome
Intervention	Integrated lifestyle programme (e.g. Stippencoach method)
Control	No intervention
Outcomes	BMI, deviation on growth curve weight/length, waist circumference, fat percentage, comorbidities (insulin resistance, cholesterol, blood pressure)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational cohort studies

Relevant outcome measures

The guideline panel considered BMI and deviation on growth curve weight/length as a**critical** outcome measures for decision making; and the other outcome measures as **important** outcome measures for decision making.

The guideline panel defined an increase or decrease of 25% as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until May 17, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 425 hits. Studies were selected based on the following criteria: relevance to PICO, study in English or in Dutch, systematic review, randomized controlled trial or observational cohort study. Titles and abstracts were screened using the ASReview software. The settings TF-IDF and Naïve bayes were used. Ptomey, 2021, was used as prior knowledge for inclusion. Nicol, 2019 was used as prior knowledge for exclusions. The articles were screened by the guideline methodologist, using the following stopping rule: stop after 50 subsequent exclusions.

Based on title and abstract, fourteen articles were initially selected, and 101 studies were included. After screening the full-text articles, no studies were included, and fourteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Nicol GE, Kolko R, Lenze EJ, Yingling MD, Miller JP, Ricchio AR, Schweiger JA, Findling RL, Wilfley D, Newcomer JW. Adiposity, Hepatic Triglyceride, and Carotid Intima Media Thickness During Behavioral Weight Loss Treatment in Antipsychotic-Treated Youth: A Randomized Pilot Study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2019 Aug;29(6):439-447. doi: 10.1089/cap.2018.0120. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30994376; PMCID: PMC6661918.

Nordstrøm, M., Retterstøl, K., Hope, S. & Kolset, S.O. (2020) Nutritional challanges in children and adolescents with Down syndrome. Lancet Child Adolesc Health, 4, 455064.

Ptomey LT, Washburn RA, Goetz JR, Sullivan DK, Gibson CA, Mayo MS, Krebill R, Gorczyca AM, Montgomery RN, Honas JJ, Helsel BC, Donnelly JE. Weight Loss Interventions for Adolescents With Intellectual Disabilities: An RCT. Pediatrics. 2021 Sep;148(3):e2021050261. doi: 10.1542/peds.2021-050261. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413247; PMCID: PMC8477713.
Ravel, A., Mircher, C., Rebillat, A.-S., Cieuta-Walti, C., Megarbane, A. (2020). Feeding problems and gastrointestinal disease in Down syndrome. Archives de Pediatrie, 27, 53-60.
Van Gameren et al. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. Pediatrics. 2012 Dec;130(6):e1520-6. doi: 10.1542/peds.2012-0886. Epub 2012 Nov 12.

Energiebehoefte bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Wat is de energiebehoefte bij kinderen met downsyndroom en wat is de optimale manier van screening op onder- en overvoeding?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Is er een verschil in energiebehoefte bij kinderen met downsyndroom ten opzichte van kinderen zonder downsyndroom?
2. Hoe kan de screening op ondervoeding en overvoeding bij kinderen met downsyndroom worden ingevuld?

Aanbeveling

Screen minimaal één keer per jaar op ondergewicht en overgewicht bij kinderen met downsyndroom.

Begeleid en beoordeel de techniek van drinken en eten en het voedingspatroon in de eerste jaren, zo nodig samen met logopedie en diëtetiek om ondervoeding te voorkomen. Hierbij gaat de voorkeur uit naar een logopedist en/of diëtist, die ervaring heeft met en kennis van kinderen met downsyndroom.

Begeleid, zo nodig met diëtetiek, de ouders/begeleiders en het kind vanaf de kleuterleeftijd in het kiezen van gezonde voeding om het risico op obesitas te verkleinen.

Stimuleer voldoende beweging, zo nodig met professionele begeleiding. Zie ook richtlijn voor gezonde beweging onder andere: Beweegrichtlijnen 2017 | Advies | Gezondheidsraad.

Overwegingen

De kwaliteit van het bewijs
Het bewijs voor alle (cruciale en belangrijke) uitkomstmaten is heel beperkt. Twee studies (Luke, 1994; Hill, 2014) vonden een verminderd energieverbruik in rust bij kinderen met downsyndroom vergeleken met kinderen zonder downsyndroom. Eén studie (Polfuss, 2018) heeft een verlaagd totaal energieverbruik in kinderen met downsyndroom beschreven, maar een andere studie heeft geen verschillen in het totale energieverbruik tussen kinderen met en zonder downsyndroom geconstateerd (Luke, 1994).

De bewijskracht van de studies waar de gegevens op zijn gebaseerd is zeer laag (lage betrouwbaarheid vanwege een beperkt aantal patiënten en een hoog risico van bias). De kans is groot dat de energiebehoefte en het energieverbruik van kinderen met downsyndroom in de dagelijkse praktijk substantieel anders zijn dan die gerapporteerd in de studies geïncludeerd in deze systematische review.

De aanbevelingen voor deze module zijn door de experts op het gebied van behandeling en begeleiding van kinderen met downsyndroom door consensus geformuleerd op basis van klinische expertise, overige geraadpleegde bronnen, waarden en voorkeuren van patiënten, haalbaarheid en kosten.

Onder- en overvoeding bij kinderen met downsyndroom

In de eerste levensjaren komen voedingsproblemen vaker voor wat bij een deel van de kinderen met downsyndroom leidt tot verminderde gewichtstoename. Hier spelen kindfactoren (anatomische afwijkingen, verminderde coördinatie bij drinken en slikken, verminderde lipsluiting, reflux, hypotonie, vertraagde introductie van vast voedsel) en maternale factoren een rol (Ravel, 2020 en Nordstrøm, 2020). Klinische screening op voldoende gewichtstoename, evaluatie van voedingstechniek en dieet is daarom in deze periode van belang (Ravel, 2020 en Nordstrøm, 2020).

Na de kleuterperiode ontstaat vaak een te snelle toename van het gewicht en de BMI (Van Gameren, 2012). De literatuur laat zien dat er geen toename is van basaal energieverbruik. Kinderen met downsyndroom lijken eerder een normaal of iets lager basaal energieverbruik te hebben, hoewel dit geen grote rol lijkt te spelen in de toename van de BMI en obesitas.

De ervaring is dat kinderen met downsyndroom een mindere rem hebben op het eten en relatief veel vet en suikers in hun dieet hebben vergeleken met de normale populatie.

Kinderen en jongeren met downsyndroom bewegen significant minder dan hun leeftijdsgenoten zonder downsyndroom en dit verschil neemt toe met de leeftijd. Deze verminderde activiteit geeft een hoger risico op overgewicht en obesitas (Bertapelli, 2016).

Het screenen van de groei inclusief BMI is onderdeel van de reguliere zorg van de kinderarts en Jeugdgezondheidszorg. De logopedisten en diëtisten zijn vaak in de eerste of tweede lijn (binnen Downteams) betrokken. Indien nodig kan deze zorg in de eerste of tweede lijn geïntensiveerd worden.

Het is van belang met het oog op gezondheidswinst in de toekomst, het dieet te monitoren, zo nodig met een diëtist. Bij voorkeur betreft dit een diëtist gespecialiseerd in de zorg voor mensen met een verstandelijk beperking (diëtist VG, te vinden via www.dietistvg.nl).

Waarden en voorkeuren van patiënten en hun verzorgers

Ervaring is dat kinderen met downsyndroom en hun ouders/verzorgers het belangrijk vinden dat het kind een normale BMI heeft. Kinderen met obesitas ervaren geregeld beperkingen in functioneren veroorzaakt door de obesitas. Ervaren wordt dat dieetadviezen moeilijk zijn op te volgen door vaak sterke zin in eten en doordat ze niet zelfstandig een goed dieet kunnen volgen. Ook is er soms onvoldoende focus op het dieet, omdat er andere (medische) zaken spelen die meer aandacht vragen (Nordstrøm, 2020). De ervaring is dat adequate begeleiding voor kinderen met downsyndroom met overgewicht of obesitas niet voor iedereen beschikbaar is; er is een beperkt aanbod van zorg specifiek geschikt voor kinderen met downsyndroom.

Kosten (middelenbeslag)

Door te streven naar een gezond gewicht, kunnen veel complicaties worden voorkomen, wat kostenbesparend is.

De basisverzekering vergoedt 3 uur dieetadvies per kalenderjaar (Status, 2021). De tarieven verschillen per diëtist en zijn circa € 60,- per uur.

Onderbouwing

Achtergrond

Gemiddeld heeft 25% van de Nederlandse jongens met downsyndroom en 32% van de meisjes overgewicht of obesitas, wat significant meer is dan in de algemene populatie. Het is niet duidelijk waardoor de balans tussen energiebehoefte, energieverbruik en calorie-inname wordt verstoord.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	It is uncertain whether total energy expenditure in children with Down syndrome is decreased or equal to normally developing children. *Sources: (Luke, 1994; Polfuss, 2018)*

Very low GRADE	It is uncertain whether resting metabolic rate is decreased in children with Down syndrome compared to their healthy siblings or normally developing children. *Sources: (Luke, 1994; Hill, 2014)*

Very low GRADE	It is uncertain what the recommended daily caloric intake should be in children with Down syndrome based on the total energy expenditure, compared to normally developing children. *Sources: (Polfuss, 2018)*

Very low GRADE	It is uncertain whether there are differences in measures of body composition, such as fat free mass and percentage of body fat, between children with Down syndrome and normally developing children. *Sources: (Luke, 1994; Hill, 2014; Polfuss, 2018)*

Samenvatting literatuur

Description of studies

All studies had small sample sizes and accurate measurements were difficult. The control groups were not strictly matched by age and sex. Generally, the adjustment for confounders could not be performed adequately and causal links could not be assessed.

Luke (1994) is a case-control study that investigated body composition, resting metabolic rate and total energy expenditure in children with and without Down syndrome. The study partly used retrospective data

from the files, but the children were also followed prospectively over time. The number of subjects was not large, the follow-up was one year and only the children with Down syndrome and not the control group were followed in time.

Hill (2014) performed a cross-sectional study in families that had a child with Down syndrome and at least one healthy sibling. The participants were followed for a period of 3 years. Body composition (fat mass, fat free mass), anthropomorphic measures and resting energy expenditure in children with Down syndrome were compared with those of their siblings.

Polfuss (2018) is a cross-sectional study that investigated total energy expenditure and body composition in children with developmental disabilities, including children with Down syndrome and children with spina bifida, compared to normaly developing children. Total energy expenditure was defined as 'the amount of calories an individual expends daily, and a combination of an individual's basal metabolic rate, energy spent on the thermic effect of food, energy expended during physical activity and for children the energy cost for growth' (Polfuss, 2018). Body composition was defined, based on the two-compartment model, as 'a combination of an individual's body fat and free fat mass, FFM (water, bone, organs, and muscle)'. Body fat percentage and FFM were calculated based on total body water measurements from double labeled water, DLW (Polfuss, 2018). The number of participants was limited.

Results

Results of the studies are provided per outcome measure, starting with critical outcomes.

Total energy expenditure (critical)

Two studies reported on total energy expenditure (TEE) in children with Down syndrome, compared to normal developing children (Luke, 1994; Polfuss, 2018).

Luke (1994) found no statistically significant differences in TEE between cases and controls, when TEE was expressed as 'a multiple of resting metabolic rate (RMR) to normalize TEE for comparison between individuals of different sizes' (TEE/RMR 1.85 ± 0.23 versus 1.62 ± 0.16). The difference in non-RMR expenditure was also not statistically significant (children with Down syndrome: 751 ± 212 kcal/day versus controls: 733 ± 314 kcal/day; Luke, 1994).

Polfuss (2018) found a nominally statistically significant decrease in TEE in children with Down syndrome (1813.1 ± 549.1 kcal/day versus 2646.3 ± 867.0 kcal/day, p=0.041 before correction for multiple testing).

Resting metabolic rate/resting energy expenditure (critical)

Two studies found that resting metabolic rate (RMR)/resting energy expenditure (REE) was decreased in children with Down syndrome compared to healthy controls or siblings of children with Down syndrome (Luke, 1994; Hill, 2014).

Luke (1994) corrected RMR for activity during measurements using on a validated score. However, this score was developed using data of older subjects than children with Down syndrome included in the study. Corrected RMR was expressed based on fat-free mass (FFM) and as a percentage of basal metabolic rate

(BMR) by WHO equations (Luke, 1994). Corrected RMR was statistically significantly decreased in children with Down syndrome compared to controls for both FFM-based and WHO-equation methods (87.8 ± 15.7% versus 109.8 ± 10.0%, P<0.005 and 79.5 ± 10.4% versus 96.8% ± 7.8%, P<0.001, respectively).

Hill (2014) also reported a statistically significant difference in resting energy expenditure (REE) between children with Down syndrome and their healthy siblings (−79.7 kcal/day (95% CI: -132.8 to -26.6), p=0.003, adjusted for FFM, and -48.7 kcal/day (95% CI: -93.6 to -3.85), p=0.03, adjusted for FM, sex, and African ancestry).

Daily caloric intake (critical)
Only one study mentioned daily caloric intake in children with Down syndrome (Polfuss, 2018). Based on the difference between TEE, the recommended daily caloric intake for Down syndrome was 500 to 800 calories less than for the normally developing children.

Body composition (important)
All three included studies reported body composition measurements (Luke, 1994; Hill, 2014; Polfuss, 2018). The percentage of body fat and fat free mass were measured by deuterium dilution (2 studies), skinfold and dual energy x-ray absorptiometry (DXA, 1 study). Statistical comparisons for these measures were not performed in the included studies and p-values were not reported.

Mean FFM assessed by deuterium dilution was similar in children with Down syndrome and the controls in the study by Luke (1994): 21.0 ± 7.0 kg versus 23.6 ± 7.3 kg (p-value for comparison not provided). Hill (2014) found comparable results:21.2 ± 6.0 kg (skinfold) and 20.4 ± 6.8 kg (DXA) in Down syndrome children versus 23.8 ± 7.7 kg (skinfold) and 23.3 ± 8.3 kg (DXA) in their siblings. In contrast, in the study by Polfuss (2018), the mean FFM was lower in children with Down syndrome than in normally developing children (25.5 ± 12.7 kg / 33.9 ± 16.7 kg). Percentage of body fat was increased in children with Down syndrome (25.4 ± 10.0 % versus 23.3 ± 5.9%; Polfuss, 2018).

Level of evidence of the literature
The overall quality of evidence for all outcome measures ('total energy expenditure', 'resting metabolic rate/resting energy expenditure', 'body composition', 'daily caloric intake') was downgraded to very low, because of serious imprecision (only a few studies with a small sample size), methodological limitations of the studies (high risk of bias) and inconsistency (varying results).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the total energy expenditure, resting metabolic rate, body composition, and required daily caloric intake in children with Down syndrome, compared to children without Down syndrome?

P: patients: children with Down syndrome;
I: intervention -;
C: control: children without Down syndrome;
O: outcome measures: total energy expenditure, resting metabolic rate (or resting energy expenditure), body

composition, daily caloric intake.

Relevant outcome measures
The guideline development group considered total energy expenditure, resting metabolic rate and daily caloric intake as critical outcome measures for decision making; and body composition as important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 1946 to the 14th of August 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 421 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs) and comparative prospective observational studies, investigating relevant outcome measures in children with Down syndrome. Fourteen studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eleven studies were excluded and three studies were included (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results
Three studies were included in the analysis of the literature (Luke, 1994; Hill, 2014; Polfuss, 2018). Individual results of studies are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bertapelli, F., Pitetti, K., Agiovlastis, S., Guerra-Junior, G. (2016). Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome. Prevalence, determinants, consequenses, and interventions: A literature review. Research in Developmental Disabilities, 57, 181-192.
Hill, D. L., Parks, E. P., Zemel, B. S., Shults, J., Stallings, V. A., & Stettler, N. (2013). Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a 3-year prospective study. European journal of clinical nutrition, 67(10), 1087-1091.
Luke, A., Roizen, N. J., Sutton, M., & Schoeller, D. A. (1994). Energy expenditure in children with Down syndrome: correcting metabolic rate for movement. The Journal of pediatrics, 125(5), 829-838.
Nordstrøm, M., Retterstøl, K., Hope, S. & Kolset, S.O. (2020) Nutritional challanges in children and adolescents with Down syndrome. Lancet Child Adolesc Health, 4, 455064.
Polfuss, M., Sawin, K. J., Papanek, P. E., Bandini, L., Forseth, B., Moosreiner, A., & Schoeller, D. A. (2018). Total energy

expenditure and body composition of children with developmental disabilities. Disability and health journal, 11(3), 442-446.
Ravel, A., Mircher, C., Rebillat, A.-S., Cieuta-Walti, C., Megarbane, A. (2020). Feeding problems and gastrointestinal disease in Down syndrome. Archives de Pediatrie, 27, 53-60.
van Gameren-Oosterom HB, van Dommelen P, et al (2012). Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. Pediatrics;130(6):e1520-6. doi: 10.1542/peds.2012-0886.

Gedrag en psychopathologie

Uitgangsvraag

Is screening op gedragsproblemen en het adaptatieniveau geïndiceerd bij kinderen met Downsyndroom om zo nodig vroeger en gerichter in te kunnen grijpen?

Aanbeveling

Wees alert op gedragsproblemen bij kinderen met Downsyndroom.

Bespreek gedragsproblemen van jongs af aan met ouders, waarbij de Vragenlijst voor Ontwikkeling en Gedrag (VOG) een handvat kan bieden.

Onderzoek of er onderliggende somatische problemen of complicaties bestaan bij storend gedrag, zeker wanneer dit plotseling ontstaat (zoals obstipatie, visus- of gehoorproblematiek, infecties of auto-immuunproblemen).

Verwijs bij vermoeden van een Downsyndroom Regressie Disorder naar behandelaars met ervaring (bijvoorbeeld kinderarts EAA, arts VG, neuroloog en/of psychiater).

Weeg de ontwikkelingsleeftijd (met name en communicatievaardigheden en sociaal-emotioneel niveau) mee in de beoordeling van gedrag omdat bij een jongere ontwikkelingsleeftijd gedrag anders begrepen moet worden.

Overweeg om gedurende de kinderleeftijd het adaptatief functionerenfunctioneren, inclusief de sociale vaardigheden, te meten met de Vineland-S of Vineland-3NL vragenlijst.

Betrek in overleg met ouders bij het in kaart brengen van probleemgedrag ook de gedragsdeskundige en begeleiders verbonden aan school of kinderdagcentrum.

Overweeg verwijzing voor onderzoek en behandeling van problemen in de sensorische informatieverwerking.

Overweeg medicatie bij belemmerende symptomen.

Verwijs zo nodig naar een arts VG of de gespecialiseerde jeugd-GGZ voor begeleiding en behandeling van gedragsproblemen, en het eventueel starten van medicatie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
In de systematische literatuuranalyse werden geen relevante artikelen gevonden.

In een review werd op gepoolde data van de Child Behaviour Check List (CBCL) een klinische score voor gedragsproblemen gevonden bij 33% van de ruim 950 onderzochte kinderen met Downsyndroom (Glasson,

2020). Van Gameren (2011) vond bij achtjarigen met Downsyndroom een verhoogde kans op een CBCL-totaal score in het klinische domein, met name sterk verhoogd voor de domeinen sociale problemen en aandachtsproblemen. Bij adolescenten bleek bij 51% een klinische of borderline score voor probleemgedrag op de CBCL (van Gameren, 2013), 2x zoveel als in de normale populatie. Marino (2019) vond zelfs bij 90 % van de 97 onderzochte kinderen tussen 1 en 18 jaar mbv de CBCL risico op psychopathologie.

Voor autisme spectrum stoornis worden zeer uiteenlopende cijfers gegeven van 5 tot 42% (Capone, 2005; DiGuiseppi, 2010; Fidler, 2006; Moss, 2016; Oxelgren, 2017; Warner, 2014). Deze diagnose is duidelijk geassocieerd met een lager IQ (Moore Chanell, 2019). Autisme zou vrijwel niet bij de groep met een lichte verstandelijke beperking met IQ tussen 55 en 70 voorkomen (Capone, 2005; DiGuiseppi, 2010). Epilepsie komt meer voor in de groep Downsyndroom met ASS (Molloy, 2009). De Downgroep die hoog scoort op repetitief gedrag en communicatieproblemen en daarbij veel meer zorglast geeft, doet het in het algemeen toch beter tav sociale interactie (zoals gedeeld plezier, aankijken) dan ASS-kinderen zonder Downsyndroom, wijzend op een specifiek profiel van ASS bij kinderen met Downsyndroom (Warren, 2014; Warren, 2017). De vraag is ook of de diagnose autisme niet te vaak gesteld wordt, omdat gesteld wordt dat bij de vaststelling van autisme het sociaal functioneren duidelijk lager moet zijn dan het niveau van het algeheel functioneren (**Herziening richtlijn Autismespectrumstoornissen kinderen en jeugd Module 1.2 Autismediagnostiek bij kinderen en jongeren met een verstandelijke beperking).** Ook bij kinderen met Downsyndroom zónder ASS wordt in verhoogde mate autisme-achtig gedrag gevonden, waarbij de sociale communicatie relatief goed is (Moore Chanell, 2015; Moore Chanell, 2020).

Vaak is probleemgedrag te verklaren vanuit een jongere ontwikkelingsleeftijd met meer angst en gevoel van onzekerheid, en het onvermogen emoties in taal uit te drukken (Maroni, 2019). Frustratie door communicatieve verlegenheid wordt in de praktijk veel gezien. Zie hiervoor ook de Module “communicatieve ondersteuning”.

Gedrag dat veel voorkomt bij kinderen met Downsyndroom is het repetitieve gedrag en dwangmatig “just right” gedrag (bv speelgoed moet juist op rij, alle knuffels in bed uitgestald). Dit vergroot het gevoel van invloed op de situatie en veiligheid. Bij mensen met Downsyndroom is de adaptieve leeftijd vaak vele jaren lager dan de kalenderleeftijd (van Gameren, 2011). Personen met Downsyndroom met een mentale leeftijd onder 6 laten het zelfde patroon in deze compulsieve gedragingen zien als kinderen onder de 6 uit de normale populatie, hoewel wel intensiever dan in de normaal ontwikkelend populatie (Evans, 2014, Evans, 2000). In dat licht kan dit repetitieve en “just right” gedrag als passend gedrag voor de ontwikkelingsleeftijd worden gezien (Fidler, 2006). Het advies is wel om dergelijk gedrag, wanneer het door de hoge frequentie de ontwikkeling belemmert of te storend is voor de omgeving, met gerichte interventies om te buigen, volgens sommigen ook om een ontwikkeling richting ASS tegen te gaan (Dressler, 2011). Persisterend repetitief en dwangmatig handelen bij adaptief oudere kinderen en volwassenen met Downsyndroom wordt wel degelijk aangemerkt als probleemgedrag (Glenn, 2007).

Naast mentale vermogens en adaptatief functioneren speeltadaptatieniveau speelt sensorische informatieverwerking (SI) een belangrijke rol bij probleemgedrag bij kinderen met Downsyndroom. SI verwerking vergt een continue integratie van de input vanuit de zintuigen en propriocepsis. Bij een gestoorde SI kan overprikkeling (hyperreactief) of onderprikkeling (hyporeactief) /stimuli-zoekend) gedrag optreden, of

een combinatie ervan. Bij kinderen met Downsyndroom met en zonder ASS wordt bij 4 tot 7 op de 10 kinderen een onderprikkeling, lage spierspanning en verminderde sensore gevoeligheid gevonden (Bruni, 2010; Will, 2019; Wuang, 2010). Over het algemeen is verwerking van visuele informatie beter dan auditieve informatie (Bruni, 2010), hetgeen aanknopingspunten biedt voor verbeteren van de communicatieproblemen met bv gebaren, picto's en verwijzers. Met name het onderprikkelde SI profiel voorspelt zowel verstorend gedrag (stimuli zoekend) als teruggetrokken vermijdend gedrag (Will, 2019), en ook die kennis geeft meer begrip en kansen voor een effectieve aanpak. Problematisch eetgedrag bijvoorbeeld kan vaak verklaard worden vanuit de gestoorde verwerking van sensaties in de mond, en via die route behandeld worden. Er dient ook rekening gehouden met verminderd aangeven van pijnsensaties bij het zoeken naar oorzaken van probleemgedrag.

Voor ADHD-symptomen lopen de gevonden incidentiecijfers ook sterk uiteen, van 15 tot 56 % (Ekstein, 2011; Marino, 2019; Oxelgren, 2017; Yahia, 2014**).** Mogelijk dat de grote verschillen deels verklaard kunnen worden doordat ADHD niet herkend wordt bij de relatief grote groep kinderen met downssyndroom die onoplettendheid zonder impulsiviteit laten zien (22%) (Yahia, 2014). Leerkrachten lijken vaker ADHD symptomen te herkennen dan ouders (Esbensen, 2022), mogelijk ook omdat ze meer last hebben van het onaangepaste gedrag dat significant meer voorkomt bij Down met ADHD (Esbensen 2021; Esbensen, 2022). In tegenstelling tot het overwegend lage IQ bij ASS-symptomen hangen ADHD symptomen niet samen met het mentale niveau van kinderen met Downsyndroom, en worden deze ook gezien bij relatief hogere IQ's (Ekstein, 2011; Oxelgren, 2017). Maar net als bij ASS symptomen is bij de ontwikkeling van ADHD symptomen een tekortkoming in de sensorische informatieverwerking een belangrijk onderliggend neurobiologisch aspect, wat al op de leeftijd van 8-16 maanden te onderscheiden is (Fidler, 2023). Medicamenteuze behandeling in de schoolleeftijd, bv met methylfenidaat, heeft in een hoog percentage goed effect bij ADHD -symptomen (in retrospectief cohort 75%) (Roche, 2021).
De combinatie van ADHD en ASS komt veel voor (Oxelgren 2017)
Voor oppositioneel opstandig gedrag (ODD) liggen getallen van voorkomen tussen 3 en 26%, ook weer erg afhankelijk van de gebruikte vragenlijst (Fuca 2023, Marino 2019).
Depressie, psychose en angststoornissen zouden volgens sommige onderzoekers minder voorkomen bij kinderen met Downsyndroom dan in de algemene bevolking (van Gameren 2011, Whitney 2019), hoewel ook wel een hogere incidentie voor angstsymptomen worden gerapporteerd (tot zelfs 35% Marino 2019). Bij tieners en adolescenten met Downsyndroom die verwezen werden naar een psychiatrische polikliniek komen psychoses en depressies, al dan niet in combinatie, zeer regelmatig voor (Dykens 2015).
Een infrequente maar gevreesde aandoening specifiek bij adolescenten en jong volwassenen met Downsyndroom is DSRD (Down Syndrome Regression Disorder). Het is een ernstige subacute regressie, variërend van teruggetrokken gedrag en stemmingsproblemen, met verminderen of zelfs verdwijnen van spraak, slapeloosheid, tot verlies van ADL vaardigheden, depressie en wanen; het kan uitmonden in een toestand van catatonie (Lyons 2020, Mircher 2017, Rosso 2020). Het ontstaan is niet gerelateerd aan het mentale niveau van daarvoor en het is de vraag of life-events of grote emotionele stress een rol spelen in het ontstaan (Wang 2023). Criteria voor DSRD en een aanpak voor diagnostiek ter uitsluiting van lichamelijke problemen en ASS zijn overeengekomen (Santoro 2022, Santoro 2023). Tijdig signaleren en starten met behandelen is van groot belang om ernstig langdurig lijden te voorkomen. Om diagnostic delay te voorkomen is voorlichting hierover vóór de transitie al van belang. De begeleiding van een patiënt met DSRD

moet liggen in handen van een ervaren artsenteam (bijvoorbeeld kinderarts EAA, arts VG of psychiater), en behelst het uitsluiten van een onderliggende somatische oorzaak, en voor de behandeling o.a. psychofarmaca en/of immunotherapie.

Een grote groep kinderen met Downsyndroom is meestentijds goed in balans, maar het ontbreken van probleemgedrag in de vroege kinderleeftijd is geen garantie dat dat later ook zo blijft (Fidler, Most ea 2006). Vanaf 2-3 jaar ontstaat meer oppositioneel gedrag en angst, vanaf 4 a 5 jaar komen daar hyperactiviteit en onoplettendheid bij (Marino 2019). Met stijgende leeftijd, vanaf 11 jaar, neemt de incidentie van externaliserend probleemgedrag af en internaliserend gedrag toe (Marino 2019, Vicari 2013).

Rol van de kinderarts
Kinderartsen hebben een taak bij het signaleren van probleemgedrag, natuurlijk in eerste instantie door behandeling van eventueel veroorzakende factoren in het lichamelijk functioneren (slaapproblemen, obstipatie, visus- of gehoorproblematiek, infecties). Samen met ouders kunnen zij vaststellen of er sprake is van echt storend gedrag, en of ouders er zelf mee aan de slag kunnen of dat professionele hulp nodig is. Daarnaast kunnen zij beoordelen of (proef) medicatie voor impulsief of ongeconcentreerd gedrag geïndiceerd is. Dit kan door de kinderarts, arts VG of kinderpsychiater gebeuren.
In de jeugd GGZ is er de laatste jaren een bredere visie gekomen op aanpak van gedragsproblemen en psychopathologie. www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/psychische-klachten-in-de-kindertijd.
"Diagnostiek is geen doel op zich en moet altijd in het teken staan van de vraag van kind en ouders, waarbij het doel moet zijn om tot een verklaring te komen voor de problemen en vervolgens gezamenlijk te beslissen over wel / niet behandeling. Een classificatie, 'het stempel', is niet het (eind)doel van diagnostiek, en is in veel gevallen onvoldoende om te verklaren wat er aan de hand is en om ingangen te vinden voor behandeling";
het is belangrijk dat de diagnostiek leidt tot een individueel, breed beeld van het kind/de jongere en diens omgeving, classificatie kan maar hoeft er geen deel van uit te maken (Herziening richtlijn Autismespectrumstoornissen kinderen en jeugd Module 1.2 Autismediagnostiek bij kinderen en jongeren met een verstandelijke beperking).
Een effectieve methode om probleemgedrag van kinderen met Downsyndroom te begrijpen en te doorbreken is beschreven door Feeley 2006. Uitdagend, moeilijk of juist inadequaat/ té charmant gedrag kan beoordeeld worden op een aantal kenmerken: wat levert het het kind op? Is er een positieve bekrachtiging bv door meer aandacht krijgen, of juist negatieve bekrachtiging (een taak wordt overgenomen). Is het gedrag sociaal-bepaald, iets van iemand gedaan krijgen? Dit is vaak gekoppeld aan onmogelijkheid om die wens anders te kunnen communiceren. Of gaat het om niet sociaal gericht gedrag, bijvoorbeeld zelf-stimulatie. Deze analyse wijst de weg naar een gerichte interventie, zoals keuzes geven om tegemoet te komen aan wil tot autonomie, eerst makkelijke dingen laten doen en veel prijzen op weg naar een moeilijker taak, dingen samen doen, een geliefd gadget mee mogen nemen, aanleren van handgebaren / korte zinnen om jezelf duidelijk te maken, zonder emoties het kind rustig weghalen uit een ongewenste situatie, negeren van negatief gedrag, bekrachtigen van positief gedrag, maar ook prijzen bij nalaten van negatief gedrag en/of alternatief gedrag aanbieden. Op deze methode geënt is er toegankelijke Nederlandstalige literatuur, zie onder andere D.S. Stein, Positief gedrag stimuleren bij kinderen en tieners met Downsyndroom, 2020.
Zoals aangegeven: het is belangrijk om het niveau van functioneren in ogenschouw te nemen; bij een functioneel jongere leeftijd zijn gedragingen normaal, die bij een oudere kalenderleeftijd mogelijk als afwijkend worden beschouwd. Men moet ook geen aanvullende diagnose ASS stellen wanneer de sociale

interactie van het kind passend is bij het mentale niveau (DiGuiseppi 2010, Herziening richtlijn Autismespectrumstoornissen kinderen en jeugd Module 1.2 Autismediagnostiek bij kinderen en jongeren met een verstandelijke beperking). IQ-niveau, adaptatie en executieve functies hangen allemaal onderling en met (onaangepast) gedrag samen (Moore Chanell 2019).
Diagnostiek en screening op gedragsproblemen en adaptatieniveau

De oorspronkelijke zoekvraag bij deze module luidde: Wat is het effect van screening van het adaptatieniveau en de mate van gedragsproblemen bij kinderen met downsyndroom. Er werd geen literatuur gevonden die specifiek deze vraag beantwoordt.
Screening met een brede gedrags- en adaptatievragenlijst is te verkiezen. Screening met specifiek op bepaalde psychopathologie gerichte vragenlijsten, bijvoorbeeld ASS, geven bij kinderen met Downsyndroom vaak een hoog aantal fout-positieven (DiGuiseppi 2010, Herziening richtlijn Autismespectrumstoornissen kinderen en jeugd Module 1.2 Autismediagnostiek bij kinderen en jongeren met een verstandelijke beperking), in verband met de interactie met de lage ontwikkelingsleeftijd maar ook vanwege invloed van lichamelijke factoren zoals visus- en gehoorproblemen op de uitkomst.
In de internationale literatuur wordt een keur aan diagnostische instrumenten gebruikt, waarvan het merendeel niet of nauwelijks in Nederland wordt gebruikt. Uitzondering is de CBCL, maar deze blijkt maar matig te presteren bij kinderen met Downsyndroom (Esbensen, Hoffman et al, 2018) . De CBCL mist ook bepaald problematisch gedrag dat met name voorkomt bij kinderen met een verstandelijke beperking (zoals brommen en grommen, pica, echolalie). Op de CBCL gebaseerd is de in 1996 in Australië ontworpen en gevalideerde vragenlijst developmental Behaviour Checklist (DBC - Einfeld SL ea. The Developmental Behaviour Checklist: the development and validation of an instrument to assess behavioural and emotional disturbance in children and adolescents with mental retardation. J Autism Dev Disord. 1995;25:81–104) , vervolgens vertaald en voorzien van een handleiding in het Nederlands, de Vragenlijst voor ontwikkeling en gedrag (VOG) (HANDLEIDING VOOR DE VOG, Ouder- en leerkrachtversie, Koot HM en Dekker MC, 2001, Afdeling Kinder- en jeugdpsychiatrie, Erasmus Medisch Centrum). Deze blijkt heel goed bruikbaar in het detecteren en opvolgen van gedragsproblemen bij kinderen met een lichte tot matige verstandelijke beperking (Einfeld SL, Psychopathology in Young People With Intellectual Disability, JAMA. 2006 1981–1989, Will 2019), en is met succes gebruikt voor het vervolgen van gedragsproblemen bij kinderen en adolescenten met Downsyndroom (Foley, K ea , Young People with Intellectual Disability Transitioning to Adulthood: Do Behaviour Trajectories Differ in Those with and without Down Syndrome? PLoS One. 2016; 11(7): e0157667). Er is een vragenlijst die door danwel met ouders is in te vullen, en een vragenlijst voor leerkrachten. Het invullen kost ongeveer een kwartier en de scoring is eenvoudig te leren. De ingevulde vragenlijst kan een belangrijke functie hebben in het gesprek met ouders in de spreekkamer om probleemgedrag te herkennen en zo nodig naar oplossingen toe te werken.

De Vineland-S 0-6 jaar (72 vragen voor ouders, duur invullen 15 min) brengt adaptief gedrag in kaart op de kerndomeinen Communicatie, Dagelijkse vaardigheden, Sociale en motorische vaardigheden.. Scores geven een adaptieve ontwikkelingsleeftijd in maanden en geeft ook een indruk van de sociaal emotionele leeftijd (Sociaal-emotioneel functioneren
Burg, J.J.W. van der; Schuengel, C.; Vonk, J.
2021, Part of book or chapter of book (Hadders-Algra, M.; Pangalila, R.F.; Becher, J.G. (ed.), Kinderrevalidatie (6e herz. dr.), pp. 231-248). Voor kinderen met een hogere ontwikkelingsleeftijd dan 6 jaar

en een lichte verstandelijke beperking kan de Vineland-3NL gebruikt worden. De Vineland is goed bruikbaar gebleken voor kinderen met Downsyndroom (DiGuiseppi 2010, Nacinivich 2021, Omnivello 2022, Schworer 2022, Spiridigliozzi 2018 Will 2018). Voor ouders en hulpverleners geeft kennis van de adaptieve ontwikkelingsleeftijd een veel beter begrip van de betekenis van (probleem)gedrag (expert opinion van de werkgroep), en daarmee inzicht of en hoe dit omgebogen moet worden.
Het sociaal emotioneel functioneren kan verder in kaart gebracht worden met oa de SEO en ESSEON vragenlijst, maar dit ligt in handen van gedragstherapeuten en psychologen.
Voor het bepalen van het het profiel van sensorische informatieverwerking zijn een aantal tools beschikbaar en ook dit ligt in handen van gedragstherapeuten, fysiotherapeuten en psychologen, maar met name ook van daarin gespecialiseerde kinderfysiotherapeuten, ergotherapeuten en logopedisten. Voor kinderen met verstandelijke beperkingen zijn vooral de versie voor baby's en peuters (ITSP: Infant Toddler Sensory Profile) en die voor kinderen op basisschool-leeftijd met een Nederlandse normering (SP) van belang. Specifiek voor de doelgroep met een VB werd de 'Sensory integration inventory for individuals with developmental disability' ontwikkeld. Deze lijst kent echter geen normen en is vooral geschikt als gestandaardiseerd observatie-instrument, in te vullen door ouders of groepsleiding. Naast vragenlijsten zijn anamnese en observatie noodzakelijk. (https://werkboeken.nvk.nl/emb/Somatische-problematiek/Zintuigstoornissen/Prikkelverwerking)

Bij specialistische diagnostiek van autisme bij kinderen met Downsyndroom zijn de ADOS-2 en ADI-R valide gebleken, zie hiervoor "Herziening richtlijn Autismespectrumstoornissen kinderen en jeugd Module 1.2 Autismediagnostiek bij kinderen en jongeren met een verstandelijke beperking".
Bij specialistische diagnostiek naar ADHD wordt in Nederland geen gebruik gemaakt van vragenlijsten maar van een semigestructureerd interview, zo nodig aangevuld met intelligentieonderzoek. (https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/adhd/diagnostiek-en-monitoring/diagnostiek-van-adhd-bij-kinderen-en-jongeren/methode-semigestructureerde-interview). Hoewel in de buitenlandse literatuur wel onderzoek is te vinden, volgen wij de Nederlandse standaard en wordt niet ingegaan op gebruik van screeningsintrumenten voor ADHD bij Downsyndroom.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
Voor ouders en kinderen met Downsyndroom kunnen gedragsproblemen een dagelijkse bron van zorg, verdriet en frustratie vormen. Tijdige herkenning en erkenning door de kinderarts en gerichte advisering en hulpverlening kunnen een belangrijke bijdrage leveren in het verminderen en oplossen van gedragsproblemen.
Het invullen van vragenlijsten over gedrag en adaptatieniveau kost weinig tijd en kan een belangrijke input leveren voor het gesprek in de spreekkamer.

Kosten (middelenbeslag)
Verschillende soorten en strategieën van diagnostiek hangen samen met aanzienlijke kosten, zoals het verwijzen naar een kinderpsychiater. De totale impact van de kosten is beperkt, omdat het gaat om een beperkt aantal patiënten per jaar, en deze verwijzingen ook al gebruikelijk zijn. Het gebruik van vragenlijsten gaat soms gepaard met beperkte kosten. Deze kosten wegen op tegen de gezondheidswinst en maatschappelijke impact van een juiste diagnose en begeleiding.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
De werkgroep acht deze richtlijn haalbaar voor de Nederlandse zorgpraktijk. De kinderen voor wie deze richtlijn relevant is, staan doorgaans onder behandeling van een algemeen kinderarts en/of een subspecialist. Dit maakt het mogelijk om de screening en eventuele interventies te integreren in de reguliere zorgcontacten, zonder dat hiervoor aanzienlijke extra middelen of veranderingen in de bestaande zorgstructuur nodig zijn.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Kinderen met Downsyndroom hebben vanaf jonge leeftijd aanzienlijke kans op een groot scala aan gedragsproblemen. Het is van belang dat kinderartsen die kinderen met Downsyndroom behandelen hiervan goed op de hoogte zijn. Bespreek van jongs af aan dit onderwerp met ouders, waarbij de VOG een handvat kan bieden, gevalideerd voor kinderen met een lichte tot milde verstandelijke beperking en bruikbaar gebleken voor kinderen met Downsyndroom.

Onderbouwing

Achtergrond

De wetenschappelijke literatuur waarin wordt gerapporteerd over de verhoogde incidentie van gedragsproblemen bij kinderen met Downsyndroom is zeer uitgebreid: concentratiezwakte, impulsiviteit, verminderd sociaal functioneren, in zichzelf praten, verstorend gedrag (disruptive behaviour), vastzitten aan rituelen en repetitief gedrag (Feeley, 2006). Daarbij worden deze gedragingen vaak in het kader van een DSM diagnose als ASS, ADHD of OCD geclassificeerd, waarbij er ook overlap wordt gevonden van diagnoses en gezocht wordt naar een correlatie met een verlaagd IQ en/ of adaptief niveau.
De getallen lopen sterk uiteen, afhankelijk van de onderzochte populatie, leeftijd, methode van classificeren en gekozen diagnostische methode/vragenlijst. Vaak is probleemgedrag te verklaren vanuit een jongere ontwikkelingsleeftijd met meer angst en gevoel van onzekerheid, en het onvermogen om zich adequaat in taal uit te drukken (Maroni, 2019).
De ervaring leert ook dat moeilijk gedrag geïnterpreteerd wordt door ouders en hulpverleners als nu eenmaal horend bij Downsyndroom en als zodanig geaccepteerd wordt. Bij uitblijven van geschikte interventie blijven problemen bestaan of kunnen sterk toenemen, met negatieve invloed op de ontwikkeling, schoolkeuze en kwaliteit van leven van kind en gezin (Fuca, 2022; Van Gameren, 2011).
In de literatuur wordt daarom gepleit om vanaf jonge leeftijd problemen in gedrag te signaleren (Van Gameren, 2011; Oxelgren, 2017), om dan al gerichte interventies voor gedragsproblemen te kunnen inzetten (Moore Chanell, 2019).
Kinderartsen worden in de spreekkamer geconfronteerd met het gedrag van kinderen met downsyndroom en de dringende vragen die ouders daaromtrent hebben. Hoe kunnen zij hun taak bij het signaleren van probleemgedrag, behandelen en doorverwijzen op een adequate wijze uitvoeren? Veroorzakende factoren in het lichamelijk functioneren moeten worden weggenomen. De kinderarts zal samen met ouders exploreren of er sprake is van echt storend gedrag, en dan of zij er zelf mee aan de slag kunnen of dat professionele hulp nodig is.

Conclusies / Summary of Findings

No relevant literature was found.

Samenvatting literatuur

No relevant literature was found.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the value of screening of the level of adaptation and the level of behavioural problems in children with Down syndrome?

P	**(Patiënten)**	kinderen met Downsydroom
I	**(Interventie)**	testen voor adaptatie en gedragsproblemen door middel van Vineland-3-NL, ADOS-2, Child Behaviour Checklist (CBCL), neuropsychologisch onderzoek, Abberant Behaviour Checklist, ABC(Nederlandse vertaling) *Subvraag: timing van screenen*
C	**(Comparison)**	niet screenen
O	**(Outcomes)**	gedrag (resultaten van overkoepelende testen), thuissituatie, therapie, medicatie, kwaliteit van leven ouders en kind, schoolgaan

Relevant outcome measures

The guideline development group considered behaviour (measures) as a critical outcome measure for decision making; and home situation, therapy, medication, quality of life (patients and parents), and school going as important outcome measures for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 27 February 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 783 hits. Studies were selected based on the following criteria: applicable to the research question and published after 2003. No studies were initially selected based on title and abstract screening.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cardiologie

Uitgangsvraag

Hoe dient er rekening te worden gehouden met hartklachten die vaker voorkomen bij kinderen met Downsyndroom?

Aanbeveling

Tijdige opsporing van een aangeboren hartafwijking in de eerste 4 weken na de geboorte is aangewezen, met name ter voorkoming van pulmonale hypertensie en ter vaststelling van het optimale tijdstip voor interventie. De opsporing van een hartafwijking, ook zonder klachten of afwijkingen, wordt met een echocardiogram – uitgevoerd door een kindercardioloog – verricht.

Overwegingen

Bij deze module werden geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

- Aangeboren hartafwijkingen komen bij ongeveer de helft van de pasgeborenen met DS voor (43-58%). Meestal betreft het een AVSD of VSD.
- Een echocardiografisch onderzoek is aangewezen binnen de eerste maand na de geboorte; ook zonder klinische symptomen.
- Operatieve correctie van de meest ernstige aangeboren hartafwijkingen, gebeurt bij voorkeur in het eerste levensjaar. De eerstejaarsmortaliteit is hierdoor gedaald tot 4%.
- Kinderen met DS hebben ook een risico op Persisterende Pulmonale Hypertensie van de Neonaat (PPHN) (5-14%).
- Na de tweede decade kan zich een mitraalklep prolaps of aorta insufficiëntie ontwikkelen, dit gebeurt ongeacht of er een aangeboren hartafwijking bestond.

Samenvatting literatuur

De prevalentie van aangeboren hartafwijkingen bij kinderen met DS is 43-58%, (zie tabel 4).[128] Een atrio-ventriculair septum defect (AVSD) is de meest voorkomende afwijking (in de helft van alle gevallen), naast het ventrikel septum defect (VSD) (bij een derde van de gevallen).[128-133]

Als geen afwijkingen gevonden zijn bij neonataal fysisch diagnostisch onderzoek, sluit dit een hartafwijking niet uit.[134,135] De eerste 6 weken is vaak (nog) geen geruis te horen. Symptomen van een ernstige hartafwijking kunnen ook afwezig zijn, terwijl er al ernstige pulmonale hypertensie is ontstaan.[112] Vroege detectie door middel van een echocardiogram is daarom altijd aangewezen. De chirurgische correctie van ernstige hartafwijkingen vindt plaats in het eerste levensjaar, onafhankelijk van de aanwezigheid van het Downsyndroom.
Door de vroege diagnostisering, de verbeterde resultaten van de hartoperaties bij kinderen met DS en de klinische zorg eromheen, is de eerstejaars mortaliteit (die vooral door de aangeboren hartafwijkingen werd

beïnvloed) van kinderen met DS aanmerkelijk gedaald, in Nederland tot 4% in 2003.[5,136-140]

Een verhoogde incidentie van persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat (PPHN) is ook vastgesteld bij kinderen met het DS: 5-14%.[128,141-143] Deze afwijking (PPHN) komt onafhankelijk van de aangeboren hartafwijking voor en moet niet verward worden met de pulmonale hypertensie, die bij een hartafwijking kan ontstaan. De laatste ontwikkelt zich op een later moment en niet vlak na de geboorte, zoals PPHN.
In de loop van het leven (vooral pas na de tweede decade) kan zich een mitraalklep prolaps of aorta insufficiëntie ontwikkelen. Dit gebeurt ongeacht of er een aangeboren hartafwijking bestond.[112,138]

De aangeboren hartafwijkingen gevonden in de periode 2003-2006 bij kinderen met DS geboren in Nederland (NSCK)[128]

Aangeboren hartafwijkingen*			N	%
Enkel defect			*147*	*71,0*
	AVSD		92	44,4
	VSD		38	18,4
	PDS		12	5,8
	Anders			
		Hypoplastische pulmonaire arterie	1	0,5
		COA	1	0,5
		PS	2	1,0
		AR	1	0,5
Combinatie van defecten			*60*	*29,0*
	AVSD + TOF		3	1,5
	AVSD + ASD		6	2,9
	AVSD + anders			
		Hypoplastische aortaboog	1	0,5
		IAA-b	1	0,5
		PS	1	0,5
	TOF		8	3,9
	VSD + ASD		29	14,0
	VSD + overrijdende aorta		2	1,0
	ASD + PS		7	3,4
	Anders			
		CAT-II + IAA-a	1	0,5
		DAA	1	0,5
Total			207	100,0

*ASD, secundum atrial septal defect; AVSD, atrioventricular septal defect; VSD, ventricular septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; TOF, Tetralogy of Fallot; IAA-a, interruption of the aortic arch type a; IAA-b, interruption of the aortic arch type b, COA, coarctation of the aorta; PS, pulmonary valve stenosis; AR, aortic regurgitation; CAT-II, common arterial trunk type II.; DAA, double aortic arch

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 12-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Dermatologie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van dermatologische problemen bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Aanbeveling-1
Diagnostiek dermatologische problemen:

- Kijk bij lichamelijk onderzoek de hele huid na
- Besteed hierbij ook aandacht aan nagels en haren
- Indien geen zekere diagnose: verwijs door naar dermatoloog.
- Denk bij vesiculopustuleuze huidafwijkingen bij de neonaat met syndroom van Down ook aan transiënte abnormale myelopoiese (TAM, zie hoofdstuk Hematologie)

Aanbeveling-2
Behandeling dermatologische problemen:

Zelf (be)handelen bij dermatologische problemen:

- Behandel xerosis cutis met emolliens (bijv, unguentum leniens, paraffine/vaseline in gelijke delen of vaseline 20% in lanettecreme
- Behandel dermatomycose met lokale antimycotica (bijv miconazolcreme 2%)
- Alopecia areata: houdt bij de voorlichting rekening met een ernstiger beloop
- Bespreek algemene huidverzorging
- Stel een diagnose bij nagelafwijkingen alvorens te behandelen
- Constitutioneel eczeem: behandel allereerst met lokale corticosteroïden en emollientia. Volg daarbij de richtlijn Constitutioneel eczeem en de leidraad Dermatocorticosteroïden
- Psoriasis: behandel allereerst met lokale corticosteroïden en/of vitamine-D-analogen en emollientia. Volg hierbij de richtlijn Psoriasis.

Verwijs naar dermatoloog:

- Therapieresistent eczeem of psoriasis (cave scabies crustosa)
- Papulopustuleuze afwijkingen/folliculitis: cave hidradenitis suppurativa, zie onder (UV)

Aanbeveling-3
Nagelproblemen:

- Toon onychomycose aan alvorens nagelafwijkingen te behandelen (mycologisch onderzoek)
- Behandel onychomycose met orale antimycotica in reguliere (kinder)dosering, terbinafine bij Trichophyton species, en itraconazol bij Candida, Trichophyton of andere dermatophyten species.
- Overweeg verwijzing naar dermatoloog indien geen onychomycose

Aanbeveling-4

Signaleer vroegtijdig:

- Vraag actief naar huidafwijkingen in plooigebieden, op de billen en de anogenitale regio
- Licht ouders voor over folliculitis en hidradenitis suppurativa (symptomen en risicofactoren)
- Kijk bij lichamelijk onderzoek de hele huid na: met name billen, liezen en oksels.

Aanbeveling-5
Volg de richtlijn hidradenitis suppurativa. Heb aandacht voor kwaliteit van leven, mate van pijn/jeuk, gedrag en seksualiteit. Denk aan leefmaatregelen (afvallen bij adipositas). Pas doseringen eventueel aan volgens het Kinderformularium.

Zelf (be)handelen:

- Adviseer het dragen van luchtige kleding die niet strak zit in de plooien.
- Bij kleine papels en pustels: start met clindamycine lotion 2 dd en evalueer het effect na twee tot drie maanden.
- Bij aanwezigheid van comedonen: start met resorcinolcreme 15%. Laat dit geleidelijk opbouwen: eerst 1x per 3 dagen (1 week), dan 1x per 2 dagen (1 week), daarna 1x daags als onderhoud.

Als dit onvoldoende effect heeft, verwijs dan naar een dermatoloog: behandeling van hidradenitis behoeft een totaal aanpak en maatwerk.

Besteed in de transitiefase (naar volwassenheid) aandacht aan zelfredzaamheid/zelf-management. Overweeg in dit kader eventueel biologics.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs
De werkgroep heeft een PICO geformuleerd met betrekking tot de behandeling van hidradenitis suppurativa. Hier werd geen literatuur over gevonden. Wel zijn er de laatste jaren studies verricht naar de prevalentie van hidradenitis bij het syndroom van Down en naar (afwijkingen in) het klinisch beeld.
De aanbevelingen zijn gestoeld op expert opinion.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
Patiënten met downsyndroom hebben last van hidradenitis en willen behandeld worden (Sokoloff, 2023)
Hidradenitis leidt tot schaamte en frustratie (Sokoloff, 2023)
Hidradenitis is pijnlijk (Sokoloff, 2023)
Exacerbaties van hidradenitis beperken sporten en sociale activiteiten (Sokoloff, 2023) en kunnen leiden tot (toename van) gedragsproblemen
Patiënten en hun verzorgers willen gehoord worden (ook in kader persoonlijke behandeling en preventie) (Sokoloff, 2023)
Patiënten en hun verzorgers hebben baat bij duidelijke verwijzingen naar dermatologen, en ze hebben baat bij de onderlinge afstemming van de dermatoloog en een dermatoloog die tevens kennis heeft over downsyndroom.

Kosten (middelenbeslag)

1. Kosten van medicatie: exclusief afleverkosten. Wordt wel vergoed, na het bereiken van het eigen risico.
    a. Lokale therapie:
        i. clindamycine lotion €5 - €30 per flacon
        ii. resorcinolcreme 15% varieert van €4,50 – €45,00 per tube
    b. Orale therapie:
        i. doxycycline circa €15-20 per maand
        ii. cotrimoxazol €7,50 per maand
    c. Biologics (adalimumab):
        i. 1e maand oplaaddosis €1000 - €2000,
        ii. onderhoud €580 - €1170 per maand
2. Bij onvoldoende controle van de huidziekte:
    a. abcessen (kosten chirurgische interventie)
    b. pusuitvloed (verbandmiddelen en wondverzorging).
    c. pijn en ongemak van ontstekingen kan leiden tot gedragsproblematiek

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
De dermatologische zorg voor hidradenitis is conform de reguliere dermatologische zorg, waarbij opgemerkt moet worden dat de eerste klachten van hidradenitis bij het syndroom van Down op jongere leeftijd beginnen, vaak al in de jonge pubertijdsjaren. In de beleving van de werkgroep lijken dermatologen terughoudender met behandeling, waarbij het onduidelijk is of dit op grond van de leeftijd of van de doelgroep is. Voor de implementatie van de aanbevelingen zou het wenselijk zijn om een dermatoloog als vast aanspreekpunt te hebben voor deze doelgroep. Hiervoor kan men beginnen bij de multidisciplinaire Downsyndroom-poliklinieken.

Rationale van aanbeveling-1:
Bij mensen met het syndroom van Down komen bepaalde huidafwijkingen (vaker) voor (Ryan 2021, Lam 2022):

- Infecties (met name dermatomycose, onychomycose, bacteriele infecties en scabies)
- Inflammatoire huidziekten (met name: hidradenitis, psoriasis, eczeem, cheilitis) en autoimmuun huidziekten (alopecia areata, vitiligo)
- Cutane neoplasmata en deposities (onder andere: syringoma, dermatofibromen, calcinosis cutis, elastosis perforans serpiginosa).
- Overige (onder andere: xerosis cutis, keratosis pilaris, acanthosis nigricans, cutis marmorata)

In een retrospectieve review werd over een periode van 22 jaar (totale cohort 1396 kinderen) gerapporteerd over 174 kinderen met downsyndroom met een dermatologische diagnose. In totaal werden 479 dermatologische diagnosen gesteld. De meerderheid had meer dan één diagnose, de helft had 2 tot 5 dermatologische diagnosen. Huisartsen en kinderartsen diagnosticeerden vaker dermatomycose, huidinfecties en dermatitis zonder nadere specificatie; dermatologen met name folliculitis en seborrhoisch

eczeem. Van de (360) diagnosen die niet door een dermatoloog waren vastgesteld, werd 8% (n=28) verwezen, Hierna werd in 61% (n=17) een andere diagnose gesteld en bij 64% werd de behandeling aangepast (n=18). De gemiddelde follow-up bij de arts die de diagnose stelde was 5 jaar (Wentworth, 2021).

Vesiculopustuleuze afwijkingen bij neonaten heeft in het algemeen een uitgebreide differentiaal diagnose, met infectieuze en niet infectieuze oorzaken. Bij de neonaat met het syndroom van Down kan dit bovendien een vroeg symptoom zijn van een transiente leukemie (Brazzelli, 2019). De vesiculopustuleuze eruptie bij TMD bij neonaten met downsyndroom wordt al bij of kort na de geboorte gezien. Het betreft erytheem, vesikels en pusteltjes in het gelaat (vaak peri-orbitaal of rond de kaak) met caudaalwaartse en distaalwaartse uitbreiding naar de buik/romp en proximale extremiteiten. Het betreft doorgaans niet-zieke kinderen. In het bloed leucocytose en veel blasten. De huidafwijkingen zijn in tweederde van de gevallen binnen een maand verdwenen. Een deel van de kinderen ontwikkelt later een acute leukemie (Massey, 2006).
Voor de detectie van blasten in de pusteluitstrijk (Giemsa kleuring) bij de TMD (Uhara, 2009), dient men deze uitstrijk zo spoedig mogelijk te vervaardigen, aangezien het aantal blasten na 3 dagen reeds aanmerkelijk in aantal afnemen.

Rationale van aanbeveling-2:
Veel kinderen met syndroom van Down hebben xerosis cutis of keratosis pilaris. Een droge huid kan leiden tot jeuk en eczeem. Ter preventie is het goed om aandacht te besteden aan de algemene (huid)hygiene. Bespreek douchegedrag (niet te vaak, niet te heet, niet te lang), goed afdrogen in de plooigebieden en tussen de tenen (ook preventie dermatomycose) en het smeren van emolliens. Bevorder hierbij zoveel mogelijk de zelfredzaamheid van het kind.

Er verschijnen regelmatig case reports over scabies crustosa bij kinderen met Downsyndroom (Cebeci, 2022; Murugaiyan, 2015; Fonseca, 2014; Grodned, 2021). Immuunsupressie, neurologische afwijkingen en verstandelijke beperking zijn risicofactoren. De belangrijkste reden voor ontwikkelen van scabies crustosa bij kinderen (n=20, waarvan 1 met downsyndroom) was misdiagnose en het langdurig gebruik van lokale corticosteroiden (Grodned, 2021). Wees alert op scabies bij kinderen met downsyndroom met een psoriatiform beeld en hyperkeratotische huidafwijkingen, met name aan handen en voeten, welke niet reageren op lokale therapie en verwijs tijdig door naar de dermatoloog.

Nagelafwijkingen
Leden van de werkgroep stellen vast dat nagelproblemen bij kinderen met syndroom van Down vaak voorkomen en daar ook klachten van ondervinden (expert opinion). Alvorens te behandelen als een onychomycose verdient het aanbeveling om dit aan te tonen middels mycologisch onderzoek. Niet elke kalknagel (dystrofische verdikte nagelplaat) is een onychomycose. In de differentiaal diagnose worden nagelafwijkingen onder andere gezien bij huidziekten zoals psoriasis of lichen planus, door mechanische oorzaak (niet goed passend schoeisel), als onderdeel van ectodermale dysplasie, als geneesmiddelbijwerking, etc.

Behandel alleen als de verwekker (Trichophyton species) aangetoond is (pcr en/of kweek). Neem op de juiste wijze materiaal voor mycologisch onderzoek:

- op de grens van normale/afwijkende nagel en/of
- zachte hyperkeratose onder de nagelplaat.

Terbinafine is in reguliere dosering effectief bij mensen met syndroom van Down (Velthuis, 1995).

Rationale van aanbeveling-3:
Hidradenitis suppurativa
Hidradenitis suppurativa komt vaak voor bij mensen met syndroom van Down. Het klinisch beeld wijkt af van klinisch beeld in de algemene populatie en de aandoening begint op jongere leeftijd. In de praktijk wordt voor de behandeling hiervan door dermatologen de algemene richtlijn over hidradenitis suppurativa gevolgd, maar dit geeft vaak onvoldoende verbetering van de aandoening.

De vraag is of de effectiviteit van behandeling bij mensen met het syndroom van Down hetzelfde is als bij hidradenitis in de algemene populatie. Behandelen in een vroeg stadium lijkt blijvende schade zoals littekens en fistels te voorkomen. Er is behoefte aan een behandel-algoritme voor kinderen en jong volwasssenen met het syndroom van Down van lokale middelen, ontstekingsremmende orale antibiotica, orale retinoiden, immunosuppressiva en biologicals. Hierbij moet rekening gehouden worden met effectiviteit, bijwerkingen, veiligheid en self management (toediening medicatie en leefstijl).

Rationale van aanbeveling-4:
Het klinisch beeld van hidradenitis suppurativa bij downsyndroom verschilt van de algemene populatie (Lam 2020, Hernández 2022, Giovanardi 2018). Het ziektebeeld begint op jongere leeftijd. Inflammatoire lesies zitten niet alleen in de plooigebieden, maar vaak ook op de billen, boven- en soms ook onderbenen. Keratosis pilaris en kleinere folliculitiden gaan vaak vooraf (Sechi, 2019). Deze disseminated recurrent folliculitis kan gezien worden als hidradenitis stadium Ic.
Mensen met downsyndroom geven zelf spontaan minder goed pijn aan (Valkenburg 2015, Shaikh 2023). Zonder behandeling kunnen folliculitiden leiden tot abcessen met littteken- en fistelvorming (Hurley stadia II en III). Door alertheid van sociaal en (para)medisch netwerk is (ontwikkeling van) het ziektebeeld beter te monitoren en te behandelen.
Bij adipositas kan afvallen ook gunstig zijn voor beloop van de hidradenitis (zie richtlijn Hidradenitis).

Alhoewel er literatuur is dat het ziektebeeld bij mensen met downsyndroom afwijkt van de algemene populatie, is er geen literatuur beschikbaar dat vroegtijdige signalering het beloop van het ziektebeeld bij mensen met downsyndroom gunstig beïnvloedt. Dit is wel de ervaring van de werkgroep.

Rationale van aanbeveling-5:
Voor het beleid ten aanzien van folliculitis/hidradenitis bij kinderen en adolescenten met downsyndroom kan de huidige richtlijn hidradenitis in al zijn aspecten gevolgd worden.

Bijzondere aandachtspunten voor kinderen/jongeren met downsyndroom (ervaring werkgroep):
Als er verbaal geen hulpvraag wordt gesteld, dan kan gedrag(sverandering) een uiting zijn van pijn bij abcessen.

Gezien de localisatie van de huidafwijkingen, kan het verwarrend zijn voor het kind/de jongere met downsyndroom om een hulpvraag te uiten in het kader van seksuele opvoeding/grenzen bewaken, zeker als het ouderlijk huis verlaten wordt.

Er is geen reden om kinderen/jongeren met downsyndroom niet te behandelen. Bij patiënten in de algemene populatie behoeft behandeling van hidradenitis een totaal aanpak met soms combinatie van therapiemodaliteiten. Dit is voor mensen met een verstandelijke beperking nog belangrijker (Nosrati, 2023). Als toevoeging op de behandeling in de richtlijn hidradenitis (doxycycline 1 dd 100 mg) kan bij adolescenten met downsyndroom als extra opties langdurig cotrimoxazol (1dd 960 mg langdurig) of zeer laag gedoseerd isotretinoine overwogen worden (expert opinion). Dit is echter sterk afhankelijk van het klinisch beeld en wordt best ingezet door een dermatoloog.

Veel jongeren met downsyndroom zijn therapietrouw. Als de jongere het ouderlijk huis verlaat, dan valt het toezicht van ouders op het beloop en de behandeling van de hidradenitis weg. Bij patiënten met een matige tot ernstige hidradenitis kan een biologic dan een optie zijn. Alhoewel er geen studies zijn van biologics op het beloop van hidradenitis bij downsyndroom, is er literatuur over de veiligheid en effectiviteit van biologics bij patiënten met downsyndroom en huidproblemen. (Westerkam 2024, Tancredi 2023, O'Connor 2023)

Onderbouwing

Achtergrond

Bij mensen met het syndroom van Down komen bepaalde dermatologische problemen (vaker) voor. In 2021 en 2022 zijn hier literatuurreviews over verschenen (Ryan 2021, Lam 2022). De diagnosen behoren met name tot de categorieën infectieziekten, inflammatoire huidziekten en auto-immuunhuidziekten, en (overwegend) cutane neoplasmata.
Bij neonaten met syndroom van Down kan een vesiculopustuleuze eruptie bij transient myeloproliferative disorder (TMD) voorkomen (Brazzelli 2019). Consulteer de dermatoloog vanwege de uitgebreide differentaal diagnose van vesiculopustuleuze huidafwijkingen bij neonaten.

Conclusies / Summary of Findings

Conclusions
No studies were included.

Samenvatting literatuur

Description of studies

Results
No studies were included.

Level of evidence of the literature
No studies were included.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: what is the optimal treatment of hidradenitis suppurativa in children with Down?

P (Patients)	children with Down syndrome and folliculitis/ hidradenitis suppurativa
I (Intervention)	topical resorcinol and azelaic acid, (and other local comedolytics), topical antibiotics (clindamycin, erythromycin), oral antibiotics (minocycline, doxycycline, doxycycline hyclate, clindamycin, rifampicin), biologicals (adalimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab), finasteride, Dapsone (diaminodiphenylsulfone, diphenylsulfone, DDS), cyproterone acetate, oral retinoids (isotretinoin, acitretin), surgical (deroofing)
C (Comparison)	charting for the different Hurley stages whether there is a difference for people with Down syndrome and patients in the general population.
O (Outcomes)	effectiveness, side effects, safety, self-management

Relevant outcome measures

The guideline development group considered effectiveness as a critical outcome measure for decision making; and side effects, safety, and self-management as an important outcome measure for decision making.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until February 28th, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 34 hits. Studies were selected based on the following criteria: relevance to PICO, comparative study design, article written in English or Dutch. No studies were selected based on title and abstract screening.

Results

No studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Brazzelli V, Segal A, Bernacca C, et al. Neonatal vesiculopustular eruption in Down syndrome and transient myeloproliferative disorder: A case report and review of the literature. Pediatric dermatology. 2019-9 2019;36(5):702-706.
Cebeci F, Turgut Erdemir VA, Gürel MS, Akdeniz N, Aslan Kayıran M. Crusted scabies in a child with down syndrome. 2022-11 2022;21(11):6466-6467.

Fonseca V, Price HN, Jeffries M, Alder SL, Hansen RC. Crusted scabies misdiagnosed as erythrodermic psoriasis in a 3-year-old girl with down syndrome. Pediatric dermatology. 2014-11 2014;31(6):753-754.
Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Hidradenitis Suppurativa, Richtlijnendatabase. In: (FMS) FMS, ed2017.
Giovanardi G, Chiricozzi A, Bianchi L, et al. Hidradenitis Suppurativa Associated with Down Syndrome Is Characterized by Early Age at Diagnosis. Dermatology (Basel, Switzerland). 2018 2018;234(1):66-70.
Grodner C, Miquel J, Hadj-Rabia S, et al. Crusted scabies in children in France: a series of 20 cases. European journal of pediatrics. 2021-11-15 2021.
Hernández-Rodríguez JC, Osorio-Gómez GF, Ortiz-Álvarez J, Lebrón-Martín JA, Conejo-Mir J, Pereyra-Rodríguez JJ. Hidradenitis suppurativa and Down syndrome in a single-centre sample: A cross-sectional study. The Australasian journal of dermatology. 2022-8 2022;63(3):e231-e237.
Lam M, Lai C, Almuhanna N, Alhusayen R. Hidradenitis suppurativa and Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. Pediatric dermatology. 2020-9-6 2020.
Lam M, Lu JD, Elhadad L, Sibbald C, Alhusayen R. Common Dermatologic Disorders in Down Syndrome: Systematic Review. JMIR Dermatol. 2022;5(1):e33391.
Lee K, Heresi G, Al Hammoud R. Norwegian Scabies in a Patient with Down Syndrome. The Journal of Pediatrics. 2019-6 2019;209:253-253.e251.
Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. Blood. Jun 15 2006;107(12):4606-4613.
Murugaiyan R, Sengottian KL, Karthikeyan K. Crusted scabies presenting as palmoplantar psoriasis in Down's syndrome. Indian dermatology online journal. 2015-3 2015;6(2):140-141.
Nosrati A, Torpey ME, Andriano TM, et al. Importance of a multi-tiered treatment approach for intellectually and developmentally disabled patients with hidradenitis suppurativa. Archives of dermatological research. 2023-8 2023;315(6):1827-1829.
O'Connor C, Byrne B, Roche D, et al. Biological and JAK inhibitor therapy outcomes for severe psoriasis in trisomy 21. The Journal of dermatology. 2023-10 2023;50(10):1339-1342.
Ryan C, Vellody K, Belazarian L, Rork JF. Dermatologic conditions in Down syndrome. Pediatric dermatology. 2021-11 2021;38:49-57.
Sechi A, Guglielmo A, Patrizi A, et al. Disseminate Recurrent Folliculitis and Hidradenitis Suppurativa Are Associated Conditions: Results From a Retrospective Study of 131 Patients With Down Syndrome and a Cohort of 12,351 Pediatric Controls. Dermatology practical & conceptual. 2019-7 2019;9(3):187-194.
Shaikh A, Li YQ, Lu J. Perspectives on pain in Down syndrome. Med Res Rev. Mar 16 2023.
Sokoloff A, Dykman M, Sokoloff G, Vellody K, Holland K, Rork J. If my hidradenitis had a voice, this is what it would say: the perspective of a young woman with Down syndrome and hidradenitis suppurativa. The British journal of dermatology. 2023-7-17 2023;189(2):221-222
Tancredi V, Licata G, Calabrese G, et al. Down syndrome and biological treatments in dermatology: Efficacy and safety in our real-life experience and review of literature. 2023-5 2023;64(2):285-288.
Uhara H, Shiohara M, Baba A, Shiohara J, Saida T. Transient myeloproliferative disorder with vesiculopustular eruption: Early smear is useful for quick diagnosis. J Am Acad Dermatol. 2009-5 2009;60(5):869-871.
Valkenburg AJ, Tibboel D, van Dijk M. Pain sensitivity of children with Down syndrome and their siblings: quantitative sensory testing versus parental reports. Dev Med Child Neurol. Nov 2015;57(11):1049-1055.
Velthuis PJ, Nijenhuis M. Treatment of onychomycosis with terbinafine in patients with Down's syndrome. Br J Dermatol. 1995-7 1995;133(1):144-146.
Wentworth AB, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Skin concerns in patients with trisomy 21 (Down syndrome): A Mayo Clinic 22-year retrospective review. Pediatric dermatology. 2021-11 2021;38:73-78.
Westerkam L, Pearson L, Sayed C. Safety and Efficacy of Biologic Medications and Janus Kinase Inhibitors in Patients with Down Syndrome: A Retrospective Cohort Study. Clin Drug Investig. Mar 2024;44(3):219-222.

Endocrinologie

Schildklierafwijkingen

Schildklierafwijkingen bij downsyndroom komen vaak voor, zowel congenitale hypothyreoïdie (tot 7%) als verworven hypothyreoidie (tot 7%) en hyperthyreoïdie (tot 3%). Een deel wordt verklaard door auto-immuniteit, organificatie stoornis en/of schildklier hypoplasie of andere aanlegstoornis. Hyperthyreoïdie wordt vrijwel altijd veroorzaakt door de ziekte van Graves.
Detectie van hypothyreoïdie bij kinderen met downsyndroom op basis van klinische symptomen is niet goed mogelijk, omdat klachten van koude intolerantie, obstipatie, droge huid en droog haar en moeheid aspecifiek zijn en bovendien vaak voorkomen bij kinderen met downsyndroom die euthyreoot zijn. In tegenstelling tot hypothyreoïdie vindt detectie van hyperthyreoïdie bij kinderen met downsyndroom nagenoeg altijd plaats op basis van klinische symptomen, zoals gejaagdheid, gewichtsverlies, hartkloppingen, diarree, zweten en in mindere mate exophthalmus.
Bij een aanzienlijk percentage (20-35%) kinderen met downsyndroom wordt subklinische hypothyreodie, een plasma-TSH-concentratie boven het leeftijdsspecifieke referentie interval, in combinatie met een vrij T4-concentratie (net) binnen het referentie interval, gevonden. Het is onbekend of het zinvol is deze subklinische hypothyreodie te behandelen.
aTPO antistoffen komen heel vaak voor bij kinderen met downsyndroom. De incidentie van positieve antilichamen lijkt gestaag toe te nemen met de leeftijd. Vanaf het moment dat aTPO aantoonbaar is, bestaat het risico om een relevante hypothyreoïdie te ontwikkelen, maar hoe groot dit risico is bij kinderen met downsyndroom en binnen welk tijdsbestek dit ontstaat is niet duidelijk.

Zie module Schildklierafwijkingen bij kinderen met downsyndroom voor een uitgebreide beschrijving.

Aanbevelingen

Verricht screenend laboratoriumonderzoek op afwijkende schildklierfunctie bij kinderen met downsyndroom:

- In de 1e levensmaand (buiten de hielprik om) op de leeftijd van 6 maanden en leeftijd van 1 jaar
- Vanaf de leeftijd van 1 jaar: jaarlijks (indien geen behandeling met thyroxine plaatsvindt)
- Bepaal bij reguliere screening: TSH en vrij T4
- Herhaal laboratoriumonderzoek indien afwijkend en overwogen wordt behandeling te starten
- Bepaal bij herhaling laboratoriumonderzoek, naast TSH en vrij T4 ook anti-TPO en eventueel anti-TG antistoffen; in overleg met ouders en patiënt bepalen welke afname methode de voorkeur heeft (capillair of veneus). De keuze hangt af van voorkeur patiënt en ouders en of voldoende materiaal kan worden afgenomen voor alle gewenste bepalingen door middel van capillaire bloedafname.

Indien sprake is van TSH 5 tot 10 mU/l, en vrij T4 binnen referentiewaarde:

- Behandeling wordt niet standaard aanbevolen.
- Geef een behandeling bij klachten passend bij hypothyreodie.
- Overweeg behandeling in overleg met ouders, waarbij men bespreekt dat er onvoldoende onderbouwing vanuit de literatuur gegeven kan worden voor een solide behandelingsadvies. Theoretisch zou het gebruik van thyroxine bij een persisterende subklinische hypothyreodie een positief effect kunnen hebben op groei of ontwikkeling, alhoewel de effecten waarschijnlijk klein zijn. Er zijn geen aanwijzingen voor bijwerkingen van thyroxine indien optimaal gedoseerd*, behoudens mogelijk voorbijgaande klachten in de eerste weken na start behandeling. Enkele jaren na start behandeling kan overwogen worden om thyroxine af te bouwen dan wel te staken (onafhankelijk van de leeftijd).

* Voor begindoseringen: zie Kinderformularium. Echter, de ervaring van de werkgroep is, dat kinderen met downsyndroom vaak een lagere dosering schildkliermedicatie nodig hebben. Goede monitoring is van belang.

Indien sprake van TSH > 10 mU/l, en vrij T4 binnen referentiewaarde:

- Herhaal altijd laboratoriumonderzoek voordat je behandeling start op bovenstaande indicaties omdat de waarde van TSH fluctueert. Als TSH bij deze herhaling < 5 mU/l is, handel naar eigen inzicht.
- Bij persisteren TSH > 10 mU/l: Start behandeling met thyroxine.
- Indien gekozen wordt om te behandelen: behandel zoals manifeste hypothyreodie volgens richtlijnen hypothyreodie bij kinderen zonder downsyndroom. Er zijn geen aanwijzingen voor bijwerkingen van thyroxine indien optimaal gedoseerd, behoudens mogelijk voorbijgaande klachten in de eerste weken na start behandeling. Voor begindoseringen: zie Kinderformularium. Echter, de ervaring van de werkgroep is, dat kinderen met downsyndroom vaak een lagere dosering schildkliermedicatie nodig hebben. Goede monitoring is van belang. Enkele jaren na start behandeling kan overwogen worden om thyroxine af te bouwen dan wel te staken (onafhankelijk van de leeftijd).

Diabetes Mellitus

Er is een 4,2-maal verhoogde kans voor kinderen met downsyndroom op Diabetes Mellitus type I (DM I). Er is geen significant verschil in mediane leeftijd bij het ontstaan van DM I tussen downsyndroom patiënten en de algemene populatie. Het verhoogde risico op obesitas bij downsyndroom betekent mogelijk een verhoogd risico op Diabetes Mellitus type II (DM II)

Aanbeveling
• Gezien de 4,2-maal verhoogde kans op DM I, is het zinvol extra alert te zijn op symptomen die op DM wijzen. Echter zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn, verdient het aanbeveling bij downsyndroom hetzelfde beleid te hanteren als in de algemene bevolking. • Aanbevolen wordt voor (de preventie van) DM II bij downsyndroom hetzelfde beleid te voeren als in de algemene bevolking.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Schildklierafwijkingen bij kinderen met downsyndroom

Deze module omvat de volgende uitgangsvragen:

1. Wat is de voorspellende waarde van anti-TPO bepaling op het ontstaan van klinisch relevante schildklierdysfunctie bij kinderen met downsyndroom?
2. Wat is de optimale frequentie van screening op afwijkende schildklierfunctie bij kinderen met downsyndroom?
3. Wat is het beleid bij geïsoleerde TSH-verhoging bij kinderen met downsyndroom?

Epidemiologie

Congenitale hypothyreodie (HT)

De incidentie van congenitale hypothyreodie (HT) is bij pasgeborenen met downsyndroom veel hoger dan bij pasgeborenen zonder downsyndroom (9,9 tot 69 per 1.000 versus 0,2 tot 0,5 per 1000 bij controlegroep) (Purdy, 2014; Dias, 2005; Iughetti, 2014; Selikowitz, 1993; Unachak, 2008; Cutler, 1986; Liu, 2019; Pierce, 2018; Gruneiro de Papendieck, 2002; Mak, 2005; Sarici, 2012; Tuysuz, 2001; Erlichman, 2016; Kariyawasam, 2015; Trotsenburg, 2005).

Subklinische en manifeste hypothyreodie

Subklinische hypothyreodie (SKH) wordt vanaf de geboorte bij 20 tot 35% van de kinderen gevonden. De incidentie lijkt vanaf de geboorte tot 18-jarige leeftijd stabiel. HT wordt onder de leeftijd van 5 jaar gevonden bij maximaal 7% van de kinderen met downsyndroom en neemt daarna gestaag toe met de leeftijd. De incidentie van HT bij kinderen met downsyndroom tussen de 5 en 18 jaar wisselt in de verschillende studies tussen de 1 en 24% (Claret, 2013; Cutler, 1986; Liu, 2019; Purdy, 2014; Sankhar, 2018; Trotsenburg, 2005; Myrelid, 2009; Rubello, 1995; Iughetti, 2014; Selikowitz, 1993; Unachak, 20018; Gibson, 2005; Tenenbaum, 2012; McGowan, 2011; Zori, 1990; Pozzan, 1990; Pierce, 2018).

In de enige prospectieve longitudinale studie werden de schildklierwaarden jaarlijks vervolgd tot de leeftijd van 10 jaar. In deze studie nam de incidentie van HT jaarlijks gestaag toe van 7% op 1-jarige leeftijd naar 22% op 10-jarige leeftijd (Iughetti, 2014).

Verworven hyperthyreoïdie

De incidentie van hyperthyreoïdie is ook verhoogd bij kinderen met downsyndroom en kan al onder de leeftijd van 1 jaar gevonden worden. De incidentie neemt toe met de leeftijd tot een maximum van 3% (De Luca, 2010; DosSantos, 2018). Patiënten met downsyndroom en hyperthyreoïdie presenteerden zich significant op jongere leeftijd met de ziekte van Graves dan patiënten zonder downsyndroom. Daarnaast bleek bij patiënten met downsyndroom en hyperthyreoïdie geen sprake te zijn van oververtegenwoordiging van het vrouwelijke geslacht, in tegenstelling tot de algemene populatie (De Luca, 2010).

Pathofysiologie

Congenitale hypothyreoidie

Bij een deel van de patiënten wordt de congenitale HT veroorzaakt door een aanlegstoornis (agenesie, ectopie, hypoplasie) of een organificatie stoornis. Bij een groot deel wordt geen van de gebruikelijke oorzaken gevonden en is de oorzaak onduidelijk (Iughetti, 2014; Unachak, 2008; Cutler,1986; Liu, 2019; Gruneiro de Papendieck, 2002; Mak, 2005). In het studie cohort van Iughetti (2014) wordt gezien dat initieel verhoogde TSH-waarden (met name gedurende het eerste levensjaar), passend bij SKH, in een groot aantal gevallen spontaan normaliseren gedurende de jaren erna, onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van antistoffen. De longitudinale studie van Gibson (2005) toont een vergelijkbare trend waarbij een groot gedeelte van de geïsoleerd verhoogde TSH-waarden op jonge leeftijd op latere leeftijd blijkt te zijn genormaliseerd. In de studie van Sharav (1988) wordt gezien dat initieel verhoogde TSH-waarden normaliseren binnen 1 maand na de geboorte. Vergelijkbare resultaten worden beschreven door Dias (2005).

Sublinische en manifeste hypothyreodie
Bij neonaten met downsyndroom wordt een hogere gemiddelde waarde van TSH en een lagere gemiddelde waarde van vrij T4 gevonden vergeleken met de algemene populatie. Er lijkt een verschuiving van de Gaussiaanse curve naar rechts voor TSH en naar links voor vrij T4:

- Vrij T4 in neonaten met downsyndroom gemiddeld -0,71 SD ten opzichte van controlegroep. TSH gemiddeld 7,29 mIU/l (CI 5,92 tot 8,65) bij neonaten met downsyndroom vergeleken met 3,96 mIU/l (CI 3,52 tot 4,39) in controles (Trotsenburg 2003).
- TSH gemiddeld 7,0 ± 7,45 mU/l bij neonaten met downsyndroom in vergelijking met 3,9 ± 2,43 mU/l in de controles. Vrij T4 wordt in artikel niet genoemd (Myrelid, 2007). In deze studie bleek dit geheel toe te schrijven aan een verhoging van de gemiddelde TSH bij mannelijke neonaten, waarbij de vrouwelijke neonaten een normale distributie hadden (Myrelid, 2007).
- TSH hoger en vrij T4 lager in kinderen met downsyndroom in vergelijking met de algemene populatie. In deze studie worden geen waarden voor de groep als geheel gegeven. Alleen de waarden in de subgroepen die al dan niet behandeld werden met thyroxine: vrij T4 11,2 ± 3,9 ug/dl in kinderen die uiteindelijk met thyroxine behandeld werden en 11.3 ±_ 3.0 ug/dL in patiënten die nooit behandeld werden met thyroxine. TSH 18,2 ±18.1 mU/L in de groep die uiteindelijk behandeld werd met thyroxine, 9.2 ± 12.0 mU/L in de groep die nooit met thyroxine behandeld werd (Erlichmann, 2016).

Dezelfde verschuiving van de Gaussiaanse curve werd in één studie gevonden bij kinderen en volwassenen voor TSH (P2,5 tot P97,5; 1,3 tot 13,1 bij kinderen en volwassenen met downsyndroom in vergelijking met 0,4 tot 6,6 mIU/l bij de controles). De waarde van vrij T4 toonde een verschuiving naar hogere waarden (kinderen en volwassenen met downsyndroom hadden een gemiddeld vrijT4 van 16,2 pmol/l in vergelijking met 15,2 pmol/l in de controlegroep, p<0,0001). De patiënten in deze studie gebruikten geen schildklier medicatie en hadden geen schildklierziekte (Myerovitch, 2012).

Er zijn verschillende oorzaken gepostuleerd voor deze verschuiving van normaalwaarde bij neonaten en/of het later ontstaan van (subklinische-) hypothyreodie.

Mogelijk is er sprake van immaturiteit van de hypothalame-hypofyse-schildklier as al dan niet met een overdreven respons op TRH of een verschuiving van de set point van de hypothalamus-hypofyse-schildklier as (Zwaveling, 2017). Deze hypothese wordt ondersteund door een studie die vond dat de waarden van vrij T4,

bij de kinderen met downsyndroom die behandeld werden met thyroxine vanaf de geboorte tot 2 jaar, op 10-jarige leeftijd hoger waren dan in de placebogroep. Dit zou kunnen impliceren dat de behandeling met thyroxine de set point van de hypothalamus-hypofyse as veranderd heeft (Zwaveling, 2017). Andere oorzaken die genoemd worden zijn TSH-ongevoeligheid, verminderde TSH bioactiviteit of "inappropriate" uitscheiding van TSH.
Bij 3 tot 24 % van kinderen met downsyndroom en euthyreoïdie worden positieve schildklier antistoffen gevonden. Meestal betreft het aTPO. In enkele studies werd ook gekeken naar anti-TG antistoffen. De incidentie is 2 tot 57% bij SKH en 20 tot 100% bij HT. De incidentie neemt toe met leeftijd in alle groepen (Cebeci, 2013; Claret, 2013; Cutler, 1986; Sankhar, 2018; Liu, 2019; Iughetti, 2014; Mak, 2005; Selikowitz, 1993; Unachak, 20018; Rubello, 1995; McGowan, 2011; Zori, 1990; Pozzan, 1990; Gruneiro de Papendieck, 2002; Wasniewska, 2015). In een aantal studies wordt beschreven dat antistoffen op jonge leeftijd (< 6 jaar) niet of nauwelijks aantoonbaar zijn (Gruneiro de Papendieck, 2002; Karlsson, 1998), hoewel dit in recentere studies wordt tegengesproken (Liu, 2019; Iughetti, 2014). In zijn algemeenheid wordt beschreven dat de kans op aantoonbare antistoffen toeneemt met de leeftijd. De prospectieve, longitudinale studie van Iughetti (2014) beschrijft meerdere significante trends. De kans op aantoonbare aTPO bij kinderen met downsyndroom neemt significant toe met de leeftijd bij zowel kinderen met euthyreoïdie als kinderen met SKH. 60% van de kinderen met euthyreoïdie en aantoonbare aTPO ontwikkelde een afwijkende schildklierfunctie binnen 10 jaar. 73% van de kinderen met euthyreoïdie en afwezige aTPO bleef euthyreoot.

Autoimmuun thyreoïditis is een veel voorkomende oorzaak van manifeste hypothyreodie. In enkele studies werd de auto-immuniteit bevestigd door bevindingen bij echografisch onderzoek.

Er zijn slechts enkele studies die echografische bevindingen van kinderen met downsyndroom en al of geen (subklinische) hypothyreoïdie beschrijven. De incidentie van schildklier hypoplasie varieert van 19% bij de geboorte tot 8 en 38% op de leeftijd van 10 jaar. Mogelijk wordt een deel van de gevonden schildklierafwijkingen verklaard door deze hypoplasie (Cebeci, 2013; Sarici, 2012; Iughetti, 2014; Zwaveling, 2017; Dias, 2005). Dias (2005) kon geen relatie aantonen tussen een afwijkende schildklierfunctie en afwijkingen bij echografie van de schildklier of scintigrafie van de schildklier, maar in de studie van Cebeci (2013) werd bij de meerderheid (59%) van de kinderen met downsyndroom en verkregen HT echografisch hypoplasie van de schildklier vastgesteld. Iughetti (2014) beschrijft normale echogeniciteit bij 62% van de kinderen met downsyndroom na 10 jaar follow-up. Bij 23,5% was er sprake van diffuse hypoechogeniciteit. Hypoechogeniciteit ging significant vaker gepaard met een afwijkende schildklierfunctie dan wanneer echografisch onderzoek van de schildklier geen afwijkingen toonde. Opvallende bevinding was dat bij 29,4% van de kinderen sprake was van diffuse hypoechogeniciteit en afwezige aTPO en bij al deze kinderen was sprake van een afwijkende schildklierfunctie (SKH (40%) en hyperthyreoïdie (60%)).

Verworven hyperthyreoïdie
Goday-Arno (2009) beschrijft dat bij alle 1832 patiënten (kinderen en volwassenen) met downsyndroom en hyperthyreoïdie, die zich presenteerden met klachten, na laboratoriumonderzoek en scintigrafie sprake bleek te zijn van de ziekte van Graves. Bij alle case-reports over hyperthyreoïdie bij downsyndroom die eerder zijn beschreven bleek er sprake te zijn van de ziekte van Graves. Slechts een enkel geval van Hashitoxicose is ooit beschreven bij downsyndroom (Sanz, 1999) en alleen door Iughetti (2014) wordt een nodulaire afwijking aangetoond bij hyperthyreoïdie bij downsyndroom.

Overige overwegingen
Duidelijk is dat schildklierafwijkingen bij downsyndroom vaak voorkomen en dat een deel verklaard wordt door auto-immuniteit, organificatie stoornis en/of schildklier hypoplasie of andere aanlegstoornis. Een deel blijft echter onverklaard. Mogelijk is er een specifieke afwijking bij downsyndroom die gerelateerd zou kunnen zijn aan afwijkingen in de hypothalamus-hypofyse-schildklier as en het functioneren van de verschillende componenten van dit systeem.

Symptomen
Detectie van hypothyreoïdie bij kinderen met downsyndroom op basis van klinische symptomen is niet goed mogelijk, omdat klachten van koude intolerantie, obstipatie, droge huid en droog haar en moeheid aspecifiek zijn en bovendien vaak voorkomen bij kinderen met downsyndroom die euthyreoot zijn (McGowan, 2015). Daarnaast heeft hypothyreoïdie mogelijke (lange termijn) effecten op de groei en ontwikkeling. Ook deze effecten zijn moeilijker vast te stellen bij kinderen met downsyndroom, bij wie de groei en ontwikkeling tevens door het onderliggende syndroom beïnvloed wordt (Marchal, 2014).

Daarom wordt in de nationale en internationale richtlijnen geadviseerd met regelmaat te screenen op schildklierproblemen bij kinderen met downsyndroom.

In tegenstelling tot hypothyreoïdie vindt detectie van hyperthyreoïdie bij kinderen met downsyndroom nagenoeg altijd plaats op basis van klinische symptomen, zoals gejaagdheid, gewichtsverlies, hartkloppingen, diarree, zweten en in mindere mate exophthalmus (De Luca, 2009; Goday-Arno, 2009).

Literatuur
Cebeci, A. N., Güven, A., & Yıldız, M. (2013). Profile of hypothyroidism in Down’s syndrome. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 5(2), 116.

Claret, C., Goday, A., Benaiges, D., Chillarón, J. J., Flores, J. A., Hernandez, E.,... & Cano, J. F. (2013). Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. Pediatric research, 73(5), 674-678.

Cutler, A. T., Benezra-Obeiter, R., & Brink, S. J. (1986). Thyroid function in young children with Down syndrome. American Journal of Diseases of Children, 140(5), 479-483.

De Luca, F., Corrias, A., Salerno, M., Wasniewska, M., Gastaldi, R., Cassio, A.,... & Arrigo, T. (2010). Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. European journal of endocrinology, 162(3), 591-595.

de Papendieck, L. G., Chiesa, A., Bastida, M. G., Alonso, G., Finkielstain, G., & Heinrich, J. J. (2002). Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 15(9), 1543-1548.

Dias, V., Nunes, J. C., Araújo, S. S., & Goulart, E. (2005). Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down's syndrome. Jornal de Pediatria, 81(1), 79-84.

Dos Santos, T. J., Martos-Moreno, G. Á., Muñoz-Calvo, M. T., Pozo, J., Rodríguez-Artalejo, F., & Argente, J. (2018). Clinical management of childhood hyperthyroidism with and without Down syndrome: a longitudinal study at a single center. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 31(7), 743-750.

Erlichman, I., Mimouni, F. B., Erlichman, M., & Schimmel, M. S. (2016). Thyroxine-based screening for congenital hypothyroidism in neonates with Down syndrome. The Journal of Pediatrics, 173, 165-168.

Gibson, P. A., Newton, R. W., Selby, K., Price, D. A., Leyland, K., & Addison, G. M. (2005). Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. Archives of disease in childhood, 90(6), 574-578.

Goday-Arno, A., Cerda-Esteva, M., Flores-Le-Roux, J. A., Chillaron-Jordan, J. J., Corretger, J. M., & Cano-Pérez, J. F. (2009). Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). Clinical endocrinology, 71(1), 110-114.

Iughetti, L., Predieri, B., Bruzzi, P., Predieri, F., Vellani, G., Madeo, S. F.,... & Bozzola, M. (2014). Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. Hormone research in paediatrics, 82(2), 113-121.

Kariyawasam, D., Carré, A., Luton, D., & Polak, M. (2015). Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. Hormone Research in Paediatrics, 83(2), 126-131.

Karlsson, B., Gustafsson, J., Hedov, G., Ivarsson, S. A., & Annerén, G. (1998). Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. Archives of disease in childhood, 79(3), 242-245.

Liu, M. Y., Lee, C. T., Lee, N. C., Tung, Y. C., Chien, Y. H., Hwu, W. L., & Tsai, W. Y. (2020). Thyroid disorders in Taiwanese children with Down syndrome: The experience of a single medical center. Journal of the Formosan Medical Association, 119(1), 345-349.

McGowan, S., Jones, J., Brown, A., Reynolds, L., Leyland, K., Charleton, P.,... & Donaldson, M. (2011). Capillary TSH screening programme for Down's syndrome in Scotland, 1997–2009. Archives of disease in childhood, 96(12), 1113-1117.

Meyerovitch, J., Antebi, F., Greenberg-Dotan, S., Bar-Tal, O., & Hochberg, Z. E. (2012). Hyperthyrotropinaemia in untreated subjects with Down's syndrome aged 6 months to 64 years: a comparative analysis. Archives of disease in childhood, 97(7), 595-598.

Myrelid, Å., Jonsson, B., Guthenberg, C., Von Döbeln, U., Annerén, G., & Gustafsson, J. (2009). Increased neonatal thyrotropin in Down syndrome. Acta Paediatrica, 98(6), 1010-1013.

Pierce, M. J., LaFranchi, S. H., & Pinter, J. D. (2017). Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with Down syndrome. Hormone research in paediatrics, 87(3), 170-178.

Pozzan, G. B., Rigon, F., Girelli, M. E., Rubello, D., Busnardo, B., & Baccichetti, C. (1990). Thyroid function in patients with Down syndrome: preliminary results from non-institutionalized patients in the Veneto region. American journal of medical genetics. Supplement, 7, 57-58.

Purdy, I. B., Singh, N., Brown, W. L., Vangala, S., & Devaskar, U. P. (2014). Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. Journal of Perinatology, 34(12), 936-940.

Rubello, D., Pozzan, G. B., Casara, D., Girelli, M. E., Boccato, S., Rigon, F.,... & Busnardo, B. (1995). Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. Journal of endocrinological investigation, 18(1), 35-40.

Sanz, J. (1999). Down syndrome and hyperthyroidism. Report of 3 cases. Revista medica de Chile, 127(8), 967.

Sarici, D., Akin, M. A., Kurtoglu, S., Gunes, T., Ozturk, M. A., & Akcakus, M. (2012). Thyroid functions of neonates with Down syndrome. Italian journal of pediatrics, 38(1), 44.

Selikowitz, M. (1993). A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. Developmental Medicine & Child Neurology, 35(5), 396-401.

Tenenbaum, A., Lebel, E., Malkiel, S., Kastiel, Y., Abulibdeh, A., & Zangen, D. H. (2012). Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. Hormone research in paediatrics, 78(2), 113-118.

Tüysüz, B. E. K. E. R., & Beker, D. B. (2001). Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. Acta Paediatrica, 90(12), 1389-1393.

Unachak, K., Tanpaiboon, P., Pongprot, Y., Sittivangkul, R., Silvilairat, S., Dejkhamron, P., & Sudasna, J. (2008). Thyroid functions in children with Down's syndrome. Medical journal of the Medical Association of Thailand, 91(1), 56.

Van Trotsenburg, A. S. P., Vulsma, T., Van Santen, H. M., Cheung, W., & De Vijlder, J. J. M. (2003). Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(4), 1512-1515.

Van Trotsenburg, A. P., Vulsma, T., van Rozenburg-Marres, S. L. R., Van Baar, A. L., Ridder, J. C., Heymans, H. S.,... & De Vijlder, J. J. (2005). The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(6), 3304-3311.

Wasniewska, M., Aversa, T., Salerno, M., Corrias, A., Messina, M. F., Mussa, A.,... & Valenzise, M. (2015). Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. Eur J Endocrinol, 173(6), 801-8.

Zori, R. T., Schatz, D. A., Ostrer, H., Williams, C. A., Spillar, R., & Riley, W. J. (1990). Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down syndrome. American Journal of Medical Genetics, 37(S7), 238-241.

Zwaveling-Soonawala, N., Witteveen, M. E., Marchal, J. P., Klouwer, F. C., Ikelaar, N. A., Smets, A. M.,... & van Trotsenburg, A. S. (2017). Early thyroxine treatment in Down syndrome and thyroid function later in life. Eur J Endocrinol, 176(5), 505-513.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Voorspellende waarde van anti-TPO bepaling bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Wat is de voorspellende waarde van anti-TPO bepaling op het ontstaan van klinisch relevante schildklierdysfunctie bij kinderen met downsyndroom?

Wat is de optimale frequentie van screening op afwijkende schildklierfunctie bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Verricht screenend laboratoriumonderzoek op afwijkende schildklierfunctie bij kinderen met downsyndroom:

- in 1e levensmaand (buiten de hielprik om) op de leeftijd van 6 maanden en leeftijd van 1 jaar;
- vanaf de leeftijd van 1 jaar: jaarlijks (indien geen behandeling met Thyroxine plaatsvindt);
- bepaal bij reguliere screening: TSH, vrij T4;
- herhaal laboratoriumonderzoek indien afwijkend en overwogen wordt behandeling te starten;
- Bepaal bij herhaling laboratoriumonderzoek, naast TSH en vrij T4 ook anti-TPO en eventueel anti-TG antistoffen; in overleg met ouders en patiënt bepalen welke afname methode de voorkeur heeft (capillair of veneus). De keuze hangt af van voorkeur patiënt en ouders, en of voldoende materiaal kan worden afgenomen voor alle gewenste bepalingen door middel van capillaire bloedafname.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden die de zoekvraag beantwoordt. De aanbeveling berust op ‘expert opinion’ van de werkgroep.

Duidelijk is dat schildklierafwijkingen bij downsyndroom vaak voorkomen en dat een deel verklaard wordt door auto-immuniteit, organificatie stoornis en/of schildklierhypoplasie of andere aanlegstoornis. Een deel blijft echter onverklaard. Mogelijk is er een specifieke afwijking bij downsyndroom die gerelateerd zou kunnen zijn aan afwijkingen in de hypothalamus-hypofyse-schildklier as en het functioneren van de verschillende componenten van dit systeem.

(Vraag 1) Wat is de voorspellende waarde van aTPO op het ontstaan van klinisch relevante schildklierdysfunctie bij kinderen met downsyndroom?
In de studie van Liu (2019) wordt aangegeven dat kinderen met downsyndroom en SKH een fluctuerend beloop kunnen laten zien tussen SKH en euthyreoïdie, en dat zowel kinderen met als kinderen zonder aantoonbare antistoffen vanuit een SKH een HT kunnen ontwikkelen. Iughetti (2014) beschrijft de volgende significante trends:

- Van de groep kinderen met SKH, bij aanvang op leeftijd 1 jaar, bleef de schildklierfunctie bij 50% van de kinderen met aantoonbare aTPO over een periode van 10 jaar ongewijzigd, terwijl bij 28,6% een HT ontstond en bij 21,4% euthyreoïdie;
- Van de groep kinderen met SKH, bij aanvang op leeftijd 1 jaar, en afwezige aTPO kreeg 38,5% een HT

en werd 46,1% euthyreoot.

Tabel 1 Overzicht van studies naar ontwikkeling van SKH

Studie	**SKH Ontwikkeling**					**N**	**leeftijd**
	Remissie (%)		**HT (%)**				
	ATA +	**ATA -**	**ATA +**	**ATA -**			
Claret 2013	33	81			Prosp, longitudinal, populatie down+ SKH	53	2,4 jr
Pepe 2020	10.8	31.25	35	17.2	Prosp, longitudinal, populatie down + SKH	101	2-17
Rubello 1995	0	34	21	0	Prosp, longitudinaal	344	1-53 jr
Iughetti 2014	21.4	46	28.6	38	Prosp, longitudinaal	145	0->10
Liu 2019	50	71	0	0	Retrospectief	51	1.2 jr (0,3-8,5)
Wasniewska 2015	10.6	62	30.6	11.9	Prosp, longitudinal, populatie down+ SKH	42	2.5-18
Studie	**euthyreodie**						
	remissie		**HT**				
	ATA +	**ATA -**	**ATA +**	**ATA -**			
Rubello 1995			15	0	Prosp, longitudinaal	344	1-53 jr
Iughetti 2014	40	73	29	9	Prosp, longitudinaal	145	0->10
Liu 2019	71	89	3	0	Retrospectief	51	1.2 jr (0,3-8,5)

ATA, antithyroid antibodies. Prosp, prospectief.

(Vraag 2) Kan een verhoogde aTPO HT voorspellen en kan het gebruikt worden om het screeningsinterval op eventuele schildklierdisfunctie te bepalen bij kinderen met downsyndroom?

King (2013) beschrijft in een review de adviezen ten aanzien van screeningsfrequentie in verschillende nationale richtlijnen voor kinderen met downsyndroom, waarbij de 2 meest recente richtlijnen dateren van 2011 (USA (AAP Richtlijn) en Canada), die beide adviseren om de screening vanaf de neonatale hielprikscreening te laten plaatsvinden op de leeftijd van 6 maanden en 1 jaar en vervolgens jaarlijks te laten plaatsvinden. De optimale screeningsfrequentie wordt bepaald door een aantal factoren, zoals het vergrootte risico op een afwijkende schildklierfunctie bij downsyndroom in zijn algemeenheid en het risico op het ontstaan van een afwijkende schildklierfunctie op een bepaalde leeftijd. Daarnaast spelen eerder gevonden waarden van de schildklierfunctie (bijvoorbeeld wanneer er sprake is van subklinische hypothyreoïdie) een rol en het feit of de aangetoonde schildklierwaarden de grens waarbij behandeling geïndiceerd is naderen. In zijn algemeenheid wordt doordat de symptomen van schildklierproblematiek overlappen met de symptomen veroorzaakt door downsyndroom regelmatige screening bij kinderen met downsyndroom geadviseerd, zodat adequate behandeling waar nodig tijdig gestart kan worden. Hieronder worden voor de verschillende situaties de bevindingen uit de beschikbare literatuur en de bestaande richtlijnen weergegeven.

Neonatale periode

In Nederland wordt net als in veel andere landen enkele dagen na de geboorte de hielprikscreening op onder andere congenitale hypothyreoïdie verricht, ook bij kinderen met downsyndroom. Echter, hierbij is de waarde

voor T4 leidend. Wanneer deze < -0,8 SDS is wordt aanvullend ook TBG en TSH bepaald. Zie tevens het betreffende Werkboek (https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/werkboeken: Werkboek ANS-CH Congenitale hypothyreoidie en Werkboek Kinderendocrinologie deel 1) en het betreffende document op de RIVM website (https://webshare.iprova.nl/q6841yodmtpjyryh/Document.aspx). Dat betekent dat op basis van de hielprikscreening een solitair verhoogd TSH, dat relatief vaak voorkomt bij kinderen met downsyndroom, gemist wordt. In de AAP-richtlijn en in de studie van Erlichman (2016) wordt daarom geadviseerd om bij kinderen met downsyndroom standaard ook TSH te bepalen in de eerste levensmaand. In de studie van Purdy (2014) wordt beschreven dat bij de neonatale screening een aanzienlijk deel van de kinderen met downsyndroom met subklinische of manifeste hypothyreoïdie gemist wordt, maar het is de vraag of vroegere herkenning en behandeling hiervan de neurologische uitkomst op de langere termijn verbetert.

Na de neonatale periode
Liu (2019) en Ilughetti (2014) adviseren om de schildklierfunctie regelmatig te blijven controleren, bij voorkeur jaarlijks, onafhankelijk van al of niet aantoonbare antistoffen.

Zoals beschreven in de modules epidemiologie en pathofysiologie is er een gestage toename van de incidentie van SKH en HT met leeftijd.

In de bestaande richtlijnen varieert het screeningsinterval tussen 1 en 2 jaar (King, 2014).

Een aantal studies tonen een verband aan tussen het risico op HT en de aanwezigheid van antistoffen (Pepe, 2020; Wasniewska, 2015; Iughetti, 2014), danwel tussen de kans op remissie en afwezigheid van antistoffen (Liu, 2019; Kariyawasam, 2015; Wasniewska, 2015; Claret, 2013; Rubello, 1995) zonder hierbij consequenties te verbinden aan het screeningsinterval (Tabel 1). In de meeste studies wordt een screeningsfrequentie van 1 jaar gehanteerd onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van aTPO. Echter, tegelijkertijd wordt beschreven dat een aanzienlijk deel van de kinderen met positieve antistoffen uiteindelijk geen HT ontwikkelt (Iughetti, 2014). En dat een substantieel deel van de kinderen zonder antistoffen HT ontwikkelt. McGowan (2011) laat een significante relatie zien tussen verhoogde TSH-waarden en de aanwezigheid van aTPO, echter de bepaling van aTPO wordt in deze studie als onvoldoende sensitief beschouwd om HT te voorspellen dan wel om de screeningsfrequentie op afwijkende schildklierfunctie aan te passen.

De werkgroep is daarom van mening dat de bepaling van aTPO geen toegevoegde waarde heeft voor het bepalen van het screeningsinterval.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Het belangrijkste doel van regelmatige screening op een afwijkende schildklierfunctie en de voorspellende waarde van aTPO hierbij is om tijdig een zich ontwikkelende hypothyreoïdie op te sporen, zodat noodzakelijke behandeling geen onnodige vertraging op loopt.

Voor de patiënt heeft regelmatige screening als belangrijkste voordelen:

- voorkomen van stilstand of achteruitgang in groei en ontwikkeling ten gevolge van hypothyreoïdie omdat op tijd gestart kan worden met adequate behandeling;

- voorkomen of verminderen van klachten ten gevolge van hypothyreoïdie omdat op tijd gestart kan worden met adequate behandeling.

Voor de patiënt heeft regelmatige screening als belangrijkste nadelen:

- bloedafname die als vervelend en pijnlijk kan worden ervaren. Het is van belang om met de patiënt te bespreken welke afnamemethode mogelijk is en de voorkeur heeft (capillair of veneus).

De studie van McGowan (2015) toont een sterke correlatie aan tussen een capillaire TSH-waarde en veneuze TSH-waarde van 0,81. Echter, deze correlatie werd onderzocht in een populatie van kinderen met downsyndroom die verwezen waren vanwege een capillaire TSH-waarde ≥ 4 mU/L. Kinderen met een normale TSH-waarde zijn niet meegenomen in deze studie. In Schotland en Ierland (Murphy, 2008) worden capillaire TSH-bepalingen gebruikt als screeningsmethode bij kinderen met downsyndroom.

Op theoretische gronden en op basis van resultaten uit een enkele studie is aannemelijk dat een capillaire afname voor de bepaling van TSH en fT4 voldoende betrouwbaar is. Een capillaire bloedafname is doorgaans ook mogelijk wanneer tevens spijtmateriaal wordt afgenomen. Afhankelijk van de hoeveelheid af te nemen bloed en de wensen van de patiënt en ouders kan als alternatief een venapunctie worden overwogen.

Onduidelijkheid over uitslagen wanneer deze in het ‘grijze’ gebied vallen, waarbij niet meteen duidelijk is wat hiervan de consequenties zijn voor behandeling of op de lange termijn.

Kosten (middelenbeslag)
De kosten voor de bepalingen bij reguliere screening zijn gering. De bepaling van aTPO is ongeveer 3x zo duur en ook spijtserum afnemen is relatief duur.

Aangezien er op basis van de gegevens uit de literatuur geen diagnostische of therapeutische consequenties verbonden zijn aan de bepaling van aTPO bestaat er geen indicatie om aTPO standaard op te nemen bij de reguliere jaarlijkse screening op afwijkende schildklierfunctie bij kinderen met downsyndroom. Wanneer bij screenend onderzoek een afwijkende schildklierfunctie aangetoond wordt luidt het advies om de bepalingen allereerst te herhalen en om aTPO bij de volgende bepaling wel mee te nemen, aangezien dit een indicatie kan geven voor het onderliggende pathofysiologische mechanisme en het te verwachten beloop:

- Bepalingen kunnen betrouwbaar gedaan worden uit zowel capillair als veneus bloed. (McGowan, 2015).
- Het tarief voor de bepaling van vrij T4 bedraagt € 5,27 en voor TSH € 4,85. https://saltro.nl/products/t4; https://saltro.nl/products/tsh).

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie
Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden die de zoekvraag beantwoordt. De aanbeveling berust op ‘expert opinion’ van de werkgroep.

De verschillende richtlijnen adviseren om met regelmaat te screenen op een afwijkende schildklierfunctie, maar geen enkele richtlijn geeft een valide onderbouwing voor de geadviseerde frequentie van screenen. Op basis van niet-systematisch literatuuronderzoek en op basis van de beschikbare richtlijnen zijn aanbevelingen geformuleerd voor de dagelijkse praktijk.

Uit de literatuur komt naar voren dat er een gestage toename is van de incidentie van SKH en HT met het stijgen van de leeftijd. Derhalve lijkt het gerechtvaardigd om niet van het screeningsadvies (jaarlijkse screening) uit voorgaande Down Richtlijn (2011) voor kinderen met downsyndroom af te wijken. Daarnaast wordt in geen enkele studie aangegeven of de screeningsfrequentie omlaag zou kunnen bij normale schildklierfunctie.

In een aantal nationale richtlijnen wijkt het screeningsadvies af van de AAP Richtlijn 2011 en wordt een screening op afwijkende schildklierfunctie bij kinderen met downsyndroom geadviseerd elke 2 jaar (in plaats van jaarlijks) vanaf de leeftijd van 1 jaar (UK) of vanaf de leeftijd van 5 jaar (Ierland) (King, 2013).

Bij SKH wordt in de Ierse richtlijn geadviseerd frequentere controles van de schildklierfunctie te overwegen, (Medical Management of Children & Adolescents with Down Syndrome in Ireland With Updates July 2009 & Dec 2015. Approved Guidelines; Professor Edna Roche, Professor Hilary MCV Hoey, Joan Murphy RCN MSc, PGStats Dip, PhD, Down's Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) (UK *&* Ireland); Department of Paediatrics, University of Dublin, Trinity College, The National Children's Hospital, Tallaght Hospital.), maar hierin wordt initieel een screeningsfrequentie van 2 jaar (in tegenstelling tot jaarlijks zoals in de meeste andere richtlijnen) gehanteerd (King, 2014). Een alternatieve benadering is om in deze situatie de jaarlijkse screening op afwijkende schildklierfunctie niet te wijzigen en ouders en hun kinderen goed te instrueren om tijdig contact op te nemen met hun behandelaar bij klachten, zodat alsnog tijdig kan worden ingegrepen wanneer sprake is van een snel progressieve vorm van hypothyreoïdie, die naar verwachting ook met een jaarlijkse screening gemist zal worden.

<u>Overige overwegingen</u>
Relevante vergelijkende studies om antwoord te kunnen geven op de uitgangsvraag betreffende de voorspellende waarde van aTPO ontbreken.

Vanaf het moment dat aTPO aantoonbaar is, bestaat het risico om een relevante hypothyreoïdie te ontwikkelen, maar hoe groot dit risico is bij kinderen met downsyndroom en binnen welk tijdsbestek dit ontstaat is niet duidelijk. De incidentie van positieve antilichamen lijkt gestaag toe te nemen met de leeftijd bij kinderen met downsyndroom. Anderzijds ontstaat HT ook bij kinderen met negatieve antilichamen, al lijkt dit minder frequent voor te komen. Diverse auteurs, maar ook de leden van de werkgroep, zijn van mening dat een solitair verhoogd aTPO geen consequenties heeft voor de screeningsfrequentie op afwijkende schildklierfunctie bij kinderen met downsyndroom en ook niet voor de behandeling. Aangezien er geen consequenties verbonden kunnen worden aan de bepaling van aTPO is de werkgroep van mening dat bij de reguliere jaarlijkse screening op afwijkende schildklierfunctie aTPO geen toegevoegde waarde heeft, en dat

bepaling van TSH en vrij T4 volstaat. Bij afwijkende uitslagen, waarbij behandeling overwogen wordt, dient laboratoriumonderzoek binnen 4 tot 10 weken herhaald te worden en wordt geadviseerd om tevens aTPO en anti-TG antistoffen te bepalen.

Onderbouwing

Achtergrond

Schildklierafwijkingen komen vaak voor bij kinderen met downsyndroom. In de richtlijn uit 2011 wordt geadviseerd jaarlijks de schildklierfunctie te onderzoeken, met de overweging om anti-TPO antistoffen (aTPO) te bepalen bij deze screening. Het is onduidelijk of dit screeningsinterval optimaal is en of het zinnig is het screeningsinterval aan te passen aan de hand van de screeningsuitslagen. In de richtlijn van 2011 wordt het beleid bij afwijkende bevindingen dan wel aangetoonde manifeste hypothyreoïdie ten aanzien van verdere diagnostiek en behandeling niet concreet beschreven.

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	No conclusions could be drawn about the value of anti-TPO measurement for the prediction of (clinically significant) thyroid dysfunction in children with Down syndrome, because of the absence of relevant comparative studies.

Samenvatting literatuur

Description of studies
It was not possible to provide a summary of literature, because none of the studies fulfilled the PICO-criteria.

Level of evidence of the literature
Due to the absence of relevant comparative studies, the level of evidence for the outcome measures could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

1. What is the value of anti-TPO measurement for prediction of clinically significant thyroid disfunction in children with Down syndrome?
2. Does an increased value of anti-TPO predict the development of hypothyroidism and can it be used to determine the interval of screening for thyroid disfunction?

P: (patients) children with Down syndrome (trisomy 21) in euthyroid state or with subclinical hypothyroidism (at the time of anti-TPO screening);
I: (intervention) increased titers of anti-TPO;
C: (control) no increase in titers of anti-TPO;

O: (outcomes) clinically significant thyroid dysfunction (hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, hyperthyroidism/thyrotoxicosis, autoimmune thyroiditis), diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value) of anti-TPO for detection of overt (manifested) hypothyroidism.

Relevant outcome measures
The guideline working group considered the occurrence of clinically significant thyroid dysfunction as a critical outcome measure for decision making, and the diagnostic accuracy of anti-TPO for detection of overt hypothyroidism as an important outcome measure for decision making.

The guideline working group used the following definitions of thyroid dysfunction:

- subclinical Hypothyroidism (SCH): TSH level is above the reference value and free T4 is within the reference range; other terms used for SCH: isolated TSH elevation, isolated hyperthyrotropinaemia, compensated hypothyroidism and TSH neurosecretory dysfunction;
- overt hypothyroidism (HT): TSH level is above the reference value and free T4 is below the reference value, with or without clinical symptoms; other terms used for HT: uncompensated hypothyroidism;
- hyperthyroidism: free T4 is above the reference range, in combination with a decreased or a low normal levels of TSH.

The working group did not define a minimal clinically important difference for the outcome measures.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 2000 up to the 9th of August 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 140 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, randomized controlled trials and prospective observational (case-control and cohort) studies, investigating the value of anti-TPO measurement for the prediction of thyroid dysfunction in children with Down syndrome. Initially, 8 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all the studies were excluded, because they did not fulfill the PICO criteria (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

AAP guideline: Bull, M. J. (2011). Health supervision for children with Down syndrome.https://pediatrics.aappublications.org/content/128/2/393?ux=e264686e-5f2f-4fce-b0ce-151b5c7ade73&ux2=4bbfb7cc-c186-44e5-b5b4-2604a14ef7ba&ux3=&ux4=&uxconf=Y.

American Academy of Pediatrics. Health Supervision for Children with Down Syndrome. Pediatrics. 2011; 128 (2): 393–406. Pediatrics, 128(6), 1212-1212.
Claret, C., Goday, A., Benaiges, D., Chillarón, J. J., Flores, J. A., Hernandez, E.,... & Cano, J. F. (2013). Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. Pediatric research, 73(5), 674-678.
Dias, V., Nunes, J. C., Araújo, S. S., & Goulart, E. (2005). Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down's syndrome. Jornal de Pediatria, 81(1), 79-84.
DSMIG. Guidelines of the Down's Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) (UK & Ireland). Medical Management of Children & Adolescents with Down Syndrome in Ireland. With updates July 2009 & Dec 2015: https://downsyndrome.ie/wp-content/uploads/2018/05/Medical-Management-Guidelines-for-Children-and-Adolescents-with-Down-Syndrome-with-updates-2009-and-2015.pdf.
ETA guideline 2013: https://www.eurothyroid.com/files/download/ETA-Guideline-Management-of-Subclinical-Hypothyroidism.pdf.
Iughetti, L., Predieri, B., Bruzzi, P., Predieri, F., Vellani, G., Madeo, S. F.,... & Bozzola, M. (2014). Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. Hormone research in paediatrics, 82(2), 113-121.
Kariyawasam, D., Carré, A., Luton, D., & Polak, M. (2015). Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. Hormone Research in Paediatrics, 83(2), 126-131.
King, K., O'Gorman, C., & Gallagher, S. (2014). Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. Irish journal of medical science, 183(1), 1-6.
Liu, M. Y., Lee, C. T., Lee, N. C., Tung, Y. C., Chien, Y. H., Hwu, W. L., & Tsai, W. Y. (2020). Thyroid disorders in Taiwanese children with Down syndrome: The experience of a single medical center. Journal of the Formosan Medical Association, 119(1), 345-349.
McGowan, S., Jones, J., McMillan, D., McLaughlin, K., Smith, S., Leyland, K.,... & Mackenzie, J. (2015). Screening for hypothyroidism in Down syndrome using the capillary thyroid stimulating hormone method. The Journal of pediatrics, 166(4), 1013-1017.
Murphy, J., Philip, M., Macken, S., Meehan, J., Roche, E., Mayne, P. D., O'Regan, M., & Hoey, H. M. (2008). Thyroid dysfunction in Down's syndrome and screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM, 21(2), 155–163. https://doi.org/10.1515/jpem.2008.21.2.155
NHG standaard schildklier aandoeningen: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-schildklieraandoeningen?tmp-no-mobile=1.
NIV. Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen 2012 https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/schildklierfunctiestoornissen/therapie_primaire_hypothyreo_die/subklinische_hypothyreo_
NICE. Thyroid disease: assessment and management (2019) NICE guideline NG145: https://pathways.nice.org.uk/pathways/thyroid-disease#path=view%3A/pathways/thyroid-disease/subclinical-hypothyroidism.xml&content=view-node%3Anodes-treatment-in-person-under-16-years.
NVK. Richtlijn Medisch begeleiden kinderen met Downsyndroom (2011): https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/medisch_begeleiden_kinderen_met_downsyndroom/downsyndroom_-_korte_beschrijving.html
Pepe, G., Corica, D., De Sanctis, L., Salerno, M., Faienza, M. F., Tessaris, D.,... & Pajno, G. B. (2020). Prospective evaluation of autoimmune and non-autoimmune subclinical hypothyroidism in Down syndrome children. European Journal of Endocrinology, 182(4), 385-392.
Rubello, D., Pozzan, G. B., Casara, D., Girelli, M. E., Boccato, S., Rigon, F.,... & Busnardo, B. (1995). Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. Journal of endocrinological investigation, 18(1), 35-40.
SALTRO.https://saltro.nl/tarieventoolhttps://www.google.nl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwik95CJsP_sAhUNqQKHW1MBv0QFjACegQIBBAC&url=https%3A%2
1404-549a-9f16 506356b30ad5&usg=AOvVaw1wpWfcqRgkgIwrJSce1zNh.
Wasniewska, M., Aversa, T., Salerno, M., Corrias, A., Messina, M. F., Mussa, A.,... & Valenzise, M. (2015). Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. Eur J Endocrinol, 173(6), 801-8.

Beleid bij geïsoleerde TSH-verhoging bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij geïsoleerde TSH-verhoging bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Indien sprake van TSH 5 tot 10, vrij T4 binnen referentiewaarde:

- Behandeling wordt niet standaard aanbevolen.
- Geef een behandeling bij klachten passend bij hypothyreodie.
- Overweeg behandeling in overleg met ouders, waarbij men bespreekt dat er onvoldoende onderbouwing vanuit de literatuur gegeven kan worden voor een solide behandelingsadvies. Theoretisch zou het gebruik van thyroxine bij een persisterende subklinische hypothyreodie een positief effect kunnen hebben op groei of ontwikkeling, alhoewel de effecten waarschijnlijk klein zijn. Er zijn geen aanwijzingen voor bijwerkingen van Thyroxine indien optimaal gedoseerd*, behoudens mogelijk voorbijgaande klachten in de eerste weken na start behandeling. Enkele jaren na start behandeling kan overwogen worden om Thyroxine af te bouwen dan wel te staken (onafhankelijk van de leeftijd).

* Voor begindoseringen: zie Kinderformularium. Echter, de ervaring van de werkgroep is, dat kinderen met downsyndroom vaak een lagere dosering schildkliermedicatie nodig hebben. Goede monitoring is van belang.

Indien sprake van TSH > 10, vrij T4 binnen referentiewaarde:
Start behandeling met levothyroxine. Enkele jaren na start behandeling kan overwogen worden om Thyroxine af te bouwen dan wel te staken op geleide van laboratoriumwaarden (onafhankelijk van de leeftijd).

Herhaal altijd laboratoriumonderzoek voordat je behandeling start op bovenstaande indicaties omdat de waarde van TSH fluctueert.
Als TSH bij deze herhaling < 5, handel naar eigen inzicht.

Indien gekozen wordt om te behandelen: behandel zoals manifeste hypothyreodie volgens richtlijnen hypothyreodie bij kinderen zonder downsyndroom.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden die de zoekvraag beantwoordt. De aanbeveling berust op ‘expert opinion’ van de werkgroep.

Overige geraadpleegde bronnen
Er werd één RCT verricht naar de behandeling van alle kinderen (n=181) met downsyndroom met thyroxine of placebo vanaf gemiddeld 24 dagen na de geboorte tot de leeftijd van 2 jaar, onafhankelijk van de uitslagen van TSH of vrij T4. De kinderen die werden behandeld met thyroxine hadden minder motorische en mentale

ontwikkelingsachterstand dan de kinderen die placebo gebruikten op de leeftijd van 2 jaar (motorisch: 0,7 maanden; 95% CI -1,4 tot 0. Mentaal: 0,7 maanden 95% CI -1,5 tot 0,2). De kinderen hadden ook een grotere toename van lengte en gewicht op 2-jarige leeftijd (lengte 1,1 cm; 95% CI, 0,2 tot 2, gewicht 378 g; 95% CI 55 tot 701) (Trotsenburg, 2005). Bij follow-up van 123 patiënten van dit oorspronkelijk cohort, op de leeftijd van 10,7 jaar was er geen statistisch significant verschil meer in mentale en motorische ontwikkeling, communicatiemogelijkheden of fijn motorische coördinatie. De kinderen die met thyroxine behandeld werden hadden wel een grotere hoofdomtrek (COF 50,4 versus 49,8, p=0.04) en neigden naar een grotere lengte (133,2 versus 131,1 cm, p=0.06). Deze verschillen waren iets groter bij de kinderen die op de leeftijd van 24 dagen een TSH ≥ 5 hadden (COF: T4, 50,5 versus placebo, 49,7 cm; P =.01; lengte: T4, 133,8 versus placebo, 130,8 cm; P = 0.02) en werden niet gevonden bij de kinderen die een TSH < 5 hadden (COF: T4, 50,1 versus placebo, 50,0 cm; P =.75; lengte: T4, 132,1 versus placebo, 131,6 cm; P = 0.22). Er wordt niet besproken of de kinderen bijwerkingen hadden van de behandeling met thyroxine. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet duidelijk (Marchal, 2014). Inherent aan de studieopzet kan er geen conclusie getrokken worden over het effect van behandeling met thyroxine als SKH vastgesteld wordt na de leeftijd van 1 maand. De resultaten kunnen vertroebeld zijn doordat 7/59 (11%) van de kinderen in de thyroxine groep en 11/54 (20%) kinderen uit de placebogroep, nog behandeld werd met thyroxine toen ze beoordeeld werden op de leeftijd van 10,7 jaar. Potentieel kan dit geleid hebben tot betere gemiddelde uitkomsten bij de kinderen in de placebogroep.

Een studie vond een positieve correlatie tussen groei en de hoogte van de TSH (Sharav, 1988) die in 3 andere studies niet bevestigd kon worden (Selikowitz, 1993; de Papendieck, 2002; Cutler, 1986). Bij kinderen zonder downsyndroom lijkt er geen negatieve invloed van SKH op groei of neurocognitieve functie, alhoewel subtiele neurocognitieve ontwikkelingsstoornissen niet uit te sluiten zijn (Aversa, 2016).

In een analyse van het bovengenoemde cohort kinderen (Marchal, 2014) werd gevonden dat de kinderen die met thyroxine behandeld werden, op de leeftijd van 10,7 jaar een hoger vrij T4 hadden dan de kinderen in de placebogroep (14,1 versus 13,0 pmol/l; p = 0,02) en minder anti-TPO positiviteit (18,5% bij behandeling met thyroxine, 32% in de placebogroep). Volgens de auteurs zou dit kunnen wijzen op een verandering van de hypothalamus-hypofyse- schildklier set point door de behandeling (Zwaveling, 2017).

Afwijkende bevindingen bij beeldvormend onderzoek van de schildklier en relatie met SKH
Kariyawasam (2015) beschrijft dat bij kinderen met downsyndroom en subklinische hypothyreoïdie de kans op remissie kleiner wordt wanneer er ook sprake is van een struma. Een aantal studies beschrijft een significant verband tussen een afwijkende schildklierfunctie en afwijkingen bij beeldvormend onderzoek (Cebeci, 2013; Iughetti, 2014). Volgens gegevens uit de studie van Iughetti (2014) is dit verband grotendeels onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van antistoffen. Echter, in de studie van Dias (2005) kon geen significant verband worden aangetoond.

<u>Internationale richtlijnen</u>
In de buitenlandse richtlijnen over kinderen met downsyndroom is er geen duidelijkheid omtrent de beslissing om SKH wel of niet te behandelen. De DMIG adviseert dat SKH “mogelijk niet behandeld” hoeft te worden. De AAP-richtlijn adviseert overleg met kinderendocrinoloog. De Australische en Canadese richtlijn onthouden zich van een advies (DMIG, 2015; AAP, 2011; King, 2013).

In onderstaande richtlijnen over behandeling van subklinische hypothyreodie bij patiënten *zonder* downsyndroom wordt altijd geadviseerd eerst de schildklieronderzoeken te herhalen, alvorens behandeling te overwegen, vanwege fluctuatie in met name de TSH. Een tijdsinterval van 2 tot 3 maanden wordt genoemd, NICE postuleert dat dit interval mogelijk te lang is bij kinderen < 2 jaar.

De Nederlandse richtlijn schildklierfunctiestoornissen uit 2012 (NIV), voor volwassenen met SKH, adviseert om SKH niet routinematig te behandelen. Wel kan bij persisterende SKH en klachten in samenspraak met de patiënt een proefbehandeling geprobeerd worden (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/schildklierfunctiestoornissen/therapie_primaire_hypothyreo_die/subklini
De NHG standaard schildklieraandoening bij volwassen uit 2006 beveelt, in het algemeen, geen behandeling met levothyroxine voor SKH aan omdat er geen aanwijzingen zijn voor verbetering van de klachten. De European Thyroid Association (ETA) richtlijn "management of subclinical hypothyroidism", voor volwassenen, uit 2013 adviseert beleid afhankelijk te maken van hoogte van het TSH en patiënten kenmerken:

- TSH 4-10: Proefbehandeling indien patiënt klachten heeft die passen bij SKH.
- TSH > 10: advies om thyroxine te suppleren bij patiënten < 65 tot 70 jaar.

De NICE richtlijn Thyroid disease uit 2019 adviseert bij kinderen:

- 28 dagen- 2 jaar: Overweeg thyroxine indien de TSH > 10 is. Ze geven geen advies over lagere waarden.
- 2 tot 16 jaar: Overweeg thyroxine indien:
  - TSH ≥ 20; of
  - TSH 10 tot 20, bij herhaling; of
  - TSH 5 tot 10 met schildklier dysgenesie of klachten.

In deze richtlijnen wordt geadviseerd de proefbehandeling te stoppen als er, na 3 maanden, geen verbetering van de klachten optreedt met de behandeling. In de beslissing om al dan niet te behandelen wordt de uitslag van antistof bepaling tegen schildklier niet meegewogen. Wel wordt opgemerkt dat de kans op ontwikkeling van manifeste hypothyreodie groter is als de anti-TPO positief is (NHG, 2006; NIV, 2012; ETA, 2013; NICE, 2019).

In geen van de richtlijnen of artikelen worden bijwerkingen van de behandeling met thyroxine beschreven (NHG, 2006; NIV, 2012; ETA, 2013; NICE, 2019; Marchal, 2014). Op theoretische gronden zijn ook geen bijwerkingen te verwachten omdat de schildklierwaarden ingesteld worden op een normaalwaarden.

Kosten (middelenbeslag)
De behandeling is niet duur.

Waarden en voorkeuren van patiënten
Bij een geïsoleerde sterk verhoogd TSH, of bij een herhaalde meting van geïsoleerde verhoogd TSH, moet met ouders de mogelijkheid van een behandeling worden besproken. Het is niet altijd duidelijk of het kind

klachten heeft door SKH-problematiek. Een kind met downsyndroom geeft minder duidelijk klachten aan. Een kind kan bijvoorbeeld als niet-actief, sloom, of stil getypeerd worden. Dit kan ook een eigenschap zijn die bij downsyndroom vaker voorkomt, zonder dat er sprake is van SKH-problematiek. Maar als dit beeld bij SKH-problematiek hoort, dan kan behandeling met levothyroxine verbetering geven. Omdat het vaak zeer moeilijk is om van het kind te weten te komen of het klinisch last heeft van SKH-problematiek, is een behandeling een manier om te kijken naar veranderingen in het gedrag van het kind. Bij verbetering van het gedrag kan de medicatie worden voortgezet. Ouders moeten de consequentie hiervan (langdurig medicatie slikken; periodiek bloed prikken) vooraf uitgelegd krijgen. Bij kinderen met downsyndroom worden over het algemeen weinig problemen bij het innemen van medicijnen gemeld. Wel is het een nadeel dat er regelmatig bloedwaarden gecontroleerd moeten worden. Veel kinderen met downsyndroom verdragen het bloed prikken goed, maar er zijn ook kinderen die dit als zeer belastend ervaren.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie (per aanbeveling)
Omdat er geen RCTs uitgevoerd zijn naar het effect van behandeling van SKH zal het advies om SKH bij patiënten met downsyndroom te behandelen gebaseerd moeten zijn op andere overwegingen. Als gekozen wordt om SKH te behandelen zal de patiënt vaker laboratoriumonderzoek moeten ondergaan voor controle van de instelling van de thyroxine. De behandeling is niet duur.

Concluderend is het advies in de richtlijnen voor de behandeling van SKH bij kinderen en volwassenen zonder downsyndroom, en een TSH 5 tot 10, om te behandelen bij klachten en eventueel bij dysgenesie. Klachten zullen bij kinderen met downsyndroom vaak moeilijk te duiden zijn.

Bij kinderen jonger dan 2 tot 3 jaar is er een enkele suggestie dat behandeling met levothyroxine zou kunnen leiden tot een verschuiving van het setpoint van de hypothalamus-hypofyse as, positieve invloed op groei van lengte en schedelomtrek, en mogelijk minder ontwikkeling van antilichaam positiviteit op latere leeftijd. Theoretisch zou een SKH invloed kunnen hebben op ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel.

Er worden geen bijwerkingen verwacht van de behandeling. In alle richtlijnen wordt geadviseerd om SKH te behandelen indien bij herhaling een TSH > 10 gevonden wordt. We zien geen reden om daarvan af te wijken.

In de literatuur worden enkele aanwijzingen gevonden dat afwijkingen bij beeldvormend onderzoek van de schildklier (struma, hypoplasie) gerelateerd zijn aan persisteren van schildklierafwijkingen. De NICE richtlijn adviseert een SKH eerder te behandelen bij dysgenesie, maar geven daar geen onderbouwing voor.

Onderbouwing

Achtergrond

In de richtlijn downsyndroom (2011) wordt geadviseerd jaarlijks schildklierfunctie te controleren door middel van afname TSH en vrij T4. Bij een aanzienlijk percentage kinderen wordt subklinische hypothyreodie, een plasma-TSH-concentratie boven het leeftijdsspecifieke referentie interval, in combinatie met een vrij T4-concentratie (net) binnen het referentie interval, gevonden. Het is onbekend of het zinvol is deze subklinische hypothyreodie te behandelen.

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	No conclusions could be drawn about the effect of levothyroxine therapy on the cognitive and motor development in children with Down syndrome and subclinical hypothyroidism, because of the absence of relevant comparative studies.

- GRADE	No conclusions could be drawn about the effect of levothyroxine therapy on growth in children with Down syndrome and subclinical hypothyroidism, because of the absence of relevant comparative studies.

- GRADE	No conclusions could be drawn about the risk of side effects associated with levothyroxine therapy in children with Down syndrome and subclinical hypothyroidism, because of the absence of relevant comparative studies

- GRADE	No conclusions could be drawn about the effect of levothyroxine therapy on quality of life in children with Down syndrome and subclinical hypothyroidism, because of the absence of relevant comparative studies

Samenvatting literatuur

Description of studies
It was not possible to provide a summary of literature, because none of the studies fulfilled the PICO-criteria.

Level of evidence of the literature
Due to the absence of relevant comparative studies, the level of evidence for the outcome measures 'cognitive and motor development', 'growth', 'levothyroxine side effects' and 'quality of life' could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What are the (un)favorable effects of levothyroxine therapy for subclinical hypothyroidism on cognitive and motor development, growth, and quality of life in children with Down syndrome, compared to no treatment or placebo?

P: (patients) children with Down syndrome (trisomy 21) and subclinical hypothyroidism;
I: (intervention) levothyroxine;
C: (control) placebo;
O: (outcomes) cognitive and motor development, growth, levothyroxine side effects, quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered cognitive and motor development and growth in children with Down syndrome as critical outcome measures for decision making; and quality of life and side effects of levothyroxine therapy as important outcome measures for decision making.

The guideline working group did not define a minimally clinically important difference.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above and used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 1960 until the 1st of July 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 72 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs) and comparative prospective observational (case-control and cohort) studies, investigating the effect of levothyroxine treatment on relevant outcome measures and reporting side effects of levothyroxine treatment in children with Down syndrome (≤ 18 y.o.) and subclinical hypothyroidism. Initially 13 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all 13 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

AAP guideline: Bull, M. J. (2011). Health supervision for children with Down syndrome. https://pediatrics.aappublications.org/content/128/2/393?ux=e264686e-5f2f-4fce-b0ce-151b5c7ade73&ux2=4bbfb7cc-c186-44e5-b5b4-2604a14ef7ba&ux3=&ux4=&uxconf=Y.
Aversa, T., Valenzise, M., Corrias, A., Salerno, M., Iughetti, L., Tessaris, D.,... & Wasniewska, M. (2016). In children with autoimmune thyroid diseases the association with Down syndrome can modify the clustering of extra-thyroidal autoimmune disorders. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 29(9), 1041-1046.
Cebeci, A. N., Güven, A., & Yıldız, M. (2013). Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 5(2), 116-20.
Cutler, A. T., Benezra-Obeiter, R., & Brink, S. J. (1986). Thyroid function in young children with Down syndrome. American Journal of Diseases of Children, 140(5), 479-483.
de Papendieck, L. G., Chiesa, A., Bastida, M. G., Alonso, G., Finkielstain, G., & Heinrich, J. J. (2002). Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 15(9), 1543-1548.
Dias, V., Nunes, J. C., Araújo, S. S., & Goulart, E. (2005). Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down's syndrome. Jornal de Pediatria, 81(1), 79-84.
ETA guideline management of subclinical hypothyroidism (2013): https://www.eurothyroid.com/files/download/ETA-Guideline-Management-of-Subclinical-Hypothyroidism.pdf.

Iughetti, L., Predieri, B., Bruzzi, P., Predieri, F., Vellani, G., Madeo, S. F.,... & Bozzola, M. (2014). Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. Hormone research in paediatrics, 82(2), 113-121.
Kariyawasam, D., Carré, A., Luton, D., & Polak, M. (2015). Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. Hormone Research in Paediatrics, 83(2), 126-131.
King, K., O'Gorman, C., & Gallagher, S. (2014). Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. Irish journal of medical science, 183(1), 1-6.
Marchal, J. P., Maurice-Stam, H., Ikelaar, N. A., Klouwer, F. C., Verhorstert, K. W., Witteveen, M. E.,... & van Trotsenburg, A. P. (2014). Effects of early thyroxine treatment on development and growth at age 10.7 years: follow-up of a randomized placebo-controlled trial in children with Down's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99(12), E2722-E2729.
NHG. (2006). Standaard schildklieraandoening bij volwassen. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-schildklieraandoeningen?tmp-no-mobile=1.
NIV. (2012). Nederlandse richtlijn schildklierfunctiestoornissen (NIV). https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/schildklierfunctiestoornissen/therapie_primaire_hypothyreo_die/subklinische_hypothyreo_
NICE. (2019). Thyroid disease: assessment and management NICE guideline NG145: https://pathways.nice.org.uk/pathways/thyroid-disease#path=view%3A/pathways/thyroid-disease/subclinical-hypothyroidism.xml&content=view-node%3Anodes-treatment-in-person-under-16-years.
Sharav, T., Collins, R. M., & Baab, P. J. (1988). Growth studies in infants and children with Down's syndrome and elevated levels of thyrotropin. American Journal of Diseases of Children, 142(12), 1302-1306.
Selikowitz, M. (1993). A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. Developmental Medicine & Child Neurology, 35(5), 396-401.
Van Trotsenburg, A. P., Vulsma, T., van Rozenburg-Marres, S. L. R., Van Baar, A. L., Ridder, J. C., Heymans, H. S.,... & De Vijlder, J. J. (2005). The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(6), 3304-3311.
Zwaveling-Soonawala, N., Witteveen, M. E., Marchal, J. P., Klouwer, F. C., Ikelaar, N. A., Smets, A. M.,... & van Trotsenburg, A. S. (2017). Early thyroxine treatment in Down syndrome and thyroid function later in life. Eur J Endocrinol, 176(5), 505-513.

Op welke wijze er rekening dient te worden gehouden met de verhoogde kans op Diabetes Mellitus bij kinderen met Downsyndroom

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient er rekening te worden gehouden met de verhoogde kans op Diabetes Mellitus bij kinderen met Downsyndroom?

Aanbeveling

Gezien de 4,2-maal verhoogde kans op DM I, is het zinvol extra alert te zijn op symptomen die op DM wijzen. Echter zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn, verdient het aanbeveling bij DS hetzelfde beleid te hanteren als in de algemene bevolking.

Aanbevolen wordt voor (de preventie van) DM II bij DS hetzelfde beleid te voeren als in de algemene bevolking.

Overwegingen

Bij deze module werden geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

- Er is een 4.2-maal verhoogde kans voor kinderen met DS om DM I te krijgen.
- Er is geen significant verschil in mediane leeftijd bij het ontstaan van DM I tussen DS patiënten en de algemene populatie.
- Het verhoogde risico op obesitas bij DS betekent mogelijk een verhoogd risico op DM II.

Samenvatting literatuur

Er zijn verschillende studies verricht naar het voorkomen van Diabetes Mellitus type I (DM I) bij DS. De enige kwalitatief goede studie betreft een Deense studie van Bergholdt et al. uit 2006.[195] In deze studie werden de gegevens van alle kinderen (1,2 miljoen) geboren tussen 1981-2000 in 2003 retrospectief geanalyseerd op het voorkomen van respectievelijk DS, bevestigd middels karyotypering, en het voorkomen van diabetes type 1. De databases die zijn gebruikt hebben een dekkingsgraad van respectievelijk 100% (DS) en 99% (DM I) volgens de auteurs. Hieruit blijkt 0.7% van de DS patiënten heeft DM I. Dit betekent een 4,2-maal verhoogde kans voor DS patiënten om DM I te krijgen (0.7% DS ten opzichte van 0.17% gehele populatie).
Mogelijk is dit nog een onderschatting, omdat personen geboren in de betreffende periode nog later in hun leven als nog DM I kunnen krijgen. De mediane leeftijd bij het ontstaan van DM I in DS patiënten was 6 jaar (0-13 jaar), de mediane leeftijd van DM I in patiënten zonder DS was 8 jaar (0-17 jaar). Dit verschil was niet significant p=0.33 (in tegenstelling tot eerdere minder betrouwbare studies).

Diabetes Mellitus type II

Er zijn geen studies verricht naar het voorkomen van Diabetes Mellitus type II (DM II) op de kinderleeftijd. Ook bij volwassenen is de literatuur zeer beperkt.[196] Mensen met DS hebben een hogere kans op obesitas (zie module 'Groei-afwijkingen bij Downsyndroom').
Met het verhoogde risico op obesitas bij mensen met DS bestaat er wellicht tevens (door de obesitas) een verhoogd risico op DM II, maar hier zijn gegevens over bekend.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-04-2025
Beoordeeld op geldigheid : 12-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Hoe er rekening gehouden dient te worden met maag- en darmklachten die vaker voorkomen bij kinderen met Downsyndroom

Uitgangsvraag

Hoe dient er rekening te worden gehouden met maag- en darmklachten die vaker voorkomen bij kinderen met Downsyndroom?

Aanbeveling

Wees in de eerste maanden bedacht op aangeboren afwijkingen van de maag en darm, ook die met late symptomen zoals duodenumweb of malrotatie.

Vraag naar obstipatie en begeleid bij klachten, en wees bedacht op de ziekte van Hirschsprung.

Raad borstvoeding aan als de situatie dat toestaat. Bij voedingsproblemen kan verwezen worden naar een lactatiedeskundige of pre-logopedist.

Overwegingen

Bij deze module werden geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

- Alle aangeboren maag- en darmafwijkingen komen vaker voor bij kinderen met DS.
- Obstipatie is een veel voorkomend probleem bij DS.
- Borstvoeding heeft voordelen voor kinderen met DS (mondmotoriek en afweer).

Samenvatting literatuur

Aangeboren maag- en darmafwijkingen zijn bij kinderen met DS in 4-10% aanwezig en spelen een belangrijke rol in de eerstejaars morbiditeit. Het meest voorkomend zijn: oesofagus atresie/tracheo-oesophageale fistels (0.3-0.8%), pylorus stenose (0.3%), duodenum stenose/web/atresie (1-5%), de ziekte van Hirschsprung (1-3%) en anus stenose/atresie (< 1-4%)[110]. Deze afwijkingen zijn in the DS populatie vaker aanwezig, daarom zijn 25-30% van al de duodenumafwijkingen, kinderen met DS.[110]
De vaak al prenataal vastgestelde aberrante rechter subclavia arterie (ARSA, arteria Lusoria) is vaker aanwezig bij DS, de prenatale incidentie bedraagt 19–36%. Deze ARSA kan problemen geven met de passage van vast voedsel of dysfagie geven (cave) (zie ook module 'Hartafwijkingen bij kinderen met Downsyndroom').[111]
Voedingsproblemen zijn vaker het gevolg van de suboptimale mondmotoriek, de relatief grote tong, gastro-oesofageale reflux of de aanwezigheid van een van de aangeboren afwijkingen van de maagdarm, daarnaast kan een malrotatie zich ook nog vrij laat na de geboorte presenteren.[112]

Obstipatie is een serieus probleem bij kinderen met DS en is vooral het gevolg van de hypotonie. Bij hardnekkige problemen dient de ziekte van Hirschsprung uitgesloten te worden als ook hypothyreoïdie, maar

ook coeliakie kan zich presenteren met obstipatie. Overgewicht en overvoeding zijn belangrijke problemen bij kinderen met DS.[112] Borstvoeding (BV) verdient de voorkeur bij kinderen met DS, niet alleen om psycho-emotionele redenen of de voordelen van de immuniteitsopbouw, maar juist vanwege de stimulatie van de mondmotoriek. In Nederland werd in 2003 bij slechts 48% van de kinderen met DS gestart met BV, in tegenstelling tot 78% in de controle populatie, actief beleid in het voordeel van BV lijkt gerechtvaardigd.[5,113-117] Bij de voedingsproblemen en voor ondersteuning van de BV kan hulp van een lactatiedeskundige of pre-logopedist aangewezen zijn, deze laatste kan ook hulp bieden bij introductie van vast voedsel, er bestaat geen reden later te beginnen met vast voedsel bij kinderen met DS.

Verantwoording

Publicatiedatum : 05-09-2013
Beoordeeld op geldigheid : 12-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Gastro-intestinale chirurgie

Uitgangsvraag

Wat zijn de effecten van gastro-intestinale chirurgie bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Sterke aanbeveling voor:

Zorg in het preoperatieve traject voor een zo optimaal mogelijke pre-operatieve conditie.

Wees alert op postoperatieve complicaties, gezien het verhoogde risico hierop bij kinderen met downsyndroom.
Bespreek dit risico ook met ouders, met onder andere aandacht voor enterocolitis, voedingsproblemen, obstipatie en fecale incontinentie, met het doel deze problemen vroegtijdig te signaleren en behandelen.

Overwegingen

Aangeboren gastro-intestinale afwijkingen komen vaker voor bij downsyndroom (3-13%) in vergelijking met de algemene bevolking (15 per 10.000 geboortes) en zijn geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Volgens Europese prevalentiecijfers is de prevalentie in de algemene bevolking tussen 2005 en 2022 niet wezenlijk veranderd. De meest voorkomende afwijkingen zijn duodenum atresie/stenose/web (1-5%), anus atresie/stenose (1-4%), ziekte van Hirschsprung (1-3%), oesophagus atresie/tracheo-oesophageale fistel (0,3-0,8%) en pylorusstenose (0,3%). Chirurgische interventie is geïndiceerd en vaak geassocieerd met verschillende postchirurgische complicaties, zoals voedingsproblemen, obstipatie, enterocolitis. Aangezien deze complicaties belangrijke consequenties hebben voor de morbiditeit en mortaliteit bij kinderen met downsyndroom is het van belang om deze zorgvuldig in kaart te brengen om de gevolgen van gastro-intestinale aandoeningen en chirurgie beter te begrijpen en de alertheid van medici te verhogen.
Hoewel in deze module literatuuronderzoek breed werd ingezet konden alleen studies met cruciale uitkomstmaten geïncludeerd worden na chirurgische correctie van twee congenitale gastro-intestinale afwijkingen, namelijk duodenumobstructie en ziekte van Hirschsprung. Hieronder volgen de bevindingen, belangrijkste overwegingen en aanbevelingen.

<u>Balans tussen gewenste en ongewenste effecten</u>

Enterocolitis

Uit de gepoolde resultaten van acht studies blijkt dat downsyndroom is geassocieerd met een hoger risico op enterocolitis in kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege HD en dat het effect klinisch relevant is.

Mortaliteit

Kinderen met HD

Vier studies rapporteerden de uitkomst mortaliteit. Downsyndroom is geassocieerd met een hoger risico op mortaliteit in kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege HD, en het gevonden effect is klinisch

relevant.

Kinderen met congenitale duodenumobstructie
Downsyndroom is geassocieerd met een hoger risico op mortaliteit in kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege congenitale duodenumobstructie, volgens de resultaten van drie studies. Het effect is klinisch relevant.

Toxisch megacolon
Er werd geen bewijs gevonden voor de uitkomst toxisch megacolon.

Overige complicaties in de buikholte
Kinderen met HD
Eén studie rapporteerde de uitkomst overige complicaties in de buikholte in kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege HD. Downsyndroom is geassocieerd met een hoger risico op overige complicaties in de buikholte, het effect is klinisch relevant.

Kinderen met congenitale duodenumobstructie
Eén studie rapporteerde de uitkomst overige complicaties in de buikholte in kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege congenitale duodenumobstructie. Downsyndroom is geassocieerd met een lager risico op overige complicaties in de buikholte, het effect is klinisch relevant.

Constipatie
Vijf studies rapporteerden de uitkomst constipatie. Downsyndroom is geassocieerd met een hoger risico op constipatie in kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege HD, en het effect is klinisch relevant.

Incontinentie en soiling
Uit de gepoolde resultaten van vier studies blijkt dat downsyndroom geassocieerd is met een hoger risico op incontinentie en soiling in kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege HD. Het effect is voor beide uitkomsten klinisch relevant.

Voedingsproblemen
Eén studie in kinderen met congenitale duodenumobstructie toonde aan dat downsyndroom is geassocieerd met een lager risico op voedingsproblemen in kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege congenitale duodenumobstructie. Het effect is klinisch relevant.

In bestaande internationale richtlijnen (Marilyn 2022, Roche 2015) worden deze complicaties niet besproken en aldus geen adviezen gegeven voor eventuele pre- en peri-operatieve maatregelen om het risico op complicaties te verkleinen of voor de postoperatieve follow-up.
Ten aanzien van mortaliteit heeft de werkgroep in de geïncludeerde studies specifiek naar de gerapporteerde oorzaken gekeken. In veruit de meeste gevallen was de oorzaak van overlijden niet gerelateerd aan de chirurgische interventie maar aan andere oorzaken, zoals congenitale hartafwijkingen, aspiratiepneumonie, longhypoplasie, necrotiserende enterocolitis en werd 1 intra-operatief overlijden vermeld bij het intercurrent voorkomen van tracheo-oesophageale fistel.

Een aantal van de cruciale uitkomstmaten betreffen ziektebeelden die vaker voorkomen bij downsyndroom, ook wanneer geen chirurgische ingreep heeft plaatsgevonden, zoals obstipatie (19-25%, incontinentie (kinderen met downsyndroom zijn doorgaans op een latere leeftijd zindelijk voor urine en ontlasting (6-7 jaar) in vergelijking met de algemene bevolking (gemiddeld 3 jaar)) en voedingsproblemen (18-30% en volgens AAP richtlijn zelfs 31-80%) (Bermudez 2019, Lagan 2020, Ravel 2020). De informatie betreffende deze uitkomstmaten is op basis van de verrichte literatuurstudie in deze module slechts gerelateerd aan één van beide congenitale gastro-intestinale afwijkingen waarvan studies geïncludeerd konden worden en niet aan beide.
De gerapporteerde complicaties in de geïncludeerde studies traden zowel binnen enkele dagen post-operatief als >30 dagen tot wel 3 en 6 jaar postoperatief op.
Hoewel obstipatie als postoperatieve complicatie na chirurgische interventie vanwege de ziekte van Hirschsprung vaker (44%) lijkt voor te komen dan in zijn algemeenheid bij downsyndroom, is het heel goed mogelijk dat de pre-operatieve conditie van de darmen van langer bestaande obstipatie tgv de ziekte van Hirschsprung bijdraagt aan de postoperatieve conditie. De kans is groot dat de chirurgische interventie in dat geval niet heeft geleid tot obstipatie en obstipatie in dat geval niet beschouwd kan worden als postoperatieve complicatie. Datzelfde geldt voor incontinentieklachten en voedingsproblemen. Bij voedingsproblemen valt op dat dit opvallend weinig voorkwam als postoperatieve complicatie terwijl dit in het algemeen bij downsyndroom veelvuldig voorkomt.

Kwaliteit van bewijs

1. Kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege HD

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.
Er is afgewaardeerd vanwege:
Zeer ernstige risk of bias: methodologische beperkingen (twee niveaus). Inclusie- en exclusiecriteria werden niet altijd duidelijk beschreven, in sommige studies werden niet alle belangrijke variabelen van de nulmeting beschreven, en de uitval was hoog in enkele studies en werd niet voldoende beschreven. Ook werd er niet altijd een standaarddefinitie van de uitkomst gebruikt en werd er niet gecorrigeerd voor relevante confounders.
(Zeer) ernstige imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens/beide grenzen van klinische relevantie overschrijdt of extreem breed is.

2. Kinderen die een operatieve ingreep ondergaan vanwege congenitale duodenumobstructie

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.
Er is afgewaardeerd vanwege:
Zeer ernstige risk of Bias (twee niveaus): methodologische beperkingen. Inclusie- en exclusiecriteria werden niet altijd duidelijk beschreven, en de uitval was hoog in enkele studies en werd niet voldoende beschreven. Ook werd er niet gecorrigeerd voor relevante confounders.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Bespreek in het pre-operatieve traject met ouders/verzorgers het belang van een zo optimaal mogelijke conditie pre-operatief. De afwegingen t.a.v. de timing van de chirurgische ingreep zijn vaak complexer bij

downsyndroom als er sprake is van comorbiditeit(en) maar ook vanwege het vermoedelijk verhoogde risico op postoperatieve complicaties.
Veel ouders vinden het belangrijk om de overwegingen van een arts te horen, ook al zijn die complex. Ouders willen ook graag weten waar ze op moeten letten in het kader van postoperatieve complicaties. Veel ouders hebben behoefte om uitgelegd te krijgen wat na een operatie normaal is en wanneer ze contact met de arts moeten opnemen. Goede informatie over de route (wanneer direct bellen, wanneer bellen tijdens 'kantooruren', wanneer bellen met huisarts, etc.) met bijbehorende telefoonnummers is belangrijk.
Wanneer de situatie acuut is, en ouders minder uitgelegd krijgen, is het belangrijk dat ouders wel opgevangen worden en erkend wordt dat ze gevoelens van angst en machteloosheid ervaren.

Gewenste effecten

Hoewel de overall kwaliteit van bewijs zeer laag is voor alle cruciale uitkomstmaten, zijn de gevonden effecten van de cruciale uitkomstmaten klinisch relevant. Voor alle cruciale uitkomstmaten wordt een vergelijkbare trend gezien ten nadele van downsyndroom, behalve voor toxisch megacolon waarbij in het geheel geen bewijs kon worden gevonden. Deze trend is dat het risico op complicaties na gastro-intestinale chirurgie bij kinderen met downsyndroom groter is dan bij kinderen zonder downsyndroom. Dat komt overeen met de ervaring van de werkgroep. Voor de klinische praktijk betekent dit extra alertheid tijdens de follow-up na een gastro-intestinale chirurgische ingrepen bij kinderen met downsyndroom op mogelijke complicaties. Op deze manier kan indien geïndiceerd tijdig behandeling plaatsvinden.
In het algemeen geldt bij alle chirurgische ingrepen dat in het pre-operatieve traject gestreefd wordt naar een zo optimaal mogelijke lichamelijke conditie en wordt de ingreep, indien de klinische conditie van de patiënt dit toelaat, uitgesteld naar de meest wenselijke leeftijd om het risico op peri-operatieve complicaties te minimaliseren. Bij downsyndroom zijn deze pre-operatieve afwegingen meer complex omdat vaker sprake is van comorbiditeiten (met name cardiaal), maar ook vanwege de mogelijke trend dat postoperatieve complicaties (na gastro-intestinale chirurgie) vaker voorkomen, zoals hierboven beschreven. Voor een optimale pre-operatieve conditie is een goede voedingstoestand van belang naast optimale behandeling van eventuele comorbiditeiten. Hiervoor wordt in sommige studies aangeraden om in het pre-operatieve traject te screenen op oa cardiale aandoeningen en tevens tijdens laparotomie grondig op zoek te gaan naar eventuele bijkomende gastro-intestinale malformaties (Singh 2004).
Aanvullende adviezen ten aanzien van bijvoorbeeld (de keuze van) antibioticumprofylaxe of het al dan niet geven van probiotica vallen buiten bestek van deze module.

Kostenaspecten

De bevindingen danwel gevonden trend in deze module lever(-en)(-t) geen extra kosten op ten opzichte van de bestaande situatie. Het gaat om kennis die kan worden meegenomen in het pre-, post- en mogelijk ook peri-operatieve traject. De verwachting is dat dankzij deze kennis de kans op (een ernstiger beloop bij) postoperatieve complicaties eerder zal afnemen dan zal toenemen met als gevolg een reductie van de kosten. Het is ook mogelijk dat er geen wezenlijke verandering optreedt t.o.v. de bestaande situatie en de kosten vergelijkbaar zullen zijn. Een toename van kosten zou kunnen optreden wanneer deze kennis leidt tot vaker en langduriger behandelen van postoperatieve complicaties. Aangezien tijdig signaleren en behandelen doorgaans leidt tot minder intensief en langdurig behandelen is dit laatste onwaarschijnlijk.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Verbetering van kennis t.a.v. de complexiteit van pre-operatieve afwegingen bij downsyndroom maakt de kans groter op een gunstiger peri- en postoperatieve beloop. Alertheid op het optreden van eventuele postoperatieve complicaties maakt tijdige aanpassingen en zo nodig behandeling mogelijk en daarmee het risico op een ongunstiger beloop bij downsyndroom kleiner. Beide aspecten leiden tot een (mogelijke) toename van gezondheidsgelijkheid van kinderen met downsyndroom t.o.v. kinderen zonder downsyndroom.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Aangezien de bevindingen danwel gevonden trend in deze module niet leiden tot een nieuwe interventie of aanpassing van een bestaande interventie is dit aspect niet van toepassing. De bevindingen in deze module leiden eerder tot meer zorgvuldigheid bij het nemen van pre-, post- en mogelijk ook peri-operatieve beslissingen en daarbij zijn geen ethische bezwaren te verwachten.

Duurzaamheid

De bevindingen danwel gevonden trend in deze module leid(-en)(-t) niet tot wezenlijke veranderingen van het bestaande beleid en daardoor spelen duurzaamheidsaspecten geen rol. Meer zorgvuldigheid bij het nemen van pre-, post- en peri-operatieve beslissingen en tijdige aanpassingen danwel behandeling bij postoperatieve complicaties leidt doorgaans tot efficiënter gebruik van beschikbare middelen, maar kan in het laatste geval mogelijk leiden tot een toename in gebruik van geneesmiddelen, zoals laxantia. Aangezien tijdig signaleren en behandelen doorgaans leidt tot minder intensief en langdurig behandelen is dit laatste onwaarschijnlijk.

Haalbaarheid

De bevindingen danwel gevonden trend in deze module leid(-en)(-t) verhogen zorgvuldigheid en alertheid tijdens het pre-, post- en peri-operatieve traject. Binnen de werkgroep bestaat geen twijfel over de haalbaarheid hiervan.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De gevonden trend dat het risico op postoperatieve complicaties verhoogd is bij gastro-intestinale chirurgie bij kinderen met downsyndroom is acht de werkgroep van belang om mee te nemen ter bevordering van de zorgvuldigheid en alertheid in het pre-, post- en mogelijk ook peri-operatieve traject. De overall kwaliteit van bewijs is echter zeer laag, maar de gevonden effecten van de cruciale uitkomstmaten zijn klinisch relevant en laten een vergelijkbare trend zien.

Onderbouwing

Achtergrond

Congenital gastrointestinal malformations are more common in children with Down syndrome (DS) (prevalence 3-13%) than in children without Down syndrome (prevalence 15 per 10.000 live and still births) and are associated with serious morbidity and mortality (Bermudez 2019, Lagan 2020, Marilyn 2022). According to the European Prevalence charts and tables the overall prevalence of congenital gastrointestinal malformations is rather stable in the period 2005-2022. The most common disorders include esophageal atresia/tracheoesophageal fistula (0.3-0.8%), pyloric stenosis (0.3%), duodenal stenosis/web/atresia (1-5%),

Hirschsprung's Disease (HD) (1-3%), and anal stenosis/atresia (1-4%) (Ravel 2020). These conditions are surgically treated and are associated with several (post-surgical) complications, including feeding problems, obstipation, and enterocolitis. Because of the severe impact on the children's health, it is important to map the risk of post-surgical complications, in order to better understand the consequences of gastrointestinal disorders and surgery in children with Down syndrome and improve awareness for clinicians.

Conclusies / Summary of Findings

1. Children who have undergone a gastrointestinal surgery for HD

Table 9. Summary of Findings – Down Syndrome versus no Down Syndrome with outcomes enterocolitis, mortality, toxic megacolon, other abdominal complications, constipation, incontinence, soiling, and feeding difficulties

Population: Children with Hirschsprung's disease who have undergone a gastrointestinal surgery
Intervention: Down Syndrome
Comparator: No Down Syndrome

Outcome Timeframe	**Study results and measurements**	**Absolute effect estimates**		**Certainty of the evidence** (Quality of evidence)	**Summary**
		No Down Syndrome	Down Syndrome		

Enterocolitis (critical)	Relative risk: 1.42 (95% CI 1.01 to 1.99) Based on data from 1230 participants in 8 studies	**25** per 100	**34** per 100	**Very low** Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision[1]	The evidence is very uncertain about the risk of enterocolitis in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with Hirschsprung's disease who have undergone a gastrointestinal surgery (Hackam, 2003; Morabito, 2006; Travassos, 2011; Pini Prato, 2019; Kwendakwema, 2016; Le-Nguyen, 2019; Surana, 1994; Sakurai, 2020)
		Difference: **5 more per 100** (95% CI 9 fewer to 18 more)			

Mortality (critical)	Relative risk: 9.68 (95% CI 3.06 to 30.6) Based on data from 765 participants in 4 studies	**2** per 100	**11** per 100	**Very low** Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision[2]	The evidence is very uncertain about the risk of mortality in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with Hirschsprung's disease who have undergone a gastrointestinal surgery (Hackam, 2003; Morabito, 2006; Travassos, 2011; Pini Prato, 2019)
		Difference: **9 more per 100** (95% CI 3 fewer to 21 more)			
Toxic megacolon (critical)	-	-		**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the risk of toxic megacolon in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with Hirschsprung's disease who have undergone a gastrointestinal surgery

Other abdominal complications* (important)	Relative risk: 1.90 (95% CI 0.61 to 5.89) Based on data from 114 participants in 1 study	**21** Per 100	**40** per 100	**Very low** Due to very serious imprecision[3]	The evidence is very uncertain about the risk of other abdominal complications in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with Hirschsprung's disease who have undergone a gastrointestinal surgery (Balela, 2023)
		Difference: **25 more per 100** (95% CI 14.0 more to 36.0 more)			
Constipation (important)	Relative risk: 1.44 (95% CI 1.13 to 1.82) Based on data from 683 participants in 4 studies	**26** per 100	**44** per 100	**Very low** Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision[4]	The evidence is very uncertain about the risk of constipation in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with Hirschsprung's disease who have undergone a gastrointestinal surgery (Hackam, 2003; Travassos, 2011; Menezes, 2005; Pini Prato, 2019)
		Difference: **15 more per 100** (95% CI 4 more to 26 more)			

Incontinence (important)	Relative risk: 2.13 (95% CI 1.1 to 4.12) Based on data from 573 participants in 4 studies	**17** per 100	**31** per 100	**Very low** Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision[5]	The evidence is very uncertain about the risk of incontinence in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with Hirschsprung's disease who have undergone a gastrointestinal surgery (Hackam, 2003; Morabito, 2006; Travassos, 2011; Pini Prato, 2019)
		Difference: **12 more per 100** (95% CI 7 fewer to 31 more)			
Soiling (important)	Relative risk: 4.25 (95% CI 2.23 to 8.10) Based on data from 339 participants in 2 studies	**8** per 100	**32** per 100	**Very low** Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision[6]	The evidence is very uncertain about the risk of soiling in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with Hirschsprung's disease who have undergone a gastrointestinal surgery (Morabito, 2006; Menezes, 2005)
		Difference: **24 more per 100** (95% CI 9 more to 39 more)			

Feeding difficulties (important)	-	-	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the risk of feeding difficulties in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with Hirschsprung's disease who have undergone a gastrointestinal surgery

1. **Risk of Bias: very serious (-2 levels).** Inclusion criteria and exclusion criteria were not always clearly defined, demographic information was missing for some studies, loss to follow-up was not always clearly reported, the outcome was not always clearly and consistently defined, and confounders were not taken into account. **Imprecision: serious (-1 level).** Confidence interval crosses one border of clinical significance;
2. **Risk of Bias: very serious (-2 levels).** Inclusion criteria and exclusion criteria were not always clearly described, demographic information was not always reported, loss to follow-up was not always clearly reported, and confounders were not assessed. **Imprecision: serious (-1 level).** The confidence interval is very wide;
3. **Imprecision: very serious (-2 levels).** The confidence interval crosses overlaps both borders of clinical significance.
4. **Risk of Bias: very serious (-2 levels).** Inclusion criteria and exclusion criteria were not always clearly described, loss to follow-up was not always clearly reported, outcome measures were not always clearly defined, and no confounders were assessed. **Imprecision: serious (-1 level).** The confidence interval crosses one border of clinical significance;
5. **Risk of Bias: very serious (-2 levels).** Inclusion criteria and exclusion criteria were not always clearly described, loss to follow-up was not always clearly reported, outcome measures were not always clearly defined, and no confounders were assessed. **Imprecision: serious (-1 level).** Confidence interval crosses one border of clinical significance;
6. **Risk of Bias: very serious (-2 levels).** Inclusion criteria and exclusion criteria were not clearly described, loss to follow-up was not clearly reported, outcome measures were not always clearly defined, and no confounders were assessed. **Imprecision: serious (-1 level).** The confidence interval is very wide;

* Balela (2023) defined other abdominal complications as postoperative persistent obstructive symptoms: abdominal distension, bloating, borborygmi, vomiting, or severe constipation following pull-through

2. Children who have undergone a gastrointestinal surgery for congenital duodenal obstruction

Table 10. Summary of Findings – Down Syndrome versus no Down Syndrome with outcomes mortality, enterocolitis, toxic megacolon, other abdominal complications, feeding difficulties, constipation, incontinence, and soiling

Population: Children with congenital duodenal obstruction who have undergone a gastrointestinal surgery

Intervention: Down Syndrome
Comparator: No Down Syndrome

Outcome Timeframe	**Study results and measurements**	**Absolute effect estimates**		**Certainty of the evidence** (Quality of evidence)	**Summary**
		No Down Syndrome	Down Syndrome		
Mortality (critical)	Relative risk: 3.05 (95% CI 1.85 to 5.01) Based on data from 381 participants in 3 studies	**26** per 100	**8** per 100	**Very low** Due to very serious risk of bias[1]	The evidence is very uncertain about the risk of mortality in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with congenital duodenal obstruction who have undergone a gastrointestinal surgery (Niramis, 2010; Bethell, 2020; Singh, 2004)
		Difference: **16 more per 100** (95% CI 9 more to 24 more)			

Enterocolitis (critical)	-	-	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the risk of enterocolitis in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with congenital duodenal obstruction who have undergone a gastrointestinal surgery
Toxic megacolon (critical)	-	-	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the risk of toxic megacolon in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with congenital duodenal obstruction who have undergone a gastrointestinal surgery

Other abdominal complications (important)	Relative risk: 0.69 (95% CI 0.14 to 3.30) Based on data from 76 participants in 1 study	**7** per 100	**10** per 100	**Very low** Due to very serious risk of bias, due to very serious imprecision[2]	The evidence is very uncertain about the risk of other abdominal complications in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with congenital duodenal obstruction who have undergone a gastrointestinal surgery (Singh, 2004)
		Difference: **3 less per 100** (95% CI 16 less to 10 more)			
Feeding difficulties (important)	Relative risk: 0.71 (95% CI 0.03 to 16.81) Based on data from 64 participants in 1 study Follow up 1 year	**2** per 100	**0** per 100	**Very low** Due to very serious risk of bias[3]	The evidence is very uncertain about the risk of feeding difficulties in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with congenital duodenal obstruction who have undergone a gastrointestinal surgery (Bethell, 2020)
		Difference: **2 fewer per 100** (95% CI 11 fewer to 6 more)			

Constipation (important)	-	-	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the risk of constipation in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with congenital duodenal obstruction who have undergone a gastrointestinal surgery
Incontinence (important)	-	-	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the risk of incontinence in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with congenital duodenal obstruction who have undergone a gastrointestinal surgery

Soiling (important)	-	-	**No GRADE** (No evidence was found)	No evidence was found regarding the risk of soiling in children with Down Syndrome when compared to children without Down Syndrome in children with congenital duodenal obstruction who have undergone a gastrointestinal surgery

1. **Risk of Bias: very serious (-2 levels).** Inclusion criteria and exclusion criteria were not always clearly described, loss to follow-up was not always clearly reported, and confounders were not always assessed;
2. **Risk of Bias: very serious (-2 levels).** Complications were not clearly (pre-)defined, and no confounders were assessed. **Imprecision: very serious (-2 levels).** Confidence interval crosses both borders of clinical significance
3. **Risk of Bias: very serious (-2 levels).** Loss to follow-up was not clearly reported, and no confounders were assessed.

Samenvatting literatuur

Description of studies

A total of 13 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Hackam (2003) conducted an observational study in children with Hirschsprung's disease (HD) undergoing surgery between 1 January 1995 and 31 December 2000. Children with a diagnosis of HD were included in this study. Exclusion criteria were having undergone surgery for HD at another institution or before the study period and having total colonic disease.

Morabito (2006) conducted an observational study in children with HD undergoing surgery between January 1990 and December 2006. Patients with confirmed Down syndrome and total colonic aganglionosis were included in this study. No exclusion criteria were defined.

Travassos (2011) conducted an observational study in children with HD undergoing surgery between March 1987 and August 2008. No further inclusion criteria and exclusion criteria were defined.

Menezes (2005) conducted an observational study in children with HD undergoing surgery between 1975 and 2003. No further inclusion criteria and exclusion criteria were defined.

Pini Prato (2019) conducted an observational study in children with HD undergoing surgery between January 1994 and December 2017. Inclusion criteria were HD diagnosis confirmed by an expert pathologist based on histochemistry on rectal suction biopsy or on histochemistry and histology on resected specimen, and Down syndrome confirmed at postnatal karyotype. Exclusion criteria were lack of data regarding extent of aganglionosis, surgery and/or outcome measures, and patients who are not being regularly followed up in the dedicated outpatient clinic.

Niramis (2010) conducted an observational study in children undergoing surgery for congenital intrinsic duodenal obstruction (CIDO) between 1997 and 2006. Additionally, they divided the groups of children with and without DS in children with and without congenital heart disease (CHD). No further inclusion criteria and exclusion criteria were defined.

Bethell (2020) conducted an observational study in children undergoing surgery for congenital duodenal obstruction (CDO) between 1 March 2016 and 1 March 2017. Inclusion criteria were live born cases of congenital occlusion or narrowing of the duodenum associated with atresia, stenosis, duodenal web, or annular pancreas, presenting prior to a post-conceptual age of 44 completed weeks, having undergone operative repair, and having a diagnosis of Down Syndrome or no other detected chromosomal abnormality. Exclusion criteria were cases of duodenal occlusion or narrowing caused by congenital bands associated with malrotation, intestinal volvulus, duplication cyst, or malignancy without an intrinsic duodenal abnormality.

Balela (2023) conducted an observational study in children with HD undergoing surgery between January 2017 and January 2022. Inclusion criteria were a diagnosis of HD, age <18 years, and undergoing a pull-through surgery at. Exclusion criteria were deceased patients and incomplete medical records.

Kwendakwema (2016) conducted an observational study in children with HD undergoing surgery between 2000 and 2015. A diagnosis of HD was the only inclusion criterion. Exclusion criteria were chromosomal anomalies other than trisomy 21 and patients with missing data.

Le-Nguyen (2019) conducted an observational study in children with HD undergoing surgery between January 1990 and December 2017. Exclusion criteria were children with early deaths owing to severe and complex malformations (mostly cardiac), patients with incomplete information about enterocolitis, and patients with missing data.

Surena (1994) conducted an observational study in children with HD undergoing surgery between 1975 and 1992. No further inclusion and exclusion criteria were defined.

Sakurai (2020) conducted an observational study in children with HD undergoing surgery between 2004 and 2018. Exclusion criteria were having undergone surgery in other hospitals, children on parenteral nutrition without radical surgery due to severe extensive aganglionosis, and children who underwent radical surgery at over one year of age.

Singh (2004) conducted an observational study in children with congenital duodenal obstruction who were diagnosed between January 1991 and April 2002 and underwent surgery. Exclusion criteria were patients with extrinsic duodenal obstruction caused by peritoneal bands or annular pancreas.

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures	Comments	F k c r
Individual studies						
Hackam, 2003	Country USA N at baseline Down Syndrome group: 9 No Down Syndrome group: 57 Age at diagnosis (mean ± SEM) Intervention: 24.7 ± 19 days Control: 27 ± 30 days Sex Down Syndrome group: 88.9% male No Down Syndrome Group: 80.7% male Type of disease Hirschprung's disease Type of surgery • Staged pull-through with	Down Syndrome was the only prognostic factor, assessment was not described	Duration or endpoint of follow-up: 22 months (average) For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 0 (0%) Reasons for incomplete outcome data: N/A	• **Enterocolitis**: if medical record indicated treatment for abdominal distension, feeding intolerance, explosive stools, or diarrhea with the possible inclusion of fever, leukocytosis, and distended bowel loops on abdominal radiographs • **Constipation**: not defined • **Incontinence**: not defined • **Mortality**	• Funding: not reported • Conflicts of interest: not reported	A

	a levelling colonoscopy: 67% of patients with DS and 64% of patients with no DS • Primary pull-through procedure: 33% of DS patients and 36% of no DS patients Potential confounders or effect modifiers not included in analyses					
Morabito, 2006	Country UK N at baseline Down Syndrome group: 17 No Down Syndrome group: 156 Age (mean ± SD) Down Syndrome group: 38.1 ± 1.7 weeks No Down Syndrome group: 39.1 ± 2.7 weeks Sex	Down Syndrome was the only prognostic factor, assessment by chromosomal analysis	Duration or endpoint of follow-up: 1 to 10 years For how many participants were no complete outcome data available? N (%): Down Syndrome group: 2 (12%) for outcomes soiling and incontinence. No Down Syndrome group: 16 (10%) for outcomes soiling and incontinence	• **Enterocolitis**: A diagnosis of enterocolitis was based upon clinical evidence of sepsis, pyrexia above 38C, abdominal distension and foul smelling diarrhea • **Soiling**: according to the modified Wingspread scoring system • **Incontinence**: according to the modified Wingspread scoring system • **Mortality**	• Funding: not reported • Conflicts of interest: not reported	**A**

	Down Syndrome group: 94% male No Down Syndrome group: 80% male Type of disease Hirschprung's disease Type of surgery Down Syndrome group: 23.5% with primary pull-through without stoma, 76.5% had defunctioning stoma No Down syndrome group: 43% had primary pull-through without colostomy, 37% had pull-through and defunctioning stoma, and 20% had a colostomy at birth followed by a delayed pull-through Potential confounders or effect modifiers: not included in analyses		Reasons for incomplete outcome data: These children were not analyzed, because they were younger than 4. The decision was made to assess only children of 4 years and older for these outcomes.			
Travassos, 2011	Country The Netherlands N at baseline	Down Syndrome was the only prognostic	Duration or endpoint of follow-up 5.1 years mean (range: 0 to 13	• **Enterocolitis**: criteria were whether the patient was	• Funding: not reported • Conflicts	A

	Down Syndrome group: 20 No Down Syndrome group: 129 Age (median (range)) Down Syndrome group: 6 months (1-172) No Down Syndrome 6 months (0-129) Sex Down Syndrome group: 70% male No Down Syndrome Group: 83% male Type of disease Hirschsprung's disease Type of surgery Open (mostly prior to 1994) or laparoscopic Duhamel procedure Potential confounders or effect modifiers not included in analyses	factor, diagnosis was not described	years for Down Syndrome group and 0 to 18 years for no Down Syndrome group) For how many participants were no complete outcome data available? N (%) • Outcome constipation: - Down Syndrome group: 1 (5%) - No Down Syndrome group: 6 (5%) • Outcome incontinence: - Down Syndrome group: 3 (15%) - No Down Syndrome group: 20 (16%) Reasons for incomplete outcome data • Constipation: outcome was unknown, reason not stated (in no Down Syndrome	hospitalized for episodes of diarrhea, generalized illness, sometimes accompanied by fever, and abdominal distension • **Constipation**: Krickenberg's grade • **Incontinence**: Krickenberg's grade	of interest: none

			group), death (1 in Down Syndrome Group) • Incontinence: outcome was unknown, reason not stated, participants <4 years of age were not assessed for incontinence, death			
Menezes, 2005	Country Ireland N at baseline Down Syndrome group: 39 No Down Syndrome group: 220 Age (mean ± SD) Not provided Sex Not provided Type of disease Hirschsprung's disease Type of surgery Only reported for Down syndrome group - 33 patients	Down Syndrome was the only prognostic factor, diagnosis was not described	Duration or endpoint of follow-up 6 months to 28 years For how many participants were no complete outcome data available? N (%) • Down Syndrome group: 16 (41%) • No Down Syndrome group: 59 (27%) Reasons for incomplete outcome data	• **Soiling**: not defined, assessed by examination of patient's records and personal interviews/inquiries by telephone with patient's parents or guardians • **Constipation**: not defined, assessed by examination of patient's records and personal interviews/inquiries by telephone with patient's parents or guardians	• Funding: not reported • Conflicts of interest: not reported	A

	underwent definitive pull-through surgery (14 had primary pull-through surgery without colostomy and 19 had pull-through operation a few months after colostomy) Potential confounders or effect modifiers not included in analyses		• Surgical intervention was refused • Death • Use of stoma • Loss to follow-up • Too young to be assessed for bowel control • Having total colonic aganglionosis		

Pini Prato, 2019	Country Italy N at baseline Down Syndrome group: 23 No Down Syndrome group: 362 Age (mean ± SD) Not reported Sex Down Syndrome group: 65.2% male No Down Syndrome group: 76.8% male Type of disease Hirschsprung's disease Type of surgery Total pull-through (endorectal, Duhamel, other), minimally invasive surgery (MIS, mostly since 2003) Potential confounders or effect modifiers Not included in analyses	Down Syndrome was assessed chromosomally	Duration or endpoint of follow-up median 4 years (8 months to 16 years) For how many participants were no complete outcome data available? N (%) • Constipation: 3 (13%) in DS group, and 121 (33%) in no DS group • Enterocolitis: 4 (17%) in DS group and 57 (16%) in no DS group • Incontinence: 8 (35%) in DS group and 146 (40%) in no DS group Reasons for incomplete outcome data • Lack of reliable data • Patients <4 years of age for assessment of incontinence	• **Enterocolitis**: defined according to Elhalaby criteria and was graded into mild, moderate and severe • **Constipation**: according to modified Rome criteria for functional constipation, in the absence of residual aganglionosis or hypoganglionosis or other anatomic, metabolic or iatrogenic issues • **Incontinence**: assessed according to Wingspread classification in patients older than 4 years with at least 6 months of follow-up • **Mortality**	• Funding: Italian Ministry of Health (MOH) Young Researchers Award, code WFR GR-2011-02347381 • Conflicts of interest: not reported	**A**

Niramis, 2010	Country Thailand N at baseline Down Syndrome group: 86 No Down Syndrome group: 141 Age (mean ± SD) Down Syndrome group: 12.9 ± 15.7 days No Down Syndrome: 9.5 ± 40.4 days Sex Down Syndrome group: 53% male No Down Syndrome group: 44% male Type of disease Congenital intrinsic duodenal obstruction (CIDO), including duodenal atresia, duodenal stenosis, and duodenal web or diaphragm Type of surgery duodenoduedenostomy, duodenoplasty, web excision and duodenoplasty, duodenojejunostomy Potential confounders or effect modifiers not included in multivariate analysis, but	• Down Syndrome • Congenital heart diseases (CHD), including (among others) patent ductus arteriosus, atrial septal defects, and ventricular septal defects	Duration or endpoint of follow-up Down Syndrome group: 4.6 ± 2.2 years No Down Syndrome group: 4.8 ± 5.2 years For how many participants were no complete outcome data available? N (%) Down Syndrome group: 5 (14%) No Down Syndrome group: 4 (3%) Reasons for incomplete outcome data Early mortality (within 30 days post-surgery)	• **Mortality**	• Fu re • C in re

	data for CHD subgroups are provided				
Bethell, 2020	Country UK N at baseline Down Syndrome group: 33 No Down Syndrome group: 64 Age (median (range)) Down Syndrome group: 2 (0-14) days No Down Syndrome group: 3 (0-75) days Sex Down Syndrome Group: 55% male No Down Syndrome Group: 55% male Type of disease Congenital duodenal obstruction (CDO) Type of surgery duodenoduodenostomy, duodenojejunostomy, membrane incision, membrane resection, duodenoplasty Potential confounders or effect modifiers: not included in statistical analyses	Down Syndrome, diagnosis not described	Duration or endpoint of follow-up 1 year post-surgery For how many participants were no complete outcome data available?[1] N (%) Down Syndrome group: 5 (15%) No Down Syndrome group: 15 (23%) Reasons for incomplete outcome data Event status unknown at 1-year follow-up, infant died before 1-year post-	• **Mortality** • **Feeding difficulties**: having achieved full enteral feed	• Fu pr fu a In Health I (NIHR) I award t Knight (RP-011- Bethell the Nat of Heal Academ Fellow p • C in

			surgical repair, missing data or missing 1-year follow-up		

Balela, 2023	Country Indonesia N at baseline Down Syndrome group: No Down Syndrome group: Age[2] (n (%)) <1 year: 68 (60%) ≥1 year: 46 (40%) Sex[2] 69% male Type of disease Hirschsprung's disease Type of surgery Transanal endorectal pull-through (TEPT), Swenson-like pull-through, and Duhamel pull-through Potential confounders or effect modifiers • Type of surgery • Sex • Age • Aganglionosis type • Global developmental delay	• Down Syndrome • Type of surgery: transanal endorectal pull-through (TEPT), Swenson-like pull-through, and Duhamel pull-through • Sex • Age • Aganglionosis type (short, long, total colon aganglionosis) • Global developmental delay: not defined, presented as yes or no	Duration or endpoint of follow-up At least 6 months For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 0 (0%) Reasons for incomplete outcome data N/A	**Other abdominal complications**: abdominal distension, bloating, borborygmi, vomiting, or severe constipation following pull-through	• Fu sp w • C in

Kwendakwema, 2016	Country USA N at baseline Down Syndrome group: 26 No Down Syndrome group: 181 Age (median) Down Syndrome group: 8.4 months No Down Syndrome: 7.2 months Sex Down Syndrome group: 81% male No Down Syndrome group: 75% male Type of disease Hirschsprung's disease Type of surgery Primary pull-through and two-stage pull-through surgery Potential confounders or effect modifiers Not assessed	Down Syndrome, diagnosis not described	Duration or endpoint of follow-up 2 years For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 0 (0%) Reasons for incomplete outcome data N/A	**Enterocolitis**: clinically diagnosed attacks within the first two years of the primary surgery	• Fu in w by U U D Bi C fu fr N fo R th C ac Tr Sc N In H gr 5(02 8(ar U • C in re

Le-Nguyen, 2019	Country Canada N at baseline Down Syndrome group: 9 No Down Syndrome group: 161 Age at surgery (median (IQR))[2] 7 (3, 19) weeks Sex[2] 75% male Type of disease Hirschsprung's disease Type of surgery Pull-through (Soave, Duhamel, Swenson, sphincterectomy) Potential confounders or effect modifiers Sveral were included, but association between Down Syndrome and enterocolitis was not assessed multivariately, as there was no statistically significant univariate association	• Down Syndrome, diagnosis not described • Sex • Gestational age • Age at diagnosis • Age at first surgery • Weight at birth • Weight at first surgery • Type of Hirschsprung's disease (long, short) • Associated malformations • Type of surgery • Preoperative antibiotics • Preoperative enterocolitis • Postoperative intestinal obstruction	Duration or endpoint of follow-up Not reported For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 21 (11%) Reasons for incomplete outcome data Death, missing data	**Enterocolitis**: defined as a clinical diagnosis made by the surgeons as documented in the charts. Children who presented fever in addition to obstructive symptoms were diagnosed with enterocolitis rather than bowel obstruction.	• Fu fu re • C in

Surana, 1994	Country Ireland N at baseline Down Syndrome group: 17 No Down Syndrome group: 118 Age (mean ± SD) not reported Sex[2] 79% male Type of disease Hirschsprung's disease Type of surgery pull-through (Swenson, Boley-Soave, Duhamel, Lester Martin), undefined surgery Potential confounders or effect modifiers Several were included, see prognostic factors, but were not included in analyses	• Down Syndrome: assessment not described • Type of pull-through surgery • Level of aganglionosis	Duration or endpoint of follow-up Not defined For how many participants were no complete outcome data available? N (%) Not reported Reasons for incomplete outcome data N/A	**Enterocolitis**: diagnosed on the clinical findings of abdominal distension, diarrhea and/or bloody stools, vomiting, and fever	• Fu re • C in re

Sakurai, 2020	Country Japan N at baseline Down Syndrome group: 5 No Down Syndrome group: 30 Age at surgery (median (range))[2] Children without enterocolitis: 1.47 (0.6 to 6.1) months Children with enterocolitis: 2.73 (0.73 to 10.77) months Sex Children without enterocolitis: 73% male Children with enterocolitis: 76% male Type of disease Hirschsprung's disease Type of surgery Rectoplasty with a posterior triangular colonic flap (RPTCF) or transanal endorectal pull-through with rectoanal myotony rectoplasty (TEPTRAM) Potential confounders or effect modifiers not included in multivariate statistical analyses	• Down Syndrome: assessment not described • Demographic variables • Malformations • Type of HD • Preoperative enterocolitis • Type of surgery and duration • Postoperative stenosis • Postoperative enema duration • Postoperative dilatations duration	Duration or endpoint of follow-up (median (range)) Not reported For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 0 (0%) Reasons for incomplete outcome data N/A	**Enterocolitis**: a score of at least four for Frykman et al. and a need for hospitalization	• Fu re • C in

Singh, 2004	Country UK N at baseline Down Syndrome group: 28 No Down Syndrome group: 48 Age at surgery (mean (range))[2] 2 days (1 day-3 years) Sex[2] 58% male Type of disease Congenital duodenal obstruction Type of surgery Duodeno-duodenostumy, duodeno-jejunostomy, duodenoplasty, gastroduodenostomy, duodeo—ileostomy Potential confounders or effect modifiers Not included in analyses	• Down Syndrome: assessment not described	Duration or endpoint of follow-up (median (range)) No specific follow-up duration reported, but at least 3 years For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 0 (0%) (if only including patients who were operated and survived surgery) Reasons for incomplete outcome data N/A	• **Mortality** • **Other abdominal complications:** Not predefined, but the following were found: (adhesive)intestinal obstruction, anastomotic leak, subacute obstruction, intra-abdominal abscess, ileal atresia,	• Fu re • C in re

*For further details, see risk of bias table in the appendix

1N estimated based on percentages provided

2Only provided for total study population or other subgroups as specified

Results

1. Enterocolitis

Eight studies reported the outcome enterocolitis, all in children with HD. The results are presented in Table 3. A pooled RR of 1.42 (95% CI 1.01 to 1.99) was calculated, meaning that Down syndrome is associated with a higher risk of postoperative enterocolitis, when compared to no Down syndrome. This is considered a clinically relevant difference between the two groups. The results are also shown in Figure 1.

Table 3. Postoperative enterocolitis in children with HD: DS versus no DS

Author, year	Proportion of children with postoperative enterocolitis		Relative risk (95% CI)
	Children with DS	Children without DS	
Hackam, 2003	2/9 (22%)	15/57 (26%)	0.84 (0.23 to 3.09)
Morabito, 2006	5/17 (29%)	14/156 (9%)	3.28 (1.35 to 7.98)
Travassos, 2011	8/20 (40%)	40/129 (31%)	1.29 (0.71 to 2.34)
Pini Prato, 2019	8/19 (42%)	79/305 (26%)	1.63 (0.93 to 2.85)
Kwendakwema, 2016	5/21 (24%)	55/159 (35%)	0.69 (0.31 to 1.52)
Le-Nguyen, 2019	0/8 (0%)	33/160 (21%)	0.27 (0.02 to 4.01)
Surana, 1994	8/17 (47%)	33/118 (28%)	1.68 (0.94 to 3.01)
Sakurai, 2020	3/5 (60%)	11/30 (37%)	1.64 (0.69 to 3.85)
All studies pooled	**39/116 (34%)**	**280/1114 (25%)**	**1.42 (1.01 to 1.99)[1]**

1The difference between the groups is clinically relevant

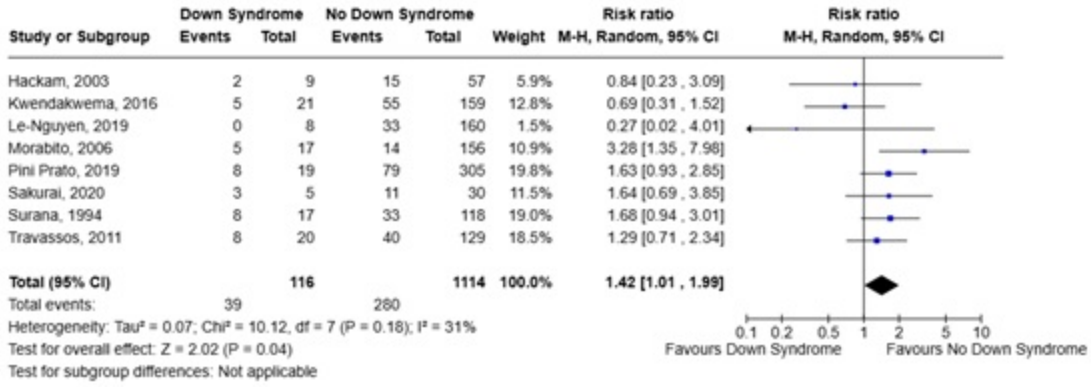


Figure 1. Forest plot of postoperative enterocolitis in children with HD: DS versus no DS

2. Mortality

Seven studies reported the outcome mortality, four in children with HD, and three in children with congenital duodenal obstruction. Cause of death was not always reported, but was often not directly related to surgery.

2.1. Children who have undergone a gastrointestinal surgery for HD

The results are presented in Table 4. A pooled RR of 9.68 (95% CI 3.06 to 30.60) was calculated, meaning that DS is associated with a higher risk of mortality, when compared to no DS. This is a clinically relevant difference between the two groups. The results are also shown in Figure 2.

Table 4. Mortality in children with HD: DS versus no DS

Author, year	Proportion of children that died during follow-up		Relative risk (95% CI)
	Children with DS	Children without DS	
Hackam, 2003	3/9 (33%)	1/57 (2%)	19.00 (2.21 to 163.31)
Morabito, 2006	2/9 (22%)	2/156 (1%)	17.33 (2.75 to 109.27)
Travassos, 2011	1/20 (5%)	0/129 (0%)	18.57 (0.78 to 440.92)
Pini Prato, 2019	1/23 (4%)	8/362 (2%)	1.97 (0.26 to 15.07)
All studies pooled	**7/61 (11%)**	**11/704 (2%)**	**9.68 (3.06 to 30.60)[1]**

1The difference between the groups is clinically relevant

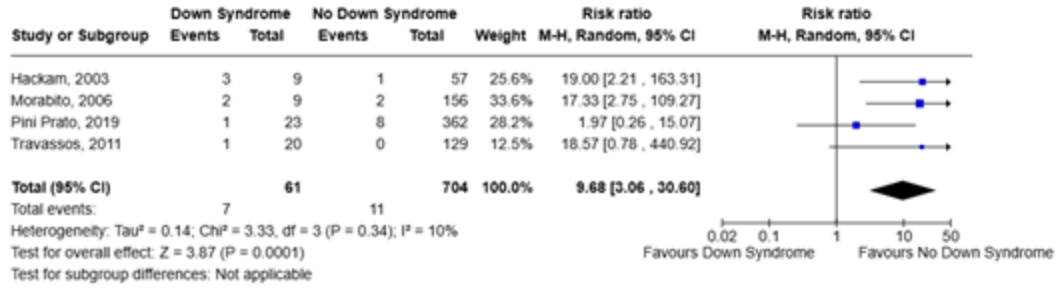


Figure 2. Forest plot of mortality in children with HD: DS versus no DS

2.2 Children who have undergone a gastrointestinal surgery for congenital duodenal obstruction

Niramis (2010), Bethell (2020), and Singh (2004) examined mortality in children with congenital duodenal obstruction. The results are presented in Table 5. A pooled RR of 3.05 (95% CI 1.85 to 5.01) was calculated, meaning that DS is associated with a higher risk of mortality, when compared to no DS. This is a clinically relevant difference between the two groups. The results are also shown in Figure 3.

Table 5. Mortality in children with congenital duodenal obstruction: DS versus no DS

Author, year	Proportion of children that died during follow-up		Relative risk (95% CI)
	Children with DS	Children without DS	
Niramis, 2010	28/86 (31%)	16/141 (11%)	2.87 (1.65 to 4.99)
Bethell, 2020	4/28 (15%)	2/50 (4%)	3.57 (0.70 to 18.29)
Singh, 2004	5/28 (18%)	2/48 (4%)	4.29 (0.89 to 20.65)
Both studies pooled	**37/142 (26%)**	**20/239 (8%)**	**3.05 (1.85 to 5.01)[1]**

1The difference between the groups is clinically relevant

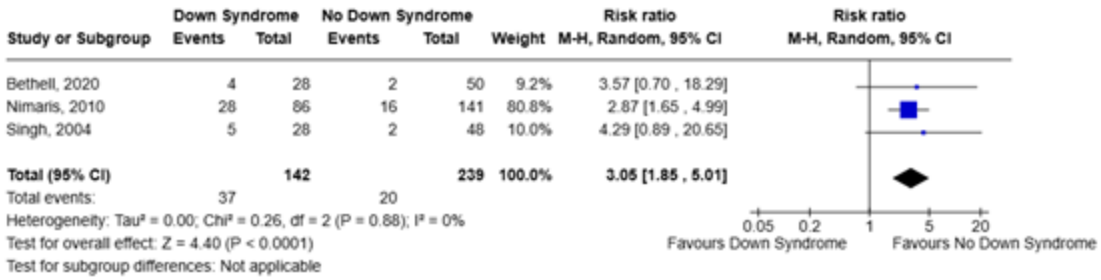


Figure 3. Forest plot of mortality in children with congenital duodenal obstruction: DS versus no DS

Subgroup of children *with congenital heart disease (CHD)*

Niramis (2010) additionally examined mortality in a subgroup of children with CHD. 18 of 49 children (37%) of children with DS died during follow-up, compared to 11 of 25 children (44%) without DS, RR = 0.83 (95% CI 0.47 to 1.49). This is not a clinically relevant difference between the groups.

Subgroup of children without congenital heart disease (CHD)

Niramis (2010) also evaluated mortality in a subgroup of children without CHD. 10 of 37 children (27%) with DS died during follow-up, compared to 5 of 116 children (4%) without DS, RR = 6.27 (95% CI 2.29 to 17.18). This is a clinically relevant difference between the groups.

3. Toxic megacolon

No evidence was found for the outcome toxic megacolon.

4. Other abdominal complications

Two studies reported the outcome other abdominal complications. Balela (2023) assessed persistent obstructive symptoms in children with HD, and Singh (2004) evaluated complications in children with congenital duodenal obstruction.

4.1 Children who have undergone a gastrointestinal surgery for HD

Balela (2023) reported that 2 of 5 children (40%) in the DS group experienced persistent obstructive symptoms, compared to 23 of 109 children (21%) in the no DS group, RR = 1.90 (95% CI 0.61 to 5.89) and OR = 2.49 (95% CI 0.39 to 15.81). After adjusting for type of surgery, sex, age at surgery, aganglionosis type, and global developmental delay, OR = 2.63 (95% CI 0.38 to 18.08). This is a clinically relevant difference.

4.2 Children who have undergone a gastrointestinal surgery for congenital duodenal obstruction

Singh (2004) reported that 2 of 28 children (7%) in the DS group experienced complications, compared to 5 of 48 children (10%) in the no DS group, RR = 0.69 (95% CI 0.14 to 3.30). This is considered a clinically relevant difference between the groups.

5. Constipation

Five studies reported the outcome constipation, all in children with HD. The results are presented in Table 6. A pooled RR of 1.44 (95% CI 1.13 to 1.82) was calculated, meaning that DS is associated with a higher risk of constipation, when compared to no DS. This is a clinically relevant difference between the two groups. The results are also shown in Figure 4.

Table 6. Constipation in children with HD: DS versus no DS

Author, year	Proportion of children with constipation		Relative risk (95% CI)
	Children with DS	Children without DS	
Hackam, 2003	3/9 (33%)	11/57 (19%)	1.73 (0.60 to 5.01)
Travassos, 2011	15/19 (79%)	72/123 (59%)	1.35 (1.02 to 1.78)
Menezes, 2005	7/23 (30%)	36/161 (22%)	1.36 (0.69 to 2.69)
Pini Prato, 2019	6/20 (30%)	33/241 (14%)	2.19 (1.04 to 4.60)
All studies pooled	**31/71 (44%)**	**152/582 (26%)**	**1.44 (1.13 to 1.82)[1]**

1The difference between the groups is clinically relevant

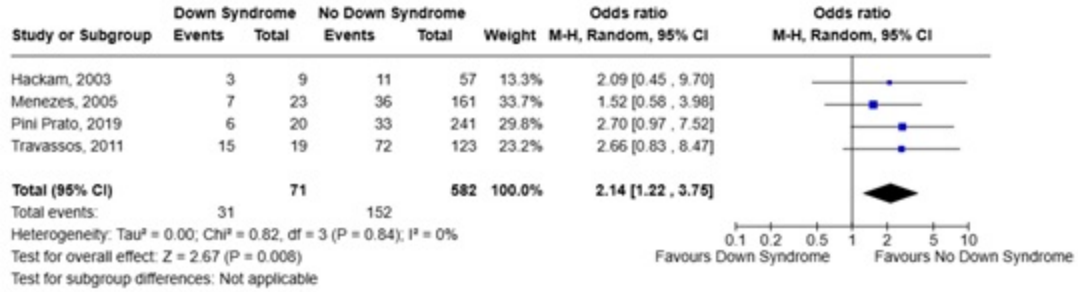


Figure 4. Forest plot of constipation in children with HD: DS versus no DS

6. Incontinence and soiling

Incontinence

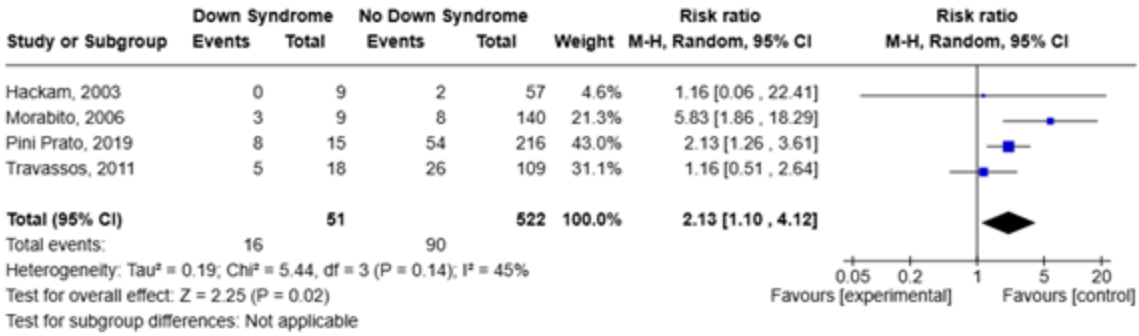
Four studies reported the outcome incontinence, all in children with HD. The results are presented in Table 7. A pooled RR of 2.13 (95% CI 1.10 to 4.12) was calculated, meaning that DS is associated with a higher risk of incontinence, when compared to no DS. This is a clinically relevant difference between the two groups. The results are also shown in Figure 5.

Table 7. Incontinence in children with HD: DS versus no DS

Author, year	Proportion of children with incontinence		Relative risk (95% CI)
	Children with DS	Children without DS	
Hackam, 2003	0/9 (0%)	2/57 (4%)	1.16 (0.06 to 22.41)
Morabito, 2006	3/9 (33%)	8/140 (6%)	5.83 (1.86 to 18.29)
Travassos, 2011	5/18 (28%)	26/109 (24%)	1.16 (0.51 to 2.64)
Pini Prato, 2019	8/15 (53%)	54/216 (14%)	2.13 (1.26 to 3.61)
All studies pooled	**16/51 (31%)**	**90/522 (17%)**	**2.13 (1.10 to 4.12)[1]**

1The difference between the groups is clinically relevant

Figure 5. Forest plot of incontinence in children with HD: DS versus no DS



Soiling

Two studies reported the outcome soiling, both in children with HD. The results are presented in Table 8. A pooled RR of 4.25 (95% CI 2.23 to 8.10) was calculated, meaning that DS is associated with a higher risk of incontinence, when compared to no DS. This is a clinically relevant difference between the two groups. The results are also shown in Figure 6.

Table 8. Soiling in children with HD: DS versus no DS

Author, year	Proportion of children for whom soiling occurred		Relative risk (95% CI)
	Children with DS	Children without DS	
Morabito, 2006	4/15 (27%)	13/140 (9%)	2.87 (1.07 to 7.70)
Menezes, 2005	8/23 (35%)	10/161 (6%)	5.60 (2.46 to 12.72)
Both studies pooled	12/38 (32%)	23/301 (8%)	4.25 (2.23 to 8.10)[1]

1The difference between the groups is clinically relevant

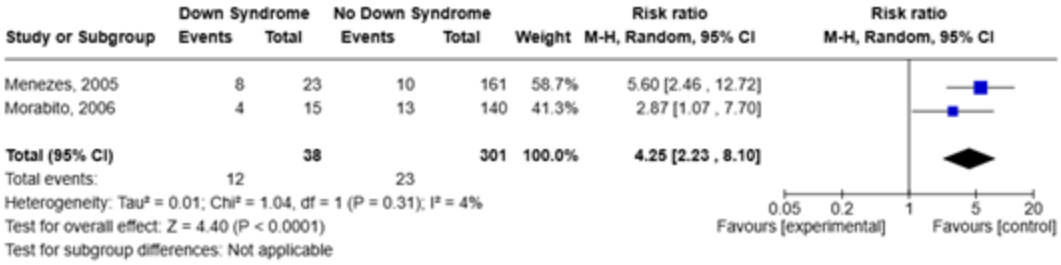


Figure 6. Forest plot of soiling in children with HD: DS versus no DS

7. Feeding difficulties

Having achieved full enteral feeds

One study in children with congenital duodenal obstruction reported the outcome feeding difficulties. Bethell (2020) reported that 0 of 20 children (0%) in the DS group had not achieved full enteral feeds 1 year post-surgery, compared to 1 of 44 children (2%) in the no DS group, RR = 0.71 (95% CI 0.03 to 16.81). This is a clinically relevant difference between the groups.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):

What is the risk of complications in children with DS undergoing a gastrointestinal surgery?

Table 1. PICO

Patients	Children who have undergone a gastrointestinal surgery
Intervention	Down syndrome
Control	No Down syndrome
Outcomes	Enterocolitis, mortality, toxic megacolon, constipation, incontinence and soiling, feeding difficulties, other abdominal complications (all outcomes occurring postoperative, during a follow-up period >30 days)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs), comparative observational studies

Relevant outcome measures

The guideline panel considered enterocolitis, mortality and toxic megacolon as **critical** outcome measures for decision making; and constipation, incontinence and soiling, feeding difficulties, and other abdominal complications as **important** outcome measures for decision making.

The guideline panel defined a difference of 25% ($0.8 \geq RR \geq 1.25$) as minimal clinically (patient) relevant difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 8 May 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 453 hits. Studies were selected based on the following criteria: fitting PICO, published in 1990 or later, systematic reviews and or meta-analyses, RCTs, comparative observational studies. 23 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 13 studies were excluded (see the table of excluded studies), and 10 studies were included. Three studies included in the review of Zhang (2023) were additionally included (Le-Nguyen, 2019; Sakurai, 2020; Surena, 1994).

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Balela N, Fauzi AR, Nugroho N, Dwihantoro A, Gunadi. Prognostic factors for persistent obstructive symptoms in patients with Hirschsprung disease following pull-through. PLoS One. 2023 Sep 8;18(9):e0290430. doi: 10.1371/journal.pone.0290430. PMID: 37682877; PMCID: PMC10490837.

Bermudez BEBV, de Oliveira CM, de Lima Cat MN, Magdalena NIR, Celli A. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. Am J Med Genet A. 2019 Aug;179(8):1426-1431. doi: 10.1002/ajmg.a.61258. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31183986

Bethell GS, Long AM, Knight M, Hall NJ; BAPS-CASS. The impact of trisomy 21 on epidemiology, management, and outcomes of congenital duodenal obstruction: a population-based study. Pediatr Surg Int. 2020 Apr;36(4):477-483. doi: 10.1007/s00383-020-04628-w. Epub 2020 Feb 29. PMID: 32114651; PMCID: PMC7069923.
Hackam DJ, Reblock K, Barksdale EM, Redlinger R, Lynch J, Gaines BA. The influence of Down's syndrome on the management and outcome of children with Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 2003 Jun;38(6):946-9. doi: 10.1016/s0022-3468(03)00129-5. PMID: 12778399.
Kwendakwema N, Al-Dulaimi R, Presson AP, Zobell S, Stevens AM, Bucher BT, Barnhart DC, Rollins MD. Enterocolitis and bowel function in children with Hirschsprung disease and trisomy 21. J Pediatr Surg. 2016 Dec;51(12):2001-2004. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.026. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27670962.
Lagan N, Huggard D, Mc Grane F, Leahy TR, Franklin O, Roche E, Webb D, O' Marcaigh A, Cox D, El-Khuffash A, Greally P, Balfe J, Molloy EJ. Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome. Acta Paediatr. 2020 Jun;109(6):1096-1111. doi: 10.1111/apa.15153. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31899550.
Le-Nguyen A, Righini-Grunder F, Piché N, Faure C, Aspirot A. Factors influencing the incidence of Hirschsprung associated enterocolitis (HAEC). J Pediatr Surg. 2019 May;54(5):959-963. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.026. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30808539.
Marilyn J. Bull, Tracy Trotter, Stephanie L. Santoro, Celanie Christensen, Randall W. Grout, THE COUNCIL ON GENETICS; Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. Pediatrics. 2022. 149 (5): e2022057010. 10.1542/peds.2022-057010
Menezes M, Puri P. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. J Pediatr Surg. 2005 May;40(5):810-2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.01.048. PMID: 15937820.
Morabito A, Lall A, Gull S, Mohee A, Bianchi A. The impact of Down's syndrome on the immediate and long-term outcomes of children with Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int. 2006 Feb;22(2):179-81. doi: 10.1007/s00383-005-1617-0. Epub 2005 Dec 14. PMID: 16362310.
Niramis R, Anuntkosol M, Tongsin A, Mahatharadol V. Influence of Down's syndrome on management and outcome of patients with congenital intrinsic duodenal obstruction. J Pediatr Surg. 2010 Jul;45(7):1467-72. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.049. PMID: 20638526.
Pini Prato A, Arnoldi R, Sgrò A, Felici E, Racca F, Nozza P, Mariani N, Mosconi M, Mazzola C, Mattioli G. Hirschsprung disease and Down syndrome: From the reappraisal of risk factors to the impact of surgery. J Pediatr Surg. 2019. 54(9):1838-1842. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.053. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30814038.
Ravel A, Mircher C, Rebillat AS, Cieuta-Walti C, Megarbane A. Feeding problems and gastrointestinal diseases in Down syndrome. Arch Pediatr. 2020 Jan;27(1):53-60. doi: 10.1016/j.arcped.2019.11.008. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31784293
Roche E, Hoey H, Murphy J. Medical Management of Children & Adolescents with Down Syndrome in Ireland. Url: https://downsyndrome.ie/wp-content/uploads/2018/03/Medical-Management-Guidelines-for-Children-and-Adolescents-with-Down-Syndrome-with-updates-2009-and-2015.pdf. 2015. Last accessed November 8, 2024.
Sakurai T, Tanaka H, Endo N. Predictive factors for the development of postoperative Hirschsprung-associated enterocolitis in children operated during infancy. Pediatr Surg Int. 2021 Feb;37(2):275-280. doi: 10.1007/s00383-020-04784-z. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33245447.
Singh MV, Richards C, Bowen JC. Does Down syndrome affect the outcome of congenital duodenal obstruction? Pediatr Surg Int. 2004 Aug;20(8):586-9. doi: 10.1007/s00383-004-1236-1. Epub 2004 Aug 12. PMID: 15309469.
Surana R, Quinn F, Puri P. Evaluation of risk factors in the development of enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. Pediatric surgery international. 1994. 1994;9(4):234–6.
Travassos D, van Herwaarden-Lindeboom M, van der Zee DC. Hirschsprung's disease in children with Down syndrome: a comparative study. Eur J Pediatr Surg. 2011 Aug;21(4):220-3. doi: 10.1055/s-0031-1271735. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21351043.

Welke screening en diagnostiek gewenst is voor coeliakie bij kinderen met Downsyndroom

Uitgangsvraag

Welke screening en diagnostiek is gewenst voor coeliakie bij kinderen met Downsyndroom?

Aanbeveling

Alle kinderen met DS worden gescreend op coeliakie. De behandelende kinderarts is verantwoordelijk voor de uitvoering.

- Screening kan door bepaling van HLA-DQ2 en -DQ8.
- Indien HLA-DQ2 of -DQ8 negatief is, stopt de screening.
- Indien HLA-DQ2 en/of -DQ8 positief is of niet verricht is, wordt vanaf het tweede levensjaar - na minimaal 6 maanden gluten intake - totaal IgA en IgA tTGA bepaald. Daarna zal elke twee jaar IgA tTGA herhaald worden.

In geval van IgA-deficientie (<0,07 g/L) wordt aangeraden IgG tTGA en IgG EMA aanvullend te bepalen om coeliakie op te sporen.

Bij klinische verdenking of optreden van andere auto-immuunziekten is opnieuw diagnostiek geïndiceerd.

Overwegingen

De mogelijkheid om te screenen op coeliakie middels HLA-DQ2 en –DQ8 biedt voor ongeveer 60% kinderen met DS (die negatief zijn) het voordeel dat zij niet meer regelmatig gescreend hoeven te worden middels serologie. Echter de overige kinderen (die positief zijn, ongeveer 40%) moeten alsnog gescreend worden met deze bloedtesten. De keuze voor screening zal afhangen van de mogelijkheden in het ziekenhuis, de mening van de ouders, en zal ook gericht zijn op de patiëntvriendelijkheid en de kosteneffectiviteit.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

- De prevalentie van coeliakie bij kinderen met DS is 5-8%. Dit is ruim tien keer hoger dan in de totale bevolking.
- 20% van de kinderen met DS en coeliakie heeft geen symptomen ervan (silent coeliac disease).
- De bepaling van HLA-DQ2 en -DQ8 heeft een nagenoeg 100% negatief voorspellende waarde voor coeliakie. Echter de positief voorspellende waarde is te laag.
- Voor het screenen is serologie in de vorm van IgA tTGA (bij normaal totaal IgA) het meest geschikt, gezien de hoge sensitiviteit en specificiteit van beide bepalingen.

Samenvatting literatuur

De prevalentie van coeliakie (bevestigd middels serologie en een dunne darmbiopt) is 2,6-6,2 % bij mensen met DS.[118-120] Studies bij kinderen met DS komen op een prevalentie van 5-8%.[121-123] De prevalentie van

coeliakie bij kinderen met DS is ruim tien keer zo hoog dan in de totale bevolking.[124] 20% van de kinderen met DS en coeliakie hebben geen symptomen (silent coeliac disease).[120]
HLA-DQ2 en -DQ8 zijn de meest belangrijke genetische factoren die tot nu toe geïdentificeerd zijn. Praktisch alle patiënten met coeliakie zijn drager van HLA-DQ2 of -DQ8, waardoor de afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 een negatieve voorspellende waarde van bijna 100% heeft.[125] De aanwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 is echter klinisch minder relevant, omdat 30-40% van de totale bevolking positief is en 0,5-1% daarvan coeliakie heeft.

Screening
Voor het screenen is serologie in de vorm van IgA en IgA tTGA het meest geschikt, gezien de hoge sensitiviteit en specificiteit.[126] Eenmalig negatief serologisch screenen sluit het ontstaan van coeliakie op latere leeftijd niet uit. Minimaal eenmalige herhaling lijkt daarom geïndiceerd. De screening met IgA tTGA wordt gestart nadat een kind minimaal 6 maanden gluten intake heeft.[127] De bepaling van HLA-DQ 2 en -DQ8 heeft een nagenoeg 100% negatief voorspellende waarde en kan hiermee de te screenen groep beperken tot alleen de HLA-DQ2- en/of -DQ8-positieve kinderen.[122]
In geval van IgA-deficiëntie (<0,07 g/L) is het zinvol IgG tTGA en IgG EMA aanvullend te bepalen om coeliakie op te sporen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-04-2025
Beoordeeld op geldigheid : 12-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Hematologie

Uitgangsvraag

Is het zinvol om te screenen bij kinderen met downsyndroom op transiënte abnormale myelopoiesis (TAM) en leukemie en is een bloedbeeld volledig genoeg?

Aanbeveling

Aanbeveling-1
Er is geen consensus over het bepalen van het bloedbeeld. Overweeg een bloedbeeld met differentiatie, in het eigen ziekenhuis, op dag 0 tot 28 (bij voorkeur dag 3 tot 8) na de geboorte om te screenen op TAM bij kinderen met downsyndroom. Een alternatief is bij symptomen het bloedbeeld te controleren.

Aanbeveling-2
Elke neonaat met een percentage blasten >10%, leucocytose > 26 *10 9/L en/of klinisch beeld suggestief voor TAM moet worden overlegd met het Prinses Maxima centrum voor kinderoncologie voor diagnostiek en beoordeling of er een behandelingsindicatie bestaat.

Een GATA1 mutatie bevestigt de diagnose TAM.

Bij afwezigheid van de GATA1 mutatie is er geen sprake van TAM en geen verhoogd risico op het later krijgen van ML-DS

Als er blasten < 10 % gevonden worden kan afgewacht worden indien het kind klinisch geen tekenen van TAM heeft. Geadviseerd wordt om het bloedbeeld te vervolgen.

Aanbeveling-3
Bespreek met ouders op een rustig moment het verhoogde risico op leukemie bij downsyndroom. Er is een mogelijkheid om te screenen op een verhoogde kans op myeloïde leukemie door middel van GATA1 mutatie bepaling, maar vooralsnog is er geen evidentie dat dit onderkenning van het ontstaan van myeloïde leukemie en de behandeling ervan verbetert; nadeel van screening is de zorg die een positieve uitslag kan opleveren voor relatief veel ouders ten opzichte van de werkelijke incidentie van myeloïde leukemie.

Een ALL heeft geen relatie met de GATA1 mutatie.

Aanbeveling-4
Heb aandacht voor symptomen van leukemie (AML-ALL) gezien het verhoogde risico op het ontwikkelen van zowel AML (< 5 jaar) als ALL op de kinderleeftijd bij downsyndroom.

Overwegingen

Voor- en nadelen van interventie en kwaliteit van het bewijs
Hoewel de studies die werden geïdentificeerd door de systematische zoekopdracht rapporteerden over relevante uitkomstmaten, voldeed geen van de onderzoeken aan de inclusiecriteria voor analyse met GRADE.

Hierdoor was de kwaliteit van het bewijs niet beoordeeld. De aanbevelingen berusten op overige overwegingen, indirect bewijs en expert opinie van de werkgroep.

Downsyndroom is geassocieerd met verschillende hematologische afwijkingen. Op de neonatale leeftijd komt vooral linksverschuiving voor (80% heeft neutrofielen boven de normaalwaarde), trombocytopenie (66% heeft <1 50x10^9/l trombocyten, en 6% < 50x10^9/l), en polycytemie (tot 33%). De trombocytopenie verdwijnt meestal spontaan in enkele weken, en dan ontstaat meestal een matige trombocytose. (Zwaan, 2008; Weijerman, 2010).

Naast deze benigne afwijkingen, hebben kinderen met downsyndroom een verhoogde kans op leukemie, zowel acute lymfatische leukemie (ALL) als acute myeloïde leukemie (AML). Daarnaast komt in 5 tot 30 % van de neonaten met downsyndroom een pre-leukemie voor, ook wel aangeduid als TAM. Dit kan ongemerkt weer verdwijnen als geen bloedonderzoek wordt gedaan. Klassiek zijn er bloedbeeldafwijkingen zoals een leukocytose met > 10 % blasten en soms een trombocytopenie. TAM wordt gekarakteriseerd door een mutatie in een transcriptiefactor *GATA1*. Bij sommige kinderen met downsyndroom (ongeveer 5%) zijn er geen bloedbeeldafwijkingen, maar is er wel sprake van een *GATA1* mutatie in het bloed. (Roberts, 2013; Goemans, 2021).

Deze kinderen hebben net als de kinderen met TAM een risico van 15% op het later ontwikkelen van AML ofwel myeloïde leukemie van downsyndroom (ML-DS). (Goemans, 2021). Wanneer er in de neonatale fase wel een verhoogd aantal blasten in het bloed aanwezig is, maar geen GATA1 mutatie is er geen verhoogde kans op klinische verschijnselen van een pre-leukemie én geen verhoogde kans op ontwikkeling van een AML in de jaren daarna (Tunstall, 2018). Bij ongeveer 50% van de kinderen, die TAM kregen waren de leucocyten > 26 *10 9/L (Tunstall, 2018)

TAM zelf kan op de neonatale leeftijd ernstige symptomen veroorzaken, zoals hydrops foetalis of pleura- of pericardeffusies, organomegalie of cholestase. Maar ook huidafwijkingen met vesicopustuleuze erupties, waarbij uit de vesikels blasten kunnen worden aangetoond. De mortaliteit van TAM is ongeveer 10%. De myeloïde blasten zijn meestal kort na de geboorte aantoonbaar in het bloed en na 4 weken is bij 80% van de kinderen het bloedbeeld spontaan genormaliseerd.

Bij symptomatische TAM kan worden behandeld met cytarabine aangezien dit de mortaliteit van symptomatische TAM van 30% naar ongeveer 12% verlaagt (Flasinski, 2018). Helaas is het ontstaan van ML-DS niet te voorkomen door kinderen met TAM met cytarabine te behandelen (Flasinksi, 2018).

Leukemie bij downsyndroom verschilt van de sporadische ALL en AML die voorkomen bij kinderen zonder downsyndroom. Bij ALL gaat dat vooral om een andere verdeling van cytogenetische risicogroepen, wat ook invloed heeft op de prognose. Voor myeloïde leukemie bij kinderen met downsyndroom (ML-DS) geldt dat de prognose veel beter is dan bij sporadische AML (> 85% overleving), het vooral voorkomt bij kinderen jonger dan 5 jaar, gepaard gaat met een lage tumorload, en met een pathognomonische mutatie in *GATA1*. Daarom wordt ML-DS door de WHO ook als aparte ziektecategorie onderscheiden. Inmiddels zijn er ook specifieke behandelprotocollen voor ML-DS, waarin chemotherapie in gereduceerde doses gegeven wordt. Van belang is dat deze vorm van leukemie vaak sluipend ontstaat met een langdurige trombopenie als

'voorfase'. Bij een langer bestaande trombopenie zonder duidelijke oorzaak bij een kind met downsyndroom dient dan ook beenmergonderzoek (morfologie, cytogenetica en GATA1 mutatie diagnostiek) plaats te vinden.

De term stille TAM wordt gebruikt voor de kinderen met een positieve GATA1 mutatie en een blasten percentage ≤ 10% in het perifere bloedbeeld in de eerste levensweek van een neonaat met downsyndroom. Stille TAM gaat niet gepaard met een risico op een actieve TAM kliniek en hebben een laag risico op de ontwikkeling van AML.

Screening op GATA1 mutaties is daarom niet routinematig aanbevolen als het perifere bloed percentage blasten ≤ 10% is (Turnstall, 2018).

Bovenstaande zijn de aanbevelingen van de British Journal of Haematology richtlijn uit 2018 (Tunstall). Bij een GATA1 mutatie is de kans op het ontwikkelen van ML-DS 10 tot 20%; behandeling van een TAM in de neonatale periode verminderd deze kans niet. Ook zijn er geen andere preventieve maatregelen bekend om de invloed van een GATA1 mutatie op het ontstaan van een ML-DS te verminderen. Presymptomatisch screenen op mogelijk ziekmakende genmutaties wordt in zijn algemeenheid niet aanbevolen bij kinderen. Dit geldt in dezelfde mate voor een GATA1 mutatie, want leidt tot mogelijk grotere onzekerheid en onnodige medicalisering.

Het nut van screening op het ontstaan van ML-DS valt buiten het bestek van deze search, maar hierover is ook geen goed onderzoek bekend. Bij kinderen met downsyndroom is een alerte houding nodig op het ontstaan van klinische verschijnselen van een leukemie en dat niet alleen tijdens de jaarlijkse screenende bezoeken aan de kinderarts.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Het is onbekend of vroege herkenning van ML-DS een betere of minder toxische behandeling tot gevolg heeft. De belasting van het weten, dat een kind met downsyndroom een positief gen heeft, dat zou kunnen leiden tot leukemie, weegt dan zwaar voor ouders/begeleiders.

Kosten (middelenbeslag)
Het kostenaspect bij de screening op blasten in het perifere bloed speelt geen belangrijke rol.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Het principe van de vroege opsporing van TAM bij downsyndroom is al jaren bekend en wordt ook toegepast.

Het vroeg opsporen van TAM en of een GATA1 mutatie, om zodoende een verhoogd risico op leukemie op te sporen later, levert geen ziektewinst op qua prognose qua morbiditeit en mortaliteit. Deze voorkennis roept wel angst en onzekerheid op bij ouders/begeleiders.
Dit dilemma speelt vooral bij de aanvaardbaarheid op om op TAM te testen.

Rationale

Kinderen met downsyndroom hebben een verhoogde kans op leukemie, zowel ALL als AML. Daarnaast komt in 5 tot 30% een TAM voor die bij een deel van de kinderen symptomatisch is en behandeling met cytarabine behoeft. *GATA1* mutaties in het bloed in de neonatale periode geven een verhoogd risico op het ontwikkelen van ML-DS voor de leeftijd van 5 jaar. Leukemie bij downsyndroom verschilt van de sporadische ALL en AML die voorkomen bij kinderen zonder downsyndroom.

Onderbouwing

Achtergrond

Ongeveer 5% tot 30% van de neonaten met downsyndroom heeft een transiënte myeloproliferatieve ziekte/disorder (TMD), ook wel genoemd transiënte abnormale myelopoïese (TAM)(= WHO term, transient abnormal myelopoiesis), waarbij een GATA1 mutatie tezamen met de trisomie 21 kan zorgen voor een verhoogd aantal blasten in de differentiatie; een “silent TAM” is de combinatie van een GATA1 mutatie met minder dan 10% blasten. Wanneer er meer dan 10% blasten in de differentiatie gezien worden, al of niet met klinische verschijnselen, noemt men dit TAM. Er vindt heel vaak een (gedeeltelijke) spontane remissie plaats. Toch is de mortaliteit in deze groep tot 20% binnen 6 maanden. Daarnaast krijgt van alle kinderen met een GATA1 mutatie (ook degenen met een laag aantal blasten) 10% tot 20% later myeloïde leukemie (ML-DS), vrijwel altijd binnen de eerste 5 jaar van het leven (Tunstall, 2018). De vraag rijst of vroege opsporing van TAM de prognose zou kunnen beïnvloeden. Tevens is de vraag wat de optimale test hiervoor is, bloedbeeld of DNA-onderzoek?

Deze PICO heeft twee delen:

1. Hoe screen je het best op TAM?
2. Verbeterd vroege opsporing van TAM zonder klinische verschijnselen de prognose ten aanzien van morbiditeit en mortaliteit van TAM? Verbeterd vroege opsporing van TAM de prognose van ML-DS?

Conclusies / Summary of Findings

- **GRADE**	No conclusions could be drawn, because none of the studies fulfilled the PICO criteria and therefore could not assessed with GRADE methodology.

Samenvatting literatuur

Description of studies

There were three studies (Roberts, 2013; Pine, 2007; Massey, 2006) that described relevant outcome measures to inform the recommendations, however these studies were not suitable for GRADE analysis, because they did not completely fulfill the inclusion criteria (study design and PICO). The results of these studies are reported by outcome below.

Roberts (2013) aimed to identify children with Down syndrome at risk for developing childhood acute myeloid leukemia (ML-DS) using *GATA1* mutation analysis, blood counts, blood cell morphology, blast cell frequency, and clinical findings. The study included 200 DS neonates recruited to the Oxford-Imperial Down Syndrome Cohort Study. Results on DS neonates were compared with neonatal laboratory normal ranges used at

Imperial College Healthcare NHS Trust derived from 80 healthy term (37 to 42 weeks) and 43 preterm (31 to 36 weeks) neonates screened for suspected sepsis but found to have no clinical, microbiologic, or hematologic evidence of sepsis. *GATA1* analysis was performed on all consented peripheral blood samples (188 of 200; 94%) by Sanger sequencing (Ss) and direct high pressure liquid chromatography (Ss/DHPLC) (Roberts 2013). The authors evaluated blasts on peripheral blood smears and correlated this with *GATA1* analysis.

Pine (2007) studied the incidence of *GATA1* mutations in 590 DS neonates and examined the association between *GATA1* mutations and the risk of developing acute megakaryoblastic leukemia (AMKL). Data from Guthrie cards from DS infants born in New York State between January 1997 and December 1999 were obtained from the New York Congenital Malformation Registry. Infants were matched to the New York State Cancer Registry (Albany, New York State Department of Health). DNA samples were screened for *GATA1* mutations by single-strand conformation polymorphism (SSCP) and sequencing of polymerase chain reaction (PCR) products.

Massey (2006) described a prospective descriptive study in DS neonates up to the age of 3 months with TAM), who had the presence of circulating blasts in the peripheral blood or pathologically documented presence of blast cells in effusions or organ infiltrates. From January 1996 through August 15, 1999, 48 eligible patients were enrolled from Pediatric Oncology Group institutions in the United States, Canada and abroad. Data were available for 47 neonates, the *GATA1* analysis was not performed.

Results

Mortality (critical outcome)

In the study by Massey (2006), early death (under 9 months of age) occurred in 8 of 47 patients with TL (17%) at a mean of 90 days. Three of these children (38%) cleared peripheral blasts before death, but none normalized their blood counts. All 8 children (17%) who died early had liver failure and disseminated intravascular coagulation as terminal events. Multiple effusions (ascitic, pericardial, and pleural) were also frequent complicating features in the infants with early death.

Occurrence of myeloid leukemia (critical outcome)

In the study of Roberts (2013), 97.5% of DS neonates (195 of 200) had blasts on blood smears (range, 1% to 77%). By contrast, only 8.5% (17 of 200) had *GATA1* mutations; all 17 had blasts > 10%. Blast cell frequency in neonates without *GATA1* mutations was lower (median 4%; $P < 0.0001$), but 6 neonates without *GATA1* mutations had blasts >10% (11% to 15%). None of these 6 neonates had clinical features associated with TAM, and no exon 2 *GATA1* mutations were detected even using targeted Next Generation sequencing (NGS). None of these 6 individuals has developed ML-DS (median follow-up, 35 months). Blast cell morphology was indistinguishable between those with or without *GATA1* mutations. In contrast, 4 of 35 DS neonates with *GATA1* mutation(s) developed ML-DS within a median follow-up period of > 33 months,3 out of 17 with TAM and 1 out of 18 with silent TAM. (Roberts, 2013).

Pine (2007) reported development of leukemia in 2 out of 22 DS neonates with a functional *GATA1* mutation (the results were available for 585 neonates, of which 22 had mutations in *GATA1*). Both patients were male and developed AMKL at the ages of 11 and 17 months. It is unknown if the *GATA1* mutation was present in

the AMKL blasts. Of the 563 DS infants who had only a wild-type *GATA1* detected, there were no cases of leukemia reported (Pine, 2007).

Massey (2006) reported that 9 of 47 patients with TL (19%) subsequently developed leukemia at a mean of 20 months of age (range, 9 to 38 months). Of the 9 children (19%) who developed subsequent leukemia, 8 (89%) developed FAB M_7 AMKL and 1 developed early B-lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL). Thirty of the total 47 (64%) evaluable patients and 30 of the 42 (71%) who cleared peripheral blasts remain in a continuous first "remission" (normal blood counts) (274 to > 1909) days from diagnosis. The probabilities of not developing leukemia were 94.7% at year 1, 83.5% at year 2, and 76.3% at year 3 (95% CIs of 87.4% to 100%, 70.8% to 95.8%, and 51.4% to 93.3%, respectively).

Diagnostic accuracy of GATA1 analysis (important outcome)
Roberts (2013) showed that a blast threshold of > 10% on blood smears had 100% sensitivity for detection of *GATA1* mutations (by Ss/DHPLC), the specificity of this diagnostic criterion was only 74%.

Cost-effectiveness (important outcome)
None of the studies described cost-effectiveness of GATA1 mutation analysis in comparison to full blood count.

Level of evidence of the literature
It was not possible to assess the level of evidence of the literature using GRADE methodology. The level of evidence is unclear, because none of the studies directly answered the PICO question and fulfilled the inclusion criteria.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the value of screening for transient myeloproliferative disorder using analysis of *GATA1* mutations compared to screening by full blood count in children with Down syndrome?

P: (patients) children with Down syndrome (trisomy 21);
I: (intervention) screening for TAM by analysis of *GATA1* mutations;
C: (control) screening for TAM by full blood count;
O: (outcome measures) diagnostic accuracy of *GATA1* mutations analysis (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value), prognosis (occurrence of myeloid leukemia, mortality), cost-effectiveness.

Relevant outcome measures
The guideline development group considered occurrence of myeloid leukemia and mortality as a critical outcome measure for decision making; and diagnostic accuracy of *GATA1* mutation analysis and cost-effectiveness as important outcome measures for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. The working group did not define a minimal clinically important difference for the outcome measures.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 1999 till the 3rd of December 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 423 hits. Studies were selected based on the following criteria: meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs) and comparative prospective observational studies, investigating relevant outcome measures in children with Down syndrome who were screened for TAM by a complete blood count and by analysis of *GATA1* mutations. Seventeen studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, fourteen studies were excluded and three studies were included (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). These three studies could not be assessed using GRADE methodology, because they did not completely fulfill the inclusion criteria and did not exactly answer the PICO. The studies were still included in the literature summary. No evidence tables have been made and studies were not assessed by GRADE. The description of studies can be found under the Summary of literature.

Verantwoording

Publicatiedatum : 14-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Flasinski, M., Scheibke, K., Zimmermann, M., Creutzig, U., Reinhardt, K., Verwer, F.,... & Reinhardt, D. (2018). Low-dose cytarabine to prevent myeloid leukemia in children with Down syndrome: TMD Prevention 2007 study. Blood advances, 2(13), 1532-1540.
Goemans, B. F., Noort, S., Blink, M., Wang, Y. D., Peters, S. T., Van Wouwe, J. P., & Zwaan, C. M. (2021). Sensitive GATA1 mutation screening reliably identifies neonates with Down syndrome at risk for myeloid leukemia. Leukemia. 2021 Jan 22. doi: 10.1038/s41375-021-01128-1. Online ahead of print.PMID: 33483616.
Massey, G. V., Zipursky, A., Chang, M. N., Doyle, J. J., Nasim, S., Taub, J. W.,... & Weinstein, H. J. (2006). A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. Blood, 107(12), 4606-4613.
Pine, S. R., Guo, Q., Yin, C., Jayabose, S., Druschel, C. M., & Sandoval, C. (2007). Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 110(6), 2128-2131.
Roberts, I., Alford, K., Hall, G., Juban, G., Richmond, H., Norton, A.,... & Roy, A. (2013). GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. Blood, 122(24), 3908-3917.
Tunstall, O., Bhatnagar, N., James, B., Norton, A., O'Marcaigh, A. S., Watts, T.,... & Wright, M. (2018). Guidelines for the investigation and management of Transient Leukaemia of Down Syndrome. British journal of haematology, 182(2).
Weijerman, M. E., & de Winter, J. P. (2010). Clinical practice. The care of children with Down syndrome. European journal of pediatrics, 169(12), 1445–1452. https://doi.org/10.1007/s00431-010-1253-0
Zwaan, M. C., Reinhardt, D., Hitzler, J., & Vyas, P. (2008). Acute leukemias in children with Down syndrome. Pediatric clinics of North America, 55(1), 53–x. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.11.001

De wijze waarop men rekening dient te houden met aan het immuunsysteem gerelateerde ziektebeelden die vaker voorkomen bij kinderen met Downsyndroom

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient men rekening te houden met aan het immuunsysteem gerelateerde ziektebeelden die vaker voorkomen bij kinderen met Downsyndroom?

Aanbeveling

Zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn verdient het aanbeveling bij DS hetzelfde beleid bij het voorkomen respectievelijk behandelen van infecties te hanteren als in de algemene bevolking.

Het is zinvol extra alert te zijn op (de ernst van) infecties, auto-immuunziekten en hemato-oncologische maligniteiten.

Overwegingen

Bij deze module werden geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

- Infecties komen bij DS vaker voor, en tonen vaker een ernstig beloop.
- Het is niet bekend of langdurig voorschrijven van antibiotica of immuunglobulinen zinvol is om infecties bij DS te voorkomen dan wel minder ernstig te laten verlopen.

Samenvatting literatuur

Recidiverende infecties
Infecties, met name respiratoire, komen vaker voor bij DS,[166] en infecties vertonen vaker een ernstig beloop.[167] Er zijn geen gegevens bekend over effectiviteit en veiligheid van langdurige antibiotische profylaxe bij frequent recidiverende infecties bij DS, en evenmin over de noodzaak optredende infecties anders te behandelen dan wanneer geen sprake is van DS.

Auto-immuunziekten
Diverse auto-immuunziekten worden bij DS vaker gezien; er zijn gegevens bekend over hypothyreoïdie, Diabetes Mellitius type I (zie modules over 'endocriene afwijkingen'), Juveniele Idiopatische Artritis (JIA)[168] en alopecia areata (zie module 'Dermatologische afwijkingen bij Downsyndroom'). Coeliakie (glutenovergevoeligheid) komt frequenter voor bij DS (zie module 'Coeliakie bij kinderen met Downsyndroom'). Diverse autoantistoffen worden bij DS vaker gezien; er zijn tot op heden geen aanwijzingen dat het aantonen van een of meer autoantistoffen in het serum bij kinderen met DS is geassocieerd met (de kans op het ontstaan van) klinische ziekte,[169-173] behoudens voor hypothyreoïdie (zie module 'Schildklierafwijkingen kind met Downsyndroom').

Allergie
Allergie komt minder vaak voor bij DS (zie module 'Longafwijkingen bij kinderen met Downsyndroom').

Hematologische maligniteiten
Hematologische maligniteiten komen vaker voor bij DS (zie module 'Bloedafwijkingen bij kind met Downsyndroom').

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-04-2025
Beoordeeld op geldigheid : 12-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Vaccinaties

Uitgangsvraag

Welke aanvullende vaccinaties (op het Rijksvaccinatieprogramma, inclusief maternale vaccinatie) zijn nodig bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Aanbeveling-1; reguliere vaccinaties RVP Sterke aanbeveling voor:

Adviseer om vaccinaties volgens het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) te geven.
Raad dus ook HPV vaccinatie aan, tenzij de verwachting is dat het individu met downsyndroom niet seksueel actief gaat worden. Weeg af of de HPV vaccinatie toegevoegde waarde heeft voor het individu met downsyndroom.

Aanbeveling-2; influenza en pneumokokken Sterke aanbeveling voor
Raad influenzavaccinatie aan voor alle kinderen met downsyndroom, die in een intramurale instelling wonen. Bespreek met ouders influenzavaccinatie voor individuele patiënten die buiten een instelling wonen, vanwege een mild verhoogd risico op ernstiger beloop van influenza.

Overweeg pneumokokken polysacharide vaccinatie (PPV23) bij kinderen met downsyndroom ouder dan twee jaar en frequente of ernstige luchtweginfecties (inclusief recidiverende otitis). De vaccinatie wordt elke drie jaar herhaald indien dit klinisch nog geïndiceerd is. Als het kind nog niet eerder een conjugaat vaccin gekregen heeft, dient dit eerst gegeven te worden.
Geef het 20-valente pneumokokken conjugaatvaccin (prevenar20) in plaats van de PPV23 zodra het vergoed wordt. Deze vaccinatie is eenmalig.
Beide vaccinaties kunnen voorgeschreven en gegeven worden door de behandelend arts. Vermeld op het recept dat er sprake is van een immuunstoornis.

Aanbeveling-3; corona Zwakke aanbeveling tegen
We ondersteunen het advies van het RIVM om geen vaccinatie tegen COVID-19 aan kinderen met downsyndroom aan te bieden.

Aanbeveling-4 meningococcen B Geen aanbeveling voor
We kunnen geen advies geven over meningococcen B-vaccinatie bij kinderen met downsyndroom.

Aanbeveling-5 waterpokken Geen aanbeveling voor
We kunnen geen advies geven over waterpokkenvaccinatie bij kinderen met downsyndroom.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten
Vier studies vergeleken het effect van vaccinatie op antilichaamtiters tussen kinderen met het syndroom van Down en kinderen zonder het syndroom van Down.

Effectiviteit vaccinaties uit Rijksvaccinatieprogramma
Voor de vaccinaties tegen mazelen en rode hond was het bewijs van zeer lage kwaliteit. De immuunrespons leek voor een deel van de vaccinaties vergelijkbaar tussen kinderen met en zonder het syndroom van Down, de concentraties antilichamen leek wat lager te zijn bij kinderen met het syndroom van Down.
Effectiviteit van vaccinaties buiten het Rijksvaccinatieprogramma
Voor de vaccinaties tegen influenza A en B, pneumococcen, hepatitis B en gele koorts was het bewijs van zeer lage kwaliteit. De immuunrespons leek voor een deel van de vaccinaties vergelijkbaar tussen kinderen met en zonder het syndroom van Down, de concentraties antilichamen leek wat lager te zijn bij kinderen met het syndroom van Down.
Er werden geen studies gevonden die uitkomsten op het gebied van het risico op de aandoening of de ernst van het beloop beschreven, voor zowel vaccinaties binnen als buiten het Rijksvaccinatieprogramma.
Nog twee studies, die niet voldeden aan onze criteria voor inclusie, bevestigen de bevindingen uit de systematische literatuur search. Kusters 2011 vond een lagere serologische respons, met nog wel beschermende spiegels, voor tetanus vaccinatie. Eijsvoogel 2017 vond een lagere serologische respons na hepatitis B vaccinatie. De titers in kinderen < 3 jaar waren groter dan de geadviseerde beschermende titer van 10. Op hogere leeftijd zakten de titers onder de beschermende titer bij een groot percentage van de kinderen. Het is onduidelijk wat de klinische relevantie hiervan is.
In de paragraaf over immuniteit van deze richtlijn wordt al beschreven dat er veel afwijkingen gevonden worden in het immuunsysteem van kinderen met downsyndroom waarvan de klinische relevantie niet duidelijk is. Dit zou mogelijk kunnen leiden tot verminderde effectiviteit van vaccinaties. Er is geen literatuur gevonden die de vraag beantwoord of dit voor de reguliere vaccinaties uit het RVP betekent dat ze minder effectief zijn en een evt boostervaccinatie nodig is.

HPV vaccinatie
Seks is de belangrijkste manier van overdracht van HPV. Bij mensen die geen seksuele activiteit hebben zal de HPV vaccinatie dan ook niet beschermen tegen ziekte (LCI richtlijn). Het is niet bekend in hoeverre mensen met downsyndroom seksueel actief zijn (paragraaf seksualiteit van deze richtlijn). Als een jongere met down of de ouders/verzorgers inschatten dat er geen seksuele activiteit verwacht wordt kan de HPV vaccinatie uitegesteld of er van afgezien worden. Deze kan altijd later gegeven worden als duidelijk wordt dat een persoon seksueel actief wordt, liefst zo vroeg mogelijk. Iedereen tot 18 jaar kan de HPV-vaccinatie gratis krijgen via het Rijksvaccinatieprogramma. Boven de leeftijd van 18 jaar kan de vaccinatie gegeven door de huisarts of de GGD of een vaccinatiecentrum. Boven de leeftijd van 18 moet men zelf betalen. Dit kost ongeveer € 175 per prik. (RIVM)

Pneumococcen/Griep vaccinatie
Er zijn veel factoren die bij kinderen met downsyndroom kunnen predisponeren tot luchtweginfecties. Laryngomalacie, tracheomalacie, tracheale bronchus en pharyngeale dysphagie komen allemaal vaker voor bij kinderen met downsyndroom (de Lausnay 2021). De anatomie van het KNO gebied en respiratoire systeem is afwijkend (Verstegen 2020). In de paragraaf over immuniteit van deze richtlijn wordt al beschreven dat er veel afwijkingen gevonden worden in het immuunsysteem van kinderen met downsyndroom waarvan de klinische relevantie niet duidelijk is, maar mogelijk zou kunnen predisponeren tot infecties, verminderde effectiviteit van vaccinaties en autoimmuniteit. Dit wordt bevestigd in verschillend onderzoeken die na het schrijven van die paragraaf gepubliceerd zijn. (Verstegen 2020, Colvin 2024, Valentini 2015)

Luchtweginfecties komen waarschijnlijk vaker voor bij kinderen met downsyndroom. Recente literatuur beschrijft de volgende bevindingen. De frequentie van respiratoire symptomen is 2 keer zo hoog als in de algemene populatie. Kinderen met downsyndroom gaan ongeveer 2 keer zo vaak naar de dokter en krijgen 2 keer zoveel antibiotica bij een luchtweginfectie (Eijsvoogel 2022, Manikam 2020). De kans op opname is 3-5 keer zo hoog, de opname duur is 2 keer zo lang en het risico op opname op de intensive care verhoogd. (Janoff 2023, Medrano 2007, Manikam 2020, Verstegen 2020, Hilton 1999, Santoro 2020)
Janoff 2023 beschrijft dat de incidentie van respiratoire en invasieve pneumococcenziekte verhoogd is bij kinderen met downsyndroom, terwijl de incidentie van influenza vergelijkbaar is. De incidentie van influenza pneumonie is wel verhoogd. Er is geen andere literatuur gevonden over de verwekkers van de luchtwegklachten bij kinderen met downsyndroom en respiratoire klachten.

Pneumokokken zijn de meest frequente bacteriële verwekkers van longontsteking. Daarnaast kunnen ze een spectrum aan andere ziektebeelden veroorzaken zoals otitis media en sinusitis, en zijn het de belangrijkste verwekkers van invasieve bacteriële infecties zoals sepsis en meningitis.
Via het RVP krijgen alle kinderen een geconjugeerd pneumokokkenvaccin aangeboden. Een geconjugeerd vaccin is immunogeen bij kinderen < 2 jaar en biedt langdurige immuniteit. Van 2006 tot 2010 werd gevaccineerd met PCV7. Sinds 2011 met PCV10. In 2024 wordt gestart met vaccinatie met PCV15 (Pneumokokkenvaccinatie | Rijksvaccinatieprogramma.nl). De vaccins zijn zeer effectief geweest in het voorkomen van invasieve pneumokokken ziekte. Doordat de vaccinaties ook dragerschap verminderen, vindt er een verschuiving plaats in de serotypen die verantwoordelijk zijn voor invasieve pneumokokken ziekte. Daarom worden vaccins ontwikkeld die ook tegen deze zogenaamde replacement serotypes beschermen.

Voor sommige risico groepen (zoals kinderen met asplenie) wordt een polysaccharide (ongeconjugeerd) pneumococcen vaccin (PPV23) aangeboden, vanaf de leeftijd van 3-5 jaar. Een polysaccharide vaccin is vrijwel niet effectief bij kinderen < 2 jaar. De LCI richtlijn geeft aan dat het vaccin pas een voldoende immuun respons geeft vanaf 5 jaar. De duur van de bescherming is over het algemeen korter bij jonge kinderen (3 jaar) dan bij ouderen (mogelijk 5 jaar). Daarom moet de vaccinatie bij kinderen elke 3 jaar herhaald worden. (Pneumokokkenvaccinatie | LCI richtlijnen (rivm.nl) Dit vaccin biedt bescherming tegen meer ziekte veroorzakende pneumococcen serotypen dan de conjugaat vaccins in het RVP. Het vaccin wordt vergoed als de verzekerde valt in een medische risicogroep en daarop is aangewezen overeenkomstig de (internationale) richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard. (farmacotherapeutisch kompas)
Als een kind nog niet eerder gevaccineerd is met een geconjugeerd vaccin wordt aanbevolen om eerst een geconjugeerd vaccin (PCV15) toe te dienen alvorens PPV23 wordt gegeven.

In 2021 is een handelsvergunning verstrekt voor het 20 valente geconjugeerde pneumokokken vaccin (prevenar20). Dit vaccin wordt niet vergoed door de zorgverzekeraars. De duur van de bescherming is nog niet duidelijk. Er wordt geadviseerd het eenmalig te geven. De gezondheidsraad heeft geadviseerd prevenar20 te gebruiken, in plaats van pneumovax (PPV23), voor het nationaal programma pneumokokken vaccinatie volwassenen (NPPV). Er moet nog een politiek besluit over genomen worden.
Vanwege de langdurige bescherming, waardoor waarschijnlijk eenmalige vaccinatie voldoende is, en betere effectiviteit van prevenar20 boven PPV23, adviseren wij dit vaccin zodra het vergoed wordt.

Het RIVM adviseert influenza vaccinatie aan te bieden aan kinderen met psychomotore aandoeningen (algehele ontwikkelingsachterstand) en mensen met een verstandelijke beperking. Het onderliggende advies van de gezondheidsraad nuanceert dit advies. Ze adviseren alleen de vaccinatie aan te bieden aan iedereen die verblijft in een intramurale voorziening. De (huis)arts krijgt ruimte om de vaccinatie ook aan te bieden aan individuele patiënten die buiten een instelling wonen omdat zij mogelijk ook een toegenomen risico lopen op complicaties door griep.

De Amerikaanse richtlijn adviseert kinderen tot de leeftijd van 5 jaar te vaccineren met influenza en PPV23.
De Ierse vaccinatie richtlijn adviseert om alle kinderen met downsyndroom influenza vaccinatie aan te bieden en PPV23 boven de leeftijd van 2 jaar.
De Engelse down richtlijn vind dat er een sterk pleidooi is om influenza en PPV23 aan kinderen met downsyndroom te geven. Zeker als de kinderen ook nog chronische hart of longziekten hebben of diabetes.

COVID-19
Corona-infectie veroorzaakt bij kinderen in de algemene populatie zelden morbiditeit of mortaliteit. Er zijn heel weinig studies naar de incidentie van corona en de ernst van ziekte bij kinderen met downsyndroom. In tegenstelling tot corona bij volwassenen met downsyndroom, waar een corona infectie gepaard gaat met aanzienlijk morbiditeit en mortaliteit. Slechts 1 studie beschrijft dat de incidentie van ziekenhuis opname bij kinderen met downsyndroom na een COVID infectie, zeer laag is. (Williamson 2021). Het risico op opname is laag, maar hoger dan in de algemene populatie. In de algemene populatie kinderen werd 0.7% opgenomen. De HR voor opname bij kinderen met downsyndroom was 2.45 (0.96-6.25) (Shi 2021). Als kinderen met downsyndroom opgenomen worden met een corona infectie is de ernst van ziekte, ligduur en het risico op mortaliteit hoger dan kinderen zonder downsyndroom. Maar nog altijd erg laag. (Leung 2023, Emes 2021, Shi 2021).

Downsyndroom staat niet als specifieke indicatie vermeld voor corona vaccinatie volgens het RIVM (RIVM, corona vaccinatie)
De Engelse richtlijn adviseert tegen corona vaccinatie bij kinderen met downsyndroom omdat er nog onvoldoende bewijs is van veiligheid en effectiviteit. Ze geven wel in overweging om kinderen > 12 jaar te vaccineren als ze erg kwetsbaar zijn of een hoog risico hebben op blootstelling.
De Ierse richtlijn adviseert in principe geen corona vaccinatie bij kinderen behalve bij risico groepen. Down is niet gedefinieerd als risico groep.
In Amerika adviseert de CDC om alle kinderen te vaccineren tegen corona, waaronder kinderen met downsyndroom.

Effectiviteit vaccinaties
Er is slechts 1 studie die de effectiviteit van corona vaccinatie bij kinderen onderzocht heeft. Zij vonden een vergelijkbare titer stijging na vaccinatie op de korte termijn. Vergelijkbaar met de controles (ziekenhuis medewerkers) daalde de titers over tijd. (Valentini 2022)

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.
Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:
Risk of Bias: methodologische beperkingen op het gebied van de vergelijkbaarheid van de onderzoekgroepen en de blindering van de deelnemers en de personen die de studie uitvoerden.
Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie overschrijdt en vanwege het niet bereiken van de optimale steekproefgrootte].

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)
Meeste ouders volgen het vaccinatieschema. Sommige ouders maken zich zorgen over de bijverschijnselen. Zij zoeken informatie hierover. Net als in de rest van de maatschappij zijn er een klein aantal ouders tegen vaccinatie.
Hoewel er niet veel onderzoek de werking van de vaccinaties bij Downsyndroom aangeven, is het voor ouders wel goed om te weten dat de ervaring is dat er geen andere of meer bijwerkingen zijn bij kinderen met Downsyndroom. Het is ook belangrijk dat ouders niet een onterecht gevoel krijgen dat vaccinatie niet helpt.

HPV: advies is alleen voor tieners die seksueel actief worden. Maar bij tieners met Downsyndroom weet je dat vaak nog niet. Iemand kan ooit seksueel actief worden. Ouders hebben dan behoefte aan informatie over (1) kan de vaccinatie later nog gegeven worden, (2) is die vaccinatie dan net zo effectief, (3) zijn er dan kosten aan verbonden.

Kostenaspecten
Omdat onbekend is wat de effectiviteit is van extra vaccinaties, buiten het RVP, is kan er geen uitspraak gedaan worden over de kosten effectiviteit.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)
Alleen voor de vaccinaties die zelf bekostigd moeten worden (waterpokken, meningococcen B, prevenar20) is er een risico op het ontstaan van gezondheidsongelijkheid.

Aanvaardbaarheid:
Ethische aanvaardbaarheid
De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen.

Duurzaamheid
Vanwege de kleine aantallen patiënten die het betreft verwachten we nauwelijks effect op duurzaamheid.

Haalbaarheid
De influenza vaccinatie voor kinderen met downsyndroom is al mogelijk via de huisarts. Corona, meningococcen B en waterpokken vaccinatie kunnen via de GGD verkregen worden. PPV23 kan via de specialist voorgeschreven worden

Rationale van aanbeveling-1; reguliere vaccinaties RVP: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen reden om de reguliere vaccinaties uit het RVP te ontraden. Raad dus ook HPV vaccinatie aan, tenzij de verwachting is dat het individu met downsyndroom niet seksueel actief gaat worden.
Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over de effectiviteit van de vaccinaties in het RVP. Derhalve kan ook geen advies gegeven worden over de noodzaak om bovenop het RVP extra booster vaccinaties te geven.

Rationale van aanbeveling-2; influenza en pneumokokken: weging van argumenten voor en tegen de interventies
De aanbeveling is tot stand gekomen door expert opinion van de werkgroep. Wij nemen het advies van het RIVM/gezondheidsraad over om influenza vaccinatie aan te bieden bij kinderen met downsyndroom (in het advies staat dat iedereen met een psychomotore aandoening (ontwikkelingsachterstand) en mensen met een verstandelijke beperking tot de medische risico groep horen), die verblijven in een intramurale voorziening. Volgens het onderliggende advies van de gezondheids raad krijgt “de (huis)arts ruimte om de vaccinatie ook aan te bieden aan individuele patiënten die buiten een instelling wonen” omdat zij mogelijk ook een toegenomen risico lopen op complicaties door griep.
De leden van de werkgroep hebben in de in de praktijk zelden gecompliceerde influenza infectie gezien bij kinderen met downsyndroom.
Vanwege de frequent voorkomende luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom, de predisponerende anatomische afwijkingen en de gestoorde immuniteit ondersteunen wij de adviezen uit de buitenlandse richtlijnen om PPV23, als het kind ouder dan twee jaar is, te overwegen als kinderen frequent luchtweginfecties (inclusief recidiverende otitis) hebben. PPV23 wordt elke drie jaar herhaald. Heroverweeg de noodzaak van deze booster afhankelijk van de kliniek.
Zodra het 20 valente pneumokokken conjugaat vaccin (prevenar20) vergoed wordt, kan dit als alternatief voor PPV23 gebruikt worden. Dit vaccin wordt eenmalig gegeven.
Vanaf eind 2024 zullen alle kinderen, via het RVP gevaccineerd worden met een 15 valent pneumokokkenconjugaat vaccin (vaxneuvance), Hiermee wordt levenslange bescherming tegen 15 serotypen geboden. Voor deze kinderen zal de toegevoegde waarde van een 20 of 23 valent vaccin waarschijnlijk relatief minder zijn. De toegevoegde waarde van 20- of 23-valente vaccins is ook afhankelijk van de epidemiologische verschuivingen in pneumokokkenserotypen die ziekte veroorzaken.

Rationale van aanbeveling-3; corona: weging van argumenten voor en tegen de interventies
In 1 studie wordt aangegeven dat de incidentie van opname bij kinderen met downsyndroom en corona infectie laag is. Als kinderen met downsyndroom opgenomen worden met een corona infectie is de ernst van ziekte, ligduur en het risico op mortaliteit hoger dan bij kinderen zonder downsyndroom. Maar het absolute risico blijft laag. De buitenlandse richtlijnen geven conflicterend advies.

Rationale van aanbeveling-4; meningococcen B: weging van argumenten voor en tegen de interventies voor subgroep
Wij hebben geen informatie in literatuur of buitenlandse richtlijnen kunnen vinden om een advies te geven over vaccinatie met meningococcen B.

Wij hebben geen artikelen kunnen vinden over het voorkomen of de ernst van meningococcen B infectie bij kinderen met downsyndroom. In Nederland kan een vaccinatie tegen meningococcen B alleen op eigen

kosten verkregen worden. In Amerika wordt voor alle kinderen geadviseerd om een besluit over meningococcen vaccinatie middels samen beslissen te nemen. Downsyndroom wordt niet genoemd als risico groep.

Rationale van aanbeveling-5; waterpokken: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Wij hebben geen informatie in literatuur of buitenlandse richtlijnen kunnen vinden om een advies te geven over vaccinatie met het waterpokkenvaccin.

Wij hebben geen artikelen kunnen vinden over het voorkomen of de ernst van waterpokken infectie bij kinderen met downsyndroom. In Nederland kan een vaccinatie tegen waterpokken alleen op eigen kosten verkregen worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Given the already known immune system abnormalities in Down syndrome, it is possible that the effectiveness of one or more of the vaccinations from the National Vaccination Programme is reduced in Down syndrome. It is not known whether a reduced response (if any) also has clinical relevance. In any case, children with Down syndrome have more frequent respiratory tract infections than children without Down syndrome. It is not known whether the prevalence and/or severity of diseases for which vaccinations are not included in the National Vaccination Programme has increased.
This situation raises two questions:
What is the effectiveness of vaccines (in the National Vaccination Programme) in children with Down syndrome?
Which additional vaccinations (outside of the National Vaccination Programme) are useful in children with Down syndrome?
Vaccination against RSV (respiratory syncitial virus) is discussed in a separate chapter. (link)
We will not discuss travellers vaccinations.

Conclusies / Summary of Findings

Population: Children who receive a vaccination
Intervention: Down syndrome
Comparator: No Down syndrome

Outcome Timeframe	**Study results and measurements**	**Absolute effect estimates**		**Certainty of the Evidence** (Quality of evidence)	**Summary**
		No Down syndrome	Down syndrome		

Influenza antibody titers[1] 4 to 6 weeks	Based on data from 24 participants in 1 studies Follow up 6 weeks	The inactivated influenza vaccine was immunogenic in both children with and without Down syndrome.	**Very low** Due to serious imprecision, due to serious risk of bias[2]	We are uncertain whether down syndrome is associated with increased or decreased influenza A or B antibody titers.
Pneumococcal antibodies[3] 6 weeks	Based on data from 71 participants in 2 studies Follow up 6 weeks	The pneumococcal vaccine was insufficiently immunogenic in both children with and without Down syndrome.	**Very low** Due to serious risk of bias, due to serious imprecision[4]	We are uncertain whether down syndrome is associated with increased or decreased pneumococcal antibodies after vaccination.
Measles and rubella antibodies[5] retrospective	Based on data from 58 participants in 1 studies Follow up retrospective	The MMR vaccine was similarly immunogenic in both children with and without Down syndrome.	**Very low** Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision[6]	We are uncertain whether Down syndrome is associated with increased or decreased measles and rubella antibodies after vaccination with the MMR vaccine.
Yellow fever antibodies retrospective	Based on data from 58 participants in 1 studies Follow up retrospective	The yellow fever vaccine was similarly immunogenic in both children with and without Down syndrome.	**Very low** Due to serious risk of bias, due to serious imprecision[7]	We are uncertain whether down syndrome is associated with increased or decreased yellow fever antibodies.

Hepatitis A antibodies 7 months	Based on data from 127 participants in 1 studies Follow up 7 months	The hepatitis A vaccine was similarly immunogenic in children with and without Down syndrome.		**Very low** Due to serious risk of bias, due to serious imprecision[8]	We are uncertain whether down syndrome is associated with increased or decreased hepatitis A antibodies.

1. Immunogloulins measured by nephelometry. Serum from each subject was diluted and placed in wells of substrate slides containing influenza virus-infected cells (influenza A and B in separate well). A fluorescent antibody conjugate was used to react with the virus-infected cells.
2. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias; **Imprecision: serious.** Low number of patients, only data from one study;
3. Anti-pneumococcal IgG antibodies against pneumococcal serotypes 1, 3, 6B, 9V, and 14 were determined using a modified ELISA protocol
4. **Risk of Bias: serious.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias; **Imprecision: serious.** Low number of patients;
5. Measured by enzyme immunoassays (ELISA) for quantification of antimeasles (Cat. # EI 2610-9601G Euroimmun, Lübeck, Germany) and anti-rubella (Cat. # EI 2590-9601G Euroimmun, Lübeck, Germany)
6. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias; **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study;
7. **Risk of Bias: serious.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias; **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients;
8. **Risk of Bias: serious.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias; **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, Only data from one study;

Samenvatting literatuur

Description of studies

A total of four studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Table 2 - Characteristics of included studies

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
Individual studies						
Costa-Carvalho, 2006	N at baseline Intervention: 17 Control: 30 Age 6 to 13 years. Mean (SD) not reported. Sex Intervention: 10 girls and 7 boys Control: not reported	Intervention: children with Down syndrome Control: age-matched controls Pneu23 vaccination	6 weeks	Antibody concentration	na	High
Familiar-Macedo, 2023	N at baseline Intervention: 34 Control: 24 Age 2 to 7 years. Mean (SD) not reported. Sex Intervention: 50% boys, 50% girls Control: 54% boys, 46% girls	Intervention: children with Down syndrome Control: children without Down syndrome Measles, mumps, rubella and yellow fever vaccination	Retrospective study	Antibody concentration, plaque reduction neutralization	na	High

Ferreira, 2004	N at baseline Intervention: 63 Control: 64 Age Intervention: mean: 3.96 years (sd: 3.08) Control: 4.78 (2.70) Sex Intervention: 24 boys, 25 girls Control: 21 boys, 34 girls	Intervention: children with Down syndrome Control: children without Down syndrome Hepatitis A vaccination	7 months	Antibody concentrations, seroconversion rate	GlaxoSmithKline provided the vaccines	High
Joshi, 2011	N at baseline Intervention: 12 Control: 12 Age Intervention: median: 9.2 years Control: median: 9.7 years Sex Intervention: 10 girls, 2 boys Control: 6 boys, 6 girls	Intervention: children with Down syndrome Control: children without Down syndrome Pneumovac and influenza vaccination	4-6 weeks	Antibody concentrations	[E.g. funding door industrie, conflicts of interest en al het andere wat noemenswaardig is]	

*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

Antibody concentrations

Influenza vaccine

Joshi (2011) reported on the difference between the antibody response to influenza vaccination of children with Down syndrome and children without Down syndrome.

Before influenza vaccination, children with Down syndrome had influenza A antibody (IgG) titers of ≤1:10

(n=5), 1:40 (n=7), while children without Down syndrome had titers of ≤1:10 (n=6), 1:40 (n=2), 1:160 (n=4), 1:640 (n=1). These numbers do not add up to the total number of participants in the control group. All cases and controls had a pre-vaccine and post-vaccine IgM <1:10.
After influenza vaccination, children with Down syndrome had median influenza A antibody (IgG) titers of ≤1:40 (n=2), ≥1:40 (n=10), while children without Down syndrome had titers of 1:40 (n=1), ≥1:40 (n=11).
Before influenza vaccination, children with Down syndrome had influenza B antibody (IgG) titers of ≤1:10 (n=3), 1:40 (n=3), and ≥1:160 (n=8), while children without Down syndrome had titers of ≤1:10 (n=3), 1:40 (n=3), ≥1:160 (n=7). These numbers do not add up to the total number of participants in the cases and control groups. All cases and controls had a pre-vaccine and post-vaccine IgM <1:10.
After influenza vaccination, all children with and without Down syndrome had median influenza B antibody (IgG) titers of ≥1:40. Five cases and two controls had no adequate response (defined as a 4-fold change or more).

Pneumococcal vaccine

Costa-Carvalho (2006) reported on the difference between the antibody response to a polysaccharide pneumococcal vaccine (Pneumo23®) of children with Down syndrome and children without Down syndrome. The concentrations of antibodies (geometric mean, 95% confidence interval) before and after vaccination are shown in Table 3. Children with Down syndrome had lower antibody concentrations before vaccination and after vaccination (except for serotype 3), compared to children without Down syndrome.

Table 3 - antibody response after pneumococcal vaccine
Children with Down syndrome compared to children without Down syndrome. Values are displayed as geometric means with 95% confidence intervals.

	Down syndrome			No Down syndrome		
Serotype	Pre	Post	Ratio	Pre	Post	Ratio
1	0.20 (0.13-0.54)	1.54 (1.35-2.87)	10.9	1.20 (0.72-4.98)	2.91 (2.64-7.19)	2.4
3	0.66 (0.42-1.99)	1.94 (1.65-2.86)	3.7	1.49 (1.46-2.87)	1.98 (1.92-3.31)	1.3
6B	0.25 (0.17-0.57)	1.29 (0.82-3.78)	8.9	1.71 (1.73-5.1)	4.38 (3.79-15.4)	2.6
9V	0.17 (0.12-0.4)	1.28 (0.84-2.95)	9.9	1.00 (0.68-3.46)	2.66 (2.42-5.68)	2.7
14	0.78 (0.65-1.87)	3.53 (1.93-12.8)	7.3	2.01 (2.16-4.29)	9.54 (6.9-37.84)	4.7

A 4-fold or more increase was observed in all subjects for serotypes 1 and 14, in 90% of subjects for serotypes 3 and 9V, and in 65% for serotype 6B. Controls had an adequate production of antibodies to all serotypes. 8/17 DS children had an adequate response to all serotypes analyzed, 8/17 patients to 4 serotypes and 1/17 to 3 serotypes.

Three DS children presented levels equal to or higher than 1.3 µg/mL for serotype 3, 1/17 DS children for serotype 6B, and 6/17 DS children for serotype 14.

Joshi (2011) reported on the difference between the antibody response to pneumococcal vaccination of children with Down syndrome and children without Down syndrome.
In summary, of the children with Down syndrome, seven participants responded to 10 or less of the 23 serotypes in the vaccine, three participants responded to eleven serotypes, and one participant responded to twelve serotypes. Of the children without Down syndrome, eleven participants responded to 10 or less of the 23 serotypes in the vaccine, and one participant responded to twelve serotypes.

Measles Mumps Rubella vaccine
Familiar-Macedo (2023) reported on the difference between the antibody response to measles with rubella (MMR) vaccine of children with Down syndrome and children without Down syndrome.
After MMR vaccination, children with Down syndrome had median measles antibody concentrations of 330.2 IU/L (interquartile range [IQR]: 116.9–1,208), while children without Down syndrome had concentrations of 490.1 IU/L (IQR: 196.8–778.4). These differences were not statistically significant. There was a significant age difference between the children with down syndrome and the controls which may help explain a part of this difference. The children with down syndrome were older, while younger children with down syndrome had higher titers.
A clinically relevant cut off was defined as > 275 IU/l. Healthy children had 66.7% positivity (16/24), and children with DS had 55.9% positivity (19/34). There was no significant difference in antimeasles IgG measures or positivity between groups

After MMR vaccination, children with Down syndrome had median rubella antibody concentrations of 45.9 IU/L (interquartile range [IQR]: 27.7–108.5), while children without Down syndrome had concentrations of 108.7 IU/L (IQR: 46.5–200). These differences were statistically significant.
A clinically relevant cutoff point was defined as equal to or greater than 11 IU/ml. Control children had a positivity rate of 95.8% (23/24). and the DS group had 91.2% positivity (31/34). For antirubella IgG, the good performance of vaccination in controle children is due to the fact that younger children were vaccinated in de the controle group. Younger children tend te have higher titers.

Yellow fever vaccine
Familiar-Macedo (2023) reported on the difference between the antibody response to yellow fever vaccine of children with Down syndrome and children without Down syndrome.
After yellow fever vaccination, children with Down syndrome had Yellow fever antibody concentrations of 74.5 IU/L (95% CI: 47.4–117.2), with 83.9% of positivity (26/31). A clinically relevant serological level was defined as > 10. while children without Down syndrome had concentrations of 95.3 IU/L (95% CI: 51.3–177.2), with 83.3% positivity (20/24). These differences were not statistically significant.

Hepatitis A vaccine
Ferreira (2004) reported on the difference between the antibody response to hepatitis A vaccine of children with Down syndrome and children without Down syndrome.

One month after hepatitis A vaccination, children with Down syndrome had hepatitis A antibody concentrations of 164.02 mIU/L (95% CI: 121.5–221), while children without Down syndrome had concentrations of 160.77 mIU/L (95% CI: 122.5–210). These differences were not statistically significant. Seven months after hepatitis A vaccination, children with Down syndrome had hepatitis A antibody concentrations of 1719.86 mIU/L (95% CI: 1252–2349), while children without Down syndrome had concentrations of 2344.90 mIU/L (95% CI: 1824–3002). These differences were not statistically significant. A cut off was defined as > 22 mIU/ml. After one dose of HAV vaccine, the seroconversion rate was 97% in in children with DS who were 5 years of age or younger (n=36) and 79% in children with DS who were older (n=13). (P=0.065)
Table 2 seroconversion rate.

Zoeken en selecteren

Search and select
A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
a. Are vaccinations less effective in children with Down than children without Down?
b. What is the place of additional vaccinations outside the National Vaccination Programme in children with Down syndrome?

Table 1 - PICO

Patients	Children who are vaccinated with A: vaccinations from the National Vaccination Programme B: vaccinations outside the National Vaccination Programme
Intervention	Down syndrome
Control	No Down syndrome
Outcomes	A: vaccination effectiveness (antibody titers, prevalence of disease after vaccination, need for higher dosage/booster) B: severity of course, risk of the condition
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational cohort studies

Relevant outcome measures
The guideline panel considered vaccine effectiveness as a **critical** outcome measure for decision making.

The guideline panel defined an increase or decrease of 25% as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until May 14, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab ‘Literature search strategy’. The systematic literature search resulted in 188 hits. Studies were selected based on the following criteria:

relevance to PICO, study in English or in Dutch, systematic review, randomized controlled trial or observational cohort study. Six studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, two studies were excluded, and four studies were included.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bull MJ,; Committee on Genetics. Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. Pediatrics. 2022;149(5). doi: 10.1542/peds.2022-057010.
Centers for Disease Control and Prevention (CDC),. Staying Up to Date with COVID-19 Vaccines [Internet]. 2024. CDC; [cited 2024 Sep 6]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html
Centers for Disease Control and Prevention (CDC),. Risk-based Indications for Meningococcal Vaccination [Internet]. 2024. CDC; [cited 2024 Sep 6]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/hcp/risk-based.html
Colvin KL, Wolter-Warmerdam K, Hickey F, Yeager ME. Altered peripheral blood leukocyte subpopulations, function, and gene expression in children with Down syndrome: Implications for respiratory tract infection. Eur J Med Genet. 2024 Apr;68:104922. doi: 10.1016/j.ejmg.2024.104922. Epub 2024 Feb. PMID: 38325643.
Costa-Carvalho BT, Martinez RM, Dias AT, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, Solé D, Carneiro-Sampaio MM, Naspitz CK, Sorensen RU. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. Braz J Med Biol Res. 2006 Dec;39(12):1587-92. doi: 10.1590/s0100-879x2006001200010. PMID: 17160268.
Down Syndrome Medical Interest Group (UK),. New COVID-19 Information – Vaccine and UK Variant [Internet]. 2024. DSMIG; [cited 2024 Sep 6]. Available from: https://dsmig.org.uk/news/new-covid-19-information-vaccine-and-uk-variant
Down Syndrome Medical Interest Group (UK),. Down Syndrome Immunisation Keypoints 2024 [Internet]. 2024. DSMIG; [cited 2024 Sep 6]. Available from: https://dsmig.org.uk
Eijsvoogel NB, Hollegien MI, Bok LA, Derksen-Lubsen AG, Dikken FP, Leenders SA, et al. Declining antibody levels after hepatitis B vaccination in Down syndrome: A need for booster vaccination? J Med Virol. 2017 Sep;89(9):1682-1685. doi: 10.1002/jmv.24813.
Eijsvoogel NB, Verstegen RHJ, van Well GTJ, van Hout RWN, de Vries E. Increased rate of respiratory symptoms in children with Down syndrome: A 2-year web-based parent-reported prospective study. Eur J Pediatr. 2022 Nov;181(11):4079-4089. doi: 10.1007/s00431-022-04634-1.
Emes D, Hüls A, Baumer N, Dierssen M, Puri S, Russell L, et al. COVID-19 in children with Down syndrome: Data from the Trisomy 21 Research Society Survey. J Clin Med. 2021 Nov 5;10(21):5125. doi: 10.3390/jcm10215125.
Familiar-Macedo D, Dias HG, Carvalho FR, Pauvolid-Corrêa A, da Silveira MN, de Oliveira MC, Gonçalves RCF, Vianna RAO, Cardoso CAA, Boy da Silva RT, Baumblatt AP, de-Oliveira-Pinto LM. Serological investigation of vaccine-induced antibodies for measles, rubella, and yellow fever viruses in children vertically exposed to Zika virus or with down syndrome. Front Pediatr. 2023 Dec 14;11:1250059. doi: 10.3389/fped.2023.1250059. PMID: 38155740; PMCID: PMC10753015.
Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A, Vieira SM, Pereira-Lima J, da Silveira TR. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in children with Down syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Oct;39(4):337-40. doi: 10.1097/00005176-200410000-00007. PMID: 15448421.
Janoff EN, Tseng HF, Nguyen JL, Alfred T, Vietri J, McDaniel A, et al. Incidence and clinical outcomes of pneumonia in persons with Down syndrome in the United States. Vaccine. 2023 Jul 12;41(31):4571-4578. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.05.063. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37328350.
Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, Boyce TG. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? Vaccine. 2011 Jul 12;29(31):5040-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.060. Epub 2011 May 17. PMID:

21596078; PMCID: PMC3909669.
Kusters MA, Jol-van der Zijde CM, van Tol MJ, Bolz WE, Bok LA, Visser M, et al. Impaired avidity maturation after tetanus toxoid booster in children with Down syndrome. Pediatr Infect Dis J. 2011 Apr;30(4):357-359. doi: 10.1097/INF.0b013e3181ff85a8.
De Lausnay M, Ides K, Wojciechowski M, Boudewyns A, Verhulst S, Van Hoorenbeeck K. Pulmonary complications in children with Down syndrome: A scoping review. Paediatr Respir Rev. 2021 Dec;40:65-72. doi: 10.1016/j.prrv.2021.04.006. Epub 2021 May 17. PMID: 34148805.
Leung C, Su L, Simões-e-Silva AC, Arocha LS, de Paiva KM, Haas P. Risk for severe illness and death among pediatric patients with Down syndrome hospitalized for COVID-19, Brazil. Emerg Infect Dis. 2023 Jan;29(1):1-9. doi: 10.3201/eid2901.220834.
Manikam L, Schilder AGM, Lakhanpaul M, Littlejohns P, Alexander EC, Hayward A. Respiratory tract infection-related healthcare utilisation in children with Down's syndrome. Infection. 2020 Jun;48(3):403-410. doi: 10.1007/s15010-020-01408-5.
Medrano C, García-Guereta L, Grueso J, et al. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005: The CIVIC Epidemiologic Study. Cardiol Young. 2007 Aug;17(4):360-371. doi: 10.1017/S1047951107000586.
National Immunisation Advisory Committee (NIAC),. Immunisation Guidelines. Chapter 3: Immunisation of the Immunocompromised [Internet]. 2024. Royal College of Physicians of Ireland; [cited 2024 Sep 6]. Available from: https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2020/08/Chapter-3-Immunisation-of-the-immunocompromised-August-2020.pdf
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM),. COVID-19-vaccinatie voor kinderen met een medisch hoog risico (6 maanden tot en met 17 jaar) [Internet]. 2024. LCI richtlijnen; [cited 2024 Sep 6]. Available from: https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19-vaccinatie-kinderen-medisch-hoog-risico
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM),. Influenzavaccinatie [Internet]. 2024. LCI richtlijnen; [cited 2024 Sep 6]. Available from: https://lci.rivm.nl/richtlijnen/influenza
Santoro SL, Chicoine B, Jasien JM, Kim JL, Stephens M, Bulova P, et al. Pneumonia and respiratory infections in Down syndrome: A scoping review of the literature. Am J Med Genet A. 2021 Feb;185(2):286-299. doi: 10.1002/ajmg.a.61924. Epub 2020 Oct 19.
Shi T, Pan J, Moore E, Katikireddi SV, Docherty AB, Fenton L, et al.; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. Risk of COVID-19 hospitalizations among school-aged children in Scotland: A national incident cohort study. J Glob Health. 2022 Sep 23;12:05044. doi: 10.7189/jogh.12.05044.
Valentini D, Marcellini V, Bianchi S, Villani A, Facchini M, Donatelli I, et al. Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. Vaccine. 2015 Nov 27;33(48):6689-6696. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.083. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26518399.
Verstegen RHJ, Chang KJJ, Kusters MAA. Clinical implications of immune-mediated diseases in children with Down syndrome. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Feb;31(2):117-123. doi: 10.1111/pai.13133. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31599041.
Williamson EJ, McDonald HI, Bhaskaran K, Walker AJ, Bacon S, Davy S, et al. Risks of COVID-19 hospital admission and death for people with learning disability: Population based cohort study using the OpenSAFELY platform. BMJ. 2021 Jul 14;374. doi: 10.1136/bmj.n1592. PMID: 34261639.

Of er bij kinderen met Downsyndroom screening dient plaats te vinden voor afwijkingen aan het immuunsysteem

Uitgangsvraag

Dient er bij kinderen met Downsyndroom screening plaats te vinden voor afwijkingen aan het immuunsysteem?

Aanbeveling

Het is niet zinvol routinematig te screenen op immunologische laboratoriumafwijkingen (lymfocytensubpopulaties, immuunglobulinen, antistof respons).

Alleen bij een voor DS ongewone klinische presentatie die past bij vermoeden van een afweerstoornis is het zinvol daar verdere diagnostiek naar te verrichten, bij voorkeur volgens het Europees diagnostisch protocol.

Overwegingen

Bij deze module werden geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

- Het immuunsysteem bij DS is afwijkend: T-lymfocyten, B-lymfocyten en hun subpopulaties zijn verlaagd; IgG_2 en IgM zijn verlaagd, met toenemende leeftijd zijn IgG en IgG_1 verhoogd. Er is tot nu toe geen relatie aangetoond tussen de immunologische bevindingen per individu met DS en zijn/haar klinische problemen.
- Alleen bij een voor DS ongewone klinische presentatie die past bij vermoeden van een afweerstoornis is het zinvol daar verdere diagnostiek naar te verrichten, bij voorkeur volgens het Europees diagnostisch protocol.[163]

Samenvatting literatuur

Auto-immuunziekten, hematologische maligniteiten en – met name respiratoire – infecties komen vaker voor bij DS. Een verhoogde frequentie van HBsAg-dragers is aanleiding geweest HBV vaccinatie op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma voor alle kinderen met DS. Al deze zaken wijzen op een afwijkend functioneren van het afweersysteem bij DS.[156] Inderdaad zijn diverse immunologische verschillen beschreven tussen groepen kinderen en volwassenen met en zonder DS: T- en B-lymfocyten en hun subpopulaties zijn verlaagd in aantal,[157-159] immuunglobulinen tonen een afwijkende verdeling met verlaagd IgG_2 en IgM, en met toenemende leeftijd juist verhoogd IgG en IgG_1,[159] de structuur van de thymus is afwijkend,[156] en de reactie op sommige vaccinaties is verminderd.[160-162] Binnen de groep met DS zijn er duidelijke verschillen in klinisch beloop: niet alle individuen met DS hebben een verhoogde infectiefrequentie, en lang niet alle individuen met DS ontwikkelen een auto-immuunziekte of hematologische maligniteit. Er is tot nu toe geen significant verband aangetoond tussen gevonden waarden van lymfocytensubpopulaties of immuunglobulinen, en het klinische beloop bij één individu.[157-159]

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-04-2025
Beoordeeld op geldigheid : 12-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

KNO-heelkunde

Gehoorscreening
Gehoorverlies komt veel voor bij kinderen met downsyndroom. Op de kinderleeftijd gaat het vooral om conductieve verliezen als gevolg van aangeboren afwijkingen aan het gehoororgaan, chronische en recidiverende middenoorontstekingen, en/of cerumen impactie in vaak vernauwde gehoorgangen.
Het is belangrijk deze optimaal te behandelen zodat het gehoor geen extra belemmering vormt voor de taal/spraakontwikkeling en daarmee voor de cognitieve en sociaal- emotionele ontwikkeling.

In Nederland worden alle neonaten gescreend op gehoorverlies in de eerste 4 tot 7 dagen na de geboorte door het CJG; ook de kinderen met downsyndroom. Het doel is om bij kinderen met een permanent gehoorverlies binnen 6 maanden na de geboorte te beginnen met een passende interventie.
Frequente KNO- en gehoorscreening, ook na de neonatale periode, lijkt raadzaam gezien het veelvuldig voorkomen van vernauwing van de uitwendige gehoorgangen met cerumenimpactie, otitis media met effusie (OME) en recidiverende otitis media.

Zie module Gehoorscreening bij kinderen met Downsyndroom voor een uitgebreide beschrijving.

Aanbevelingen
Screen bij kinderen met downsyndroom op gehoorverlies middels: • tot de leeftijd van 5 jaar minimaal één keer per jaar controle door de KNO-arts en een gehoortest; • na de leeftijd van 5 jaar minimaal elke twee jaar controle door de KNO-arts en op indicatie een gehoortest; • na de leeftijd van 10 jaar minimaal elke drie jaar controle door de KNO-arts en op indicatie een gehoortest. Verwijs moeilijk testbare kinderen naar een audiologisch centrum. Stem de gehoortest af op de ontwikkelingsleeftijd. Vrije veldaudiometrie kan verricht worden bij een ontwikkelingsleeftijd van 7-15 maanden, spelaudiometrie en spraakaudiometrie vanaf een verbale ontwikkelingsleeftijd van respectievelijk 2 en 3 jaar. De KNO-arts dient speciale aandacht te hebben voor: • Vernauwde uitwendige hoorgangen met cerumen impactie. Aanwezig cerumen dient verwijderd te worden; • Otitis media met effusie; • Recidiverende otitis media.

Otitis media met effusie

Otitis media met effusie (OME) komt frequent voor bij kinderen met downsyndroom en lijkt langer te duren dan bij kinderen zonder downsyndroom. Waarschijnlijk draagt de persisterende OME bij aan het gehoorverlies dat frequent gevonden wordt bij kinderen met downsyndroom.

Ervaring is dat intensieve medicamenteuze en chirurgische behandeling van otitis media bij kinderen met downsyndroom leidt tot minder gehoorverlies, wanneer ingebed in een omvattend screeningsprogramma.

Aanbevelingen
Behandel kinderen met downsyndroom met dezelfde indicatie voor trommelvliesbuisjes (MOB) als de algemene bevolking. Behandel otitis media met effusie met dezelfde indicatie als de algemene bevolking. Pas wel een intensievere medicamenteuze en chirurgische behandeling toe bij kinderen met downsyndroom. Verricht voor en na plaatsen van MOB gehoortesten. Start laagdrempelig met gehoorrevalidatie wanneer MOB niet effectief of niet mogelijk zijn. Bied gehoorondersteuning aan bij persisteren van gehoorverlies (>25 dB) (**bone conduction device [BCD]**, gehoorapparaten, solo-apparatuur, ondersteuning van de communicatie met bijvoorbeeld gebaren).

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Gehoorscreening

Uitgangsvraag

Met welke frequentie moet gescreend worden op gehoorafwijkingen bij kinderen met downsyndroom boven de 10 jaar?

Aanbeveling

Aanbeveling-1 Sterke aanbeveling voor:
Screen bij kinderen met downsyndroom op gehoorverlies middels:

- tot de leeftijd van 5 jaar minimaal één keer per jaar controle door de KNO-arts en jaarlijks een gehoortest;
- na de leeftijd van 5 jaar minimaal elke twee jaar controle door de KNO-arts en op indicatie een gehoortest;
- na de leeftijd van 10 jaar minimaal elke drie jaar controle door de KNO-arts en op indicatie een gehoortest.

Verwijs moeilijk testbare kinderen naar een audiologisch centrum.

Stem de gehoortest af op de ontwikkelingsleeftijd. Vrije veldaudiometrie kan verricht worden bij een ontwikkelingsleeftijd van 7-15 maanden, spelaudiometrie en spraakaudiometrie vanaf een verbale ontwikkelingsleeftijd van respectievelijk 2 en 3 jaar.

De KNO-arts dient speciale aandacht te hebben voor:

- Vernauwde uitwendige hoorgangen met cerumen impactie. Aanwezig cerumen dient verwijderd te worden;
- Otitis media met effusie;
- Recidiverende otitis media.

Aanbeveling-2 Zwakke aanbeveling:
De KNO-arts dient speciale aandacht te hebben voor:

- Vernauwde uitwendige hoorgangen met cerumenimpactie. Aanwezig cerumen dient verwijderd te worden
- Otitis media met effusie
- Recidiverende otitis media

Overwegingen

Aangezien er in de literatuur geen longitudinale follow-up studies gevonden zijn voor gehoorscreening bij kinderen met downsyndroom is geen evidence based antwoord te geven op de vraag wat de optimale gehoorscreeningsfrequentie is op de kinderleeftijd.

In Nederland worden alle neonaten gescreend op gehoorverlies in de eerste 4 tot 7 dagen na de geboorte (https://www.pns.nl/draaiboek-gehoorscreening). Doel hiervan is om kinderen met een permanent gehoorverlies van minimaal 40 dB aan één of beide oren op te sporen. Bij de eerste gehoorscreening wordt getest met behulp van de oto-akoestische emissie methode (OAE-methode). Indien onvoldoende wordt de screening middels de OAE-methode herhaald. Als ook de uitslag van de tweede screening onvoldoende is, wordt een derde screening gedaan met de Auditory Brainstem Response methode (ABR-methode). Indien deze ook afwijkend is, wordt verwezen naar een audiologisch centrum voor verder onderzoek. Het doel is om bij kinderen met een permanent gehoorverlies binnen 6 maanden na de geboorte te beginnen met een passende interventie.

Gehoorverlies komt veel voor bij kinderen met downsyndroom. Op de kinderleeftijd gaat het vooral om conductieve verliezen als gevolg van aangeboren afwijkingen aan het gehoororgaan, chronische en recidiverende middenoorontstekingen, en/of cerumen impactie in vaak vernauwde gehoorgangen. Perceptief verlies en gemengd verlies komen ook geregeld voor.
Duidelijk is dat gehoorgang- en middenoorproblemen vaak voorkomen en dat het belangrijk is deze optimaal te behandelen zodat het gehoor geen extra belemmering vormt voor de taal-/spraakontwikkeling en daarmee voor de cognitieve en sociaal- emotionele ontwikkeling.

Er bestaat geen overeenstemming tussen verschillende richtlijnen ten aanzien van het vervolgschema voor KNO-onderzoek en audiologisch onderzoek voor kinderen met downsyndroom.
De richtlijn 'Vroegtijdige opsporing van gehoorverlies bij kinderen en jongeren' van het NCJ adviseert het Centrum voor Jeugd en Gezin (CJG), naast de neonatale gehoorscreening, ten minste eenmaal een gehoormeting te doen bij alle kinderen van 4 tot en met 6 jaar oud.
In de handreiking 'Screening, diagnostiek en behandeling van slechthorendheid bij mensen met een verstandelijke beperking.' van de NVAVG wordt voor kinderen met downsyndroom geadviseerd:
Kinderen van 0-5 jaar: minimaal eenmaal per jaar controle door de KNO-arts en tweemaal per jaar gehoordiagnostiek.
Kinderen van > 5 jaar: minimaal elke twee jaar controle door de KNO-arts en eenmaal per jaar gehoorscreening of -diagnostiek.
Volwassenen: tweemaal per jaar otoscopie en elke drie jaar gehoorscreening.
De Amerikaanse richtlijn voor kinderen met downsyndroom van de AAP adviseert congenitale gehoorscreening en gehoorscreening op de leeftijd van 6 maanden. Daarna wordt geadviseerd minimaal tweemaal per jaar gehoordiagnostiek tot normale gehoorlevels zijn bereikt (meestal op de leeftijd van 4 jaar); daarna eenmaal per jaar gehoorscreening (Bull 2022).

Frequente KNO- en gehoorscreening op jonge leeftijd (<10 jaar) lijkt raadzaam gezien het veelvuldig voorkomen van vernauwing van de uitwendige gehoorgangen met cerumenimpactie, otitis media met effusie (OME) en recidiverende otitis media. Advies is daarom dat kinderen met downsyndroom tot de leeftijd van 5 jaar minimaal 1 keer per jaar controle door de KNO-arts en een gehoortest krijgen. Na de leeftijd van 5 jaar vindt minimaal elke 2 jaar controle door de KNO-arts plaats en wordt een gehoortest uitgevoerd.

Bij kinderen met downsyndroom ≥ 10 jaar wordt geadviseerd minimaal elke 3 jaar controle door de KNO-arts en gehoorscreening te verrichten. Op indicatie wordt dit frequenter gedaan.

Gehoortest dient afgestemd te zijn op de ontwikkelingsleeftijd. Vrije veldaudiometrie kan verricht worden bij een ontwikkelingsleeftijd van 7-15 maanden, spelaudiometrie en spraakaudiometrie vanaf een verbale ontwikkelingsleeftijd van respectievelijk 2 en 3 jaar.

De KNO-arts dient daarnaast speciale aandacht te hebben voor:
Vernauwde uitwendige hoorgangen met cerumen impactie. Aanwezig cerumen dient verwijderd te worden.
Otitis media met effusie.
Recidiverende otitis media.
Bij persisterend gehoorverlies dient een interventie aangeboden te worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)
Het is belangrijk voor patiënten dat gehoorverlies tijdig wordt opgespoord, zodat zij optimale behandeling krijgen.
Door sommige kinderen met downsyndroom wordt de gehoortest als erg belastend ervaren, omdat zij angstig zijn of het moeilijk vinden goed mee te werken. Hierdoor kan de test ook onbetrouwbaar zijn. Een rustige opbouw en accepteren dat de gehoortest misschien een andere keer daadwerkelijk plaats vindt, kan helpend zijn. Thuis ‘oefenen’ kan ook enorm helpen.
Ouders merken gehoorverlies niet altijd op. Ze denken dan dat ‘niet luisteren’ bij downsyndroom hoort. Uitleg vanaf de geboorte over de anatomie van de gehoorgangen en de mogelijke gevolgen van oorontstekingen is belangrijk. Ook de uitleg dat oorontsteking tot gehoorverlies kan leiden is belangrijk.
Ervaring is dat veel kinderen met downsyndroom geen gehoorscreening krijgen bij het Centrum voor Jeugd en Gezin (CJG), enerzijds omdat ouders daar niet komen met hun kind en anderzijds omdat het CJG het niet aanbiedt. Ook lukt het niet altijd de kinderen te testen. Ouders zijn soms teleurgesteld door de beperkte kennis over downsyndroom. Dit betekent dat de gehoormetingen bij de KNO-arts of het audiologisch centrum moeten plaatsvinden.

Kostenaspecten
De gehoorscreening wordt vergoed in het basispakket van de zorgverzekering en is voor iedereen toegankelijk.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)
De gehoorscreening is voor iedereen toegankelijk.

Aanvaardbaarheid
Ethische aanvaardbaarheid: De diagnostiek lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.
Duurzaamheid: Bij de diagnostiek spelen duurzaamheidsaspecten geen duidelijke rol.
Haalbaarheid: De diagnostiek lijkt haalbaar. De diagnostiek is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Rationale van Aanbeveling-1

Gehoorverlies komt veel voor bij kinderen met downsyndroom. Het is belangrijk deze optimaal te behandelen zodat het gehoor geen extra belemmering vormt voor de taal-//spraakontwikkeling en daarmee voor de cognitieve en sociaal- emotionele ontwikkeling. Frequente KNO- en gehoorscreening lijkt raadzaam gezien het veelvuldig voorkomen van vernauwing van de uitwendige gehoorgangen met cerumenimpactie, OME en recidiverende otitis media.

Rationale van Aanbeveling-2
Gehoorverlies komt veel voor bij kinderen met downsyndroom. Op de kinderleeftijd gaat het vooral om conductieve verliezen als gevolg van aangeboren afwijkingen aan het gehoororgaan, chronische en recidiverende middenoorontstekingen, en/of cerumen impactie in vaak vernauwde gehoorgangen.

Onderbouwing

Achtergrond

Introduction (English)
Hearing problems are common in children with Down syndrome. The hearing loss is often not recognized by parents. Because children with Down syndrome often have impairments in multiple areas (cognitive functioning, hearing, vision, speech/language, and so on), good hearing is essential for the child's development. The incidences of hearing loss found in different studies vary widely. What is clear is that hearing loss is common: in 40-90% of children aged 6 years and older. Performing hearing screening and diagnostics in children with Down syndrome is often difficult. Even with the use of multiple instruments, such as Otoacoustic Emission (OAE) and audiometry, it is not always possible to get a good impression of hearing, making repeated examinations necessary. Sometimes a reliable result can only be obtained with an Auditory Brainstem Response (ABR). This is complicated by the fact that the ABR often musthas to be performed under sedation or anesthesia. Tests should be taken and interpreted in relation to developmental age. Free field audiometry can be performed at 7-15 months of developmental age, play audiometry at 2-2.5 years of verbal developmental age and speech audiometry from 3 years of verbal developmental age.

Samenvatting literatuur

Description of studies
No studies were included in the analysis of the literature.

Results
No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of Findings
No studies were included in the analysis of the literature.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
What is the value of annual hearing screening in children with Down syndrome, compared with hearing screening at a different frequency?

Table 1. PICO

Patients	children with Down syndrome older than 10 years
Intervention	screening for hearing impairments with frequency annually
Control	screening for hearing abnormalities with frequency other than annually
Outcomes	(more advanced) hearing loss, speech and language disorders
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials, other comparative studies

Relevant outcome measures

The guideline panel considered (more advanced) hearing loss as a critical outcome measure for decision making; and speech and language disorders as an important outcome measure for decision making.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until August 28, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 234 hits. Studies were selected based on the following criteria: relevant to the PICO, comparative study, in English or Dutch. Zero studies were selected based on title and abstract screening.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW; COUNCIL ON GENETICS; Burke LW, Berry SA, Geleske TA, Holm I, Hopkin RJ, Introne WJ, Lyons MJ, Monteil DC, Scheuerle A, Stoler JM, Vergano SA, Chen E, Hamid R, Downs SM, Grout RW, Cunniff C, Parisi MA, Ralston SJ, Scott JA, Shapira SK, Spire P. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. Pediatrics. 2022 May 1;149(5):e2022057010. doi: 10.1542/peds.2022-057010. PMID: 35490285.

Otitis media met effusie

Uitgangsvraag

Hoe dient otitis media met effusie behandeld te worden bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Behandel kinderen met downsyndroom met dezelfde indicatie voor trommelvliesbuisjes (MOB) als de algemene bevolking.

Behandel otitis media met effusie met dezelfde indicatie als de algemene bevolking. Pas wel een intensievere medicamenteuze en chirurgische behandeling toe bij kinderen met downsyndroom.

Verricht voor en na plaatsen van MOB gehoortesten.

Startlaagdrempelig met gehoorrevalidatie wanneer MOB niet effectief of niet mogelijk zijn.

Bied gehoorondersteuning aan bij persisteren van gehoorverlies (>25 dB) (bone conduction device [BCD], gehoorapparaten, solo-apparatuur, ondersteuning van de communicatie met bijvoorbeeld gebaren).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Vanwege het voorspelde ontbreken van methodologisch goede vergelijkende studies heeft de werkgroep besloten om geen search uit te voeren naar behandeling van otitis media met effusie bij kinderen met Downsyndroom. De gebruikte literatuur dateert hierdoor van voor 2011, de werkgroep is van mening dat nieuwe literatuur de aanbevelingen niet substantieel zou veranderen.
Er zijn wel enkele niet-vergelijkende studies uitgevoerd naar het plaatsen van trommelvliesbuisjes.

Het is onduidelijk wat de effectiviteit is van het plaatsen van trommelvliesbuisjes (MOB) wegens OME bij kinderen met downsyndroom. Lino (1999) vergeleek uitkomsten van het plaatsen van MOB bij kinderen met downsyndroom ten opzichte van kinderen zonder downsyndroom. De gemiddelde leeftijd van de kinderen was 5 jaar (2-13 jaar). In de groep kinderen met downsyndroom was 26% van de oren genezen na plaatsing van MOB ten opzichte van 78% van de oren in de groep kinderen zonder downsyndroom. De incidentie van complicaties (perforatie, atelectase van het trommelvlies en cholesteatoom) was bij de kinderen met downsyndroom 26 % versus 10% in de controle groep. Overigens werd cholesteatoom ook gevonden in oren zonder MOB. De incidentie van otorrhea door de MOB trad bij 71,5% van de kinderen met downsyndroom op versus 35,7% van de kinderen zonder downsyndroom.

Na plaatsing van MOB kon bij 36/50 oren van kinderen met downsyndroom gehoorverlies worden aangetoond (>25 dB) en bij 3/50 oren van de kinderen zonder downsyndroom. Overigens wordt niet vermeld of het hier een conductief of een perceptief gehoorverlies betrof.

Seilikowitz (1993) verrichtte gehoortesten 4-6 weken na het plaatsen van MOB in een groep oudere (>6 jaar)

kinderen met en zonder downsyndroom. In de groep kinderen met downsyndroom had 40% van de oren gehoorverlies > 20 dB (17% > 41 dB) ten opzichte van 9% in de groep kinderen zonder downsyndroom. Er werden geen complicaties gezien in beide groepen.

In beide studies werd alleen gekeken naar een groep oudere kinderen. Het is goed mogelijk dat bij hen al gehoorverlies ontstaan was in de periode voor de interventie. Het is niet uitgesloten dat intensievere behandeling op jongere leeftijd dit had kunnen voorkomen. Ook is er een opvallend hoog percentage complicaties.

Shott (2001) verrichte sinds 1999 een longitudinale studie naar gehoorproblemen bij jonge kinderen (<2 jaar) met downsyndroom. Zij vond dat 40 van de 48 kinderen hun beste gehoortest bereikten na het plaatsen van 1 of meer MOB. Om snelle uitgroei van trommelvliesbuisjes te voorkomen werd gebruik gemaakt van T-buisjes. Er was geen controle groep. Na een follow-up van 1 jaar had 98% van de kinderen een normaal gehoor. De MOB behandeling was ingebed in een zeer intensief programma met frequent KNO-onderzoek (iedere drie maanden), halfjaarlijks OAE screening tot de leeftijd van 3-4 jaar en daarna 1 keer per jaar, aangevuld met vrije veld audiometrie bij een ontwikkelingsleeftijd van 18 maanden, verwijderen van afsluitende cerumen (geeft 25 tot maximaal 40 dB gehoorverlies), en antibiotische behandeling van chronische bovenste luchtweginfecties.

Twee oudere studies suggereren dus dat plaatsing van MOB voor OME minder effectief is bij kinderen met downsyndroomdan bij kinderen zonder downsyndroom. Aangezien het hier een groep oudere kinderen betrof is het niet zeker of eerder ingrijpen effectiever geweest zou zijn. Recenter onderzoek suggereert dat intensieve medicamenteuze en chirurgische behandeling van otitis media bij kinderen met downsyndroomleidt tot minder gehoorverlies, wanneer ingebed in een omvattend screeningsprogramma.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Er is onvoldoende onderzoek gedaan om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van de plaatsing van MOB bij OME bij kinderen met downsyndroom. Het doel van de behandeling is het verbeteren van het gehoor. Omdat effectiviteit van de behandeling onzeker is lijkt het raadzaam het gehoor te controleren na plaatsing van MOB. Indien een gehoorverlies van meer dan 25 dB persisteert moeten aanpassingen (BAHA, gehoorapparaten, ondersteuning van de communicatie met bijvoorbeeld gebaren) overwogen worden. Solo-apparatuur kan nuttig zijn bij auditieve verwerkingsproblemen.

Onderbouwing

Achtergrond

Otitis media met effusie (OME) komt frequent voor bij kinderen met downsyndroom en lijkt langer te duren dan bij kinderen zonder downsyndroom. Waarschijnlijk draagt de persisterende OME bij aan het gehoorverlies dat frequent gevonden wordt bij kinderen met downsyndroom. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit een negatieve invloed heeft op de taal/spraak ontwikkeling, en daarmee op de cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling, waarbij in vergelijking met kinderen zonder verstandelijke beperking een licht gehoorverlies al gevolgen kan hebben voor het dagelijkse functioneren en de ontwikkeling.

Zoeken en selecteren

No systematic review was performed as control treatment was not deemed reasonable.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Iino Y, Imamura Y, Harigai S, Tanaka Y. Efficacy of tympanostomy tube insertion for otitis media with effusion in children with Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999 Aug 5;49(2):143-9. doi: 10.1016/s0165-5876(99)00117-2. PMID: 10504021.
Selikowitz M. Short-term efficacy of tympanostomy tubes for secretory otitis media in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol. 1993 Jun;35(6):511-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.1993.tb11681.x. PMID: 8504893.
Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2001 Dec 1;61(3):199-205. doi: 10.1016/s0165-5876(01)00572-9. PMID: 11700189.

Neurologie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van neurologische voorlichting en screening bij kinderen met het syndroom van Down?

Aanbeveling

Wees alert op het voorkomen van epilepsie bij kinderen met downsyndroom.

Syndroom van West:

- Overweeg ouders in de eerste levensmaanden uit te leggen dat tot de leeftijd van 1,5 jaar een kleine, maar verhoogde kans is op het ontwikkelen van infantiele spasmes (salaamkrampen). Adviseer om een filmopname te maken en spoedig contact te zoeken met behandelend kinderarts wanneer deze spasmes optreden.
- Start zo spoedig mogelijk met diagnostiek en optimale behandeling bij infantiele spasmes, in overleg met een kinderneuroloog.
- Overweeg het Syndroom van West bij kinderen met downsyndroom te behandelen met ACTH als eerste keuze in plaats van vigabatrine. Ook ketogeen dieet is een beschreven behandelmogelijkheid.

Verwijs naar een kinderneuroloog bij (verdenking op) cerebrovasculaire problematiek. Zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn verdient het aanbeveling dezelfde medicamenteuze of chirurgische behandeling voor Moyamoya syndroom toe te passen als in de algemene bevolking.

Verwijs naar een kinder-neuro-oncoloog bij verdenking op een tumor van het centraal zenuwstelsel.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Ouders informeren ten aanzien van de mogelijkheid op het ontstaan van infantiele spasmes heeft als voordeel dat mogelijk eerder behandeling gestart kan worden. Het heeft als nadeel dat het meer ongerustheid kan geven voor de ouders.
De aanbeveling ten aanzien van ACTH behandeling berust op weinig evidence in de literatuur.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
Sommige ouders zullen wel ingelicht willen worden tav de infantiele spasmes, anderen wellicht niet. Dat is lastig vooraf te weten. Het is echter wel belangrijk dat zij de basale informatie krijgen. Het herkennen van de signalen kan vroegtijdige signalering door artsen verbeteren. Te weinig informatie kan ertoe leiden dat ouders denken dat de signalen bij downsyndroom horen.
Advies is om duidelijk aan te geven dat de meeste kinderen geen infantiele spasmes krijgen. Maar dat er een paar signalen zijn waar ze wel op moeten letten.

Kosten (middelenbeslag)
Het is niet te verwachten dat er extra kosten verbonden zijn aan de aanbevelingen. Het consult duurt wellicht iets langer. Het eerder ontdekken van de symptomen kan wellicht weer kosten besparen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Implementatie van de aanbevelingen zal een klein beetje extra tijd vragen in een consult, maar verder geen grote veranderingen impliceren.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Ouders informeren tav de mogelijkheid op het ontstaan van infantiele spasmes kan er voor zorgen dat deze eerder gediagnosticeerd zouden kunnen worden met daarbij eerder start van behandeling en mogelijk daardoor een betere prognose tav de ontwikkeling.

Onderbouwing

Achtergrond

- Bij 1.6-23,1 % (mediaan 7,5%) van de kinderen met downsyndroom komt epilepsie voor. (Kats 2020)
- Het vaakst voorkomend (meer dan 1/3^{e} van epilepsie bij downsyndroom) is het syndroom van West met de – voor dit syndroom kenmerkende – salaamkrampen die meestal beginnen op de leeftijd van 6-8 maanden (range 2-18 maanden). (Marandi 2017)
- Hoewel zeldzaam, komen arterieel ischemische herseninfarcten bij kinderen met downsyndroomvaker voor dan in de algemene populatie.
- Tumoren van het centraal zenuwstelsel komen minder vaak voor dan in de algehele populatie.

Samenvatting literatuur

Description of studies

Epilepsie
Studies naar de prevalentie van epilepsie bij kinderen met DS rapporteren verschillende percentages. Het merendeel van de Westerse studies komt tot een prevalentie van 6% à 8 %. (Arya 2011, Smigielska-Kuzia 2009, Eisermann 2003, Kats 2020) Japanse en Chinese studies komen daarentegen tot percentages die gelijk liggen aan de percentages in de algemene populatie. (Arya 2011)
Debuut van de epilepsie bij DS toont een bimodale verdeling. Bij 40-60% van de kinderen begint het vóór de leeftijd van 1 jaar, bij een klein deel op kinder- of jongvolwassen leeftijd en bij 40% in of na het derde decennium van het leven. (Arya 2011, Kats 2020).
Het **syndroom van West (synoniem: infantiele spasmes/ epileptische spasmes)** is de meest voorkomende vorm van epilepsie bij kinderen met DS. Bij een meta-analyse werden 294 kinderen met Syndroom van Down en epilepsie beschreven waarvan 110 (37.4% (95% CI 31.9%-42.9%)) het syndroom van West hadden. (Kats 2020) Onder het 1e jaar komen voornamelijk het syndroom van West en in mindere mate tonisch-clonisch aanvallen met myoclonieën voor (Eisermann 2003). Kenmerkend voor het syndroom van West is het optreden van salaamkrampen of infantiele spasmen die meestal beginnen op de leeftijd van 6-8 maanden (range 2-18 maanden) (Marandi 2016). De salaamkrampen treden op in clusters, vaak meerdere clusters per dag. Zowel een flexiespasme, een extensiespasme als een gemengd flexie-extensie spasme kan worden gezien.[353] De diagnose syndroom van West wordt gesteld als aan 2 of 3 kenmerken wordt voldaan van de trias: 1) salaamkrampen; 2) hypsaritmie op het EEG; 3) terugval of stilstand in ontwikkeling.

Infantiele spasmen hebben effect op de ontwikkeling van het kind. Uit de literatuur blijkt dat er regressie in ontwikkeling is vanaf het ontstaan van de spasmen, waarbij de leeftijd van invloed is.
Belangrijk is te beseffen dat infantiele spasmes niet makkelijk herkend worden ten gevolge van de subtiliteit van de symptomen en/of worden aangezien als onderdeel van tragere ontwikkeling bij DS of als gastro-oesofageale reflux. In verschillende studies worden de tijdsduur tussen het debuut van de infantiele spasmes en aanvang van de behandeling beschreven van een maand tot 25 maanden.
Een studie liet zien dat wanneer de behandelvertraging minder dan 2 maanden was de epileptische aanvallen eerder stopte (P=0.002), patiënten zich beter ontwikkelde (P=0.004) en er minder autisme optrad (P=0.006). (Eiserman 2003)
Er zijn aanwijzingen dat als de spasmen op latere leeftijd beginnen, er een minder nadelig effect is en er gedeeltelijk herstel van de ontwikkeling optreedt zodra de spasmen stoppen. (Eisermann 2003)
Afwijkingen op de MRI hersenen worden vaker gezien (42%), maar mogelijke relevante etiologische abnormaliteiten waren daarbij zeldzaam (16%). Structurele congenitale of verworven abnormaliteiten waren geassocieerd met persisterend gebruik van anti-aanvalsmedicatie en ook met refractaire epilepsie, maar de MRI uitkomst had geen invloed op het behandelplan. Of een MRI altijd geindiceerd is staat daarmee dus ter discussie. (Trowbridge 2019)
Het syndroom van West wordt behandeld met ACTH/prednison en/of vigabatrine. Een meta-analyse van behandelresultaten liet zien dat bij de in totaal 85 behandelde patienten met DS en het Syndroom van West 81% een goede respons had op ACTH/corticosteroids (81%), waarbij bij 30% de epilepsie recidiveerde na staken van de therapie. De respons op Vigabatrin was 55% met een recidief percentage van 25%. Combinatie therapie had een respons van 74%, terwijl een combinatie van verschillende andere antiepileptica slechts 31% respons had. Bijwerkingen die beschreven zijn bij DS van de behandeling zijn vergelijkbaar met de populatie zonder DS. (Kats 2020).
Er zijn in totaal 10 patienten beschreven die behandeld werden met een ketogeen dieet bij refractaire epilepsie. Acht hiervan hadden effect van de behandeling en bij 4 was er totale controle van de epilepsie. Beschreven bijwerkingen van het ketogene dieet zijn net als bij andere patiënten passagere braken, lethargie, weigeren van eten en/of drinken en diarree. (Merandi 2017, Ahn 2017, Herano 2015)

Het **Lennox-Gastaut syndroom** is zeldzaam bij kinderen met DS Lennox-Gastaut syndroom wordt gekenmerkt door een trias van 1) medicatieresistente epilepsie met tonische en atone aanvallen, atypische absences; 2) kenmerkende EEG afwijkingen; en 3) cognitieve achteruitgang. Lennox Gastaut lijkt zich bij kinderen met DS net iets anders te presenteren, namelijk met frequente myoclonieen (MacDonald 2021). Daarnaast worden bij een groot deel van de kinderen met DS en Lennox-Gastaut syndroom reflex aanvallen gezien, die worden uitgelokt door onverwachte sensorische stimulatie, zoals geluid, aanraken, contact met water in het gezicht, contact met glas tegen de mond en emoties (Ferlazzo 2009). Reflex aanvallen kunnen ook voorkomen zonder dat er sprake is van het Lennox-Gastaut syndroom. (Arya 2011)
Bij kinderen met DS ontstaat het Lennox-Gastaut syndroom op de leeftijd van 5-16 jaar met een gemiddelde van 9 jaar; dit is later dan gemiddeld voor kinderen met Lennox-Gastaut in het algemeen (Ferlazzo 2009).

Epilepsiesyndromen kunnen met het ouder worden van een kind met DS veranderen. Het syndroom van West kan na adequate behandeling overgaan in verschillende andere aanvalstypen, zoals focale aanvallen met of zonder verminderde gewaarwording (Arya 2011). Echter het percentage kinderen met syndroom van West en

DS dat epilepsie houdt is kleiner dan bij kinderen met syndroom van West zonder DS. (Beatty 2016). Andere vormen van epilepsie, zoals focale aanvallen met of zonder verminderde gewaarwording worden ook regelmatig beschreven bij kinderen met DS.

Het fenomeen van de **"late-onset myolonic epilepsy in Down syndrome" (LOMEDS)** dat in de literatuur soms ook beschreven wordt als "senile myoclonic epilepsy in Down syndrome" is gezien het optreden op de volwassen leeftijd, niet opgenomen in deze richtlijn.

Cerebrovasculaire problematiek
Kinderen met DS hebben, alhoewel nog steeds heel zeldzaam, een verhoogd risico op arterieel ischemische herseninfarcten. Risicofactoren voor een ischemische beroerte bij mensen met DS zijn congenitale hartafwijkingen en het Moyamoya syndroom (Roach 2008, De Borchrave 2002).
Moyamoya (Japans voor 'rookwolkje') ziekte is een angiografische beschrijving voor een dubbelzijdige stenose of occlusie van de distale arteria carotis interna en/of grote aftakkingen hiervan, gepaard gaande met de ontwikkeling van een abnormaal collateraal netwerk van kleine vaatjes distaal van de occlusies. Hoewel Moyamoya vaker voorkomt bij kinderen met DS dan in de algemene populatie, is het ook bij DS erg zeldzaam (<1%) (De Borchrave 2002). De vasculaire stenose is geleidelijk progressief en kan asymmetrisch zijn. Klinische symptomen van Moyamoya bij kinderen zijn: TIA's, herseninfarcten, migraineuze hoofdpijn, insulten of cognitieve achteruitgang. Een hemiparese is het meest voorkomende symptoom van cerebrale ischemie ten gevolge van Moyamoya. De behandeling van Moyamoya bij kinderen met DS is niet anders dan die in de algemene populatie, en bestaat uit aspirine, ruime vochtintake en chirurgische technieken die de doorbloeding van de cortex verbeteren (bypass of indirecte neovascularisatie-bevorderende ingrepen) (Roach 2008, De Borghrave 2002).

Centraal zenuwstelsel tumoren
Hersentumoren zijn bij kinderen de meest voorkomende solide tumor, maar zijn bij Down syndroom erg zeldzaam (de prevalentie is niet precies bekend) (Satge 1998). Net als solide tumoren in het algemeen lijken de meeste tumoren van het CZS minder vaak voor te komen bij DS in vergelijking met de kinderen zonder DS, echter bij gliomen lijkt dit verschil er niet te zijn (Satge 2013). De meest vaak voorkomende tumoren bij deze kinderen zijn de kiemceltumoren. Hierbij zijn behandel gerelateerde bijwerkingen en mortaliteit vaker voorkomend en kan hierbij overwogen worden om een aangepast behandelstrategie toe te passen. (Harris 2022).

Neurologische gevolgen bij afwijkingen in de wervelkolom
In hoofdstuk C.5 worden de afwijkingen in de wervelkolom bij kinderen met DS besproken en de neurologische gevolgen die hierbij kunnen optreden.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What are the advantages and disadvantages of providing education on neurological symptoms to parents/carers of children with Down syndrome?

P (Patients)	children with Down's syndrome
I (Intervention)	Parental education on neurological abnormalities with respect to epilepsy, West's syndrome, Moyamoya, lennox gastaux, infantile spasm, hypsarrhythmia, germ cell tumours, stroke, cerebrovascular ischemia, cerebrovascular disease, carpal tunnel syndrome, atlanto axial subluxation,
C (Comparison)	usual care
O (Outcomes)	number of episodes, complaints, effective treatment, anxiety, false-positive reports, adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered number of episodes as a critical outcome measure for decision making; and complaints, effective treatment, anxiety, false-positive reports, and adverse events as an important outcome measure for decision making.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until May 5th, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 109 hits. Studies were selected based on the following criteria: relevance to the PICO, article in Dutch or English, study design was systematic review, randomized controlled trial or observational cohort study. studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 108 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 1 study was included.

Results

Te weinig resultaten om de PICO te beantwoorden.
Daarna een uitgebreide literatuur search gedaan om informatie te vergaren over incidentie, beloop, behandeling en prognose van neurologische ziekten bij kinderen met Down syndroom.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ahn WK, Park S, Kim HD. Protein-Losing Enteropathy as a Complication of the Ketogenic Diet. Yonsei Med J. 2017 Jul;58(4):891-893. doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.891. PMID: 28541008; PMCID: PMC5447126.
Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. Epileptic Disord. 2011;13:1-7.
Beatty CW, Wrede JE, Blume HK. Diagnosis, treatment, and outcomes of infantile spasms in the Trisomy 21 population. Seizure. 2017 Feb;45:184-188. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.016. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28088035.
de Borchgrave V, Saussu F, Depre A, De Berker DA. Moyamoya disease and Down syndrome: case report and review of the literature. Acta Neurol Belg. 2002;102:63-66.

Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, et al. Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. Epilepsy Res. 2003;55:21-27.
Ferlazzo E, Adjien CK, Guerrini R, Calarese T, Crespel A, Elia M, et al. Lennox-Gastaut syndrome with late-onset and prominent reflex seizures in trisomy 21 patients. Epilepsia. 2009;50:1587-1595.
Harris MK, Graham RT, Cappellano AM, Margol AS, Michaiel G, Crawford JR, Ioakeim-Ioannidou M, Stanek JR, Liu KX, MacDonald SM, Abdelbaki MS. Multi-institutional analysis of central nervous system germ cell tumors in patients with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2022 Oct;69(10):e29830. doi: 10.1002/pbc.29830. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35686831.
Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. Brain Dev. 2015 Jan;37(1):18-22. doi: 10.1016/j.braindev.2014.01.015. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24559837.
Jea A, Smith ER, Robertson R, Scott RM. Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: outcome after surgical revascularization. Pediatrics. 2005;116:e694-e701.
Kats DJ, Roche KJ, Skotko BG. Epileptic spasms in individuals with Down syndrome: A review of the current literature. Epilepsia Open. 2020 Jun 30;5(3):344-353. doi: 10.1002/epi4.12412. PMID: 32913943; PMCID: PMC7469826.
Macdonald M, Crawford J, Datta AN. Children With Trisomy 21 and Lennox-Gastaut Syndrome With Predominant Myoclonic Seizures. J Child Neurol. 2021 Oct;36(11):1027-1033. doi: 10.1177/08830738211026072. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34315269.
Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. Epilepsia. 2010;51:2168-2174.
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;39:2644-2691.
Satgé D, Nishi M, Sirvent N, Vekemans M, Chenard MP, Barnes A. A tumor profile in Patau syndrome (trisomy 13). Am J Med Genet A. 2017 Aug;173(8):2088-2096. doi: 10.1002/ajmg.a.38294. Epub 2017 May 25. PMID: 28544599.
Satgé D, Stiller CA, Rutkowski S, von Bueren AO, Lacour B, Sommelet D, Nishi M, Massimino M, Garré ML, Moreno F, Hasle H, Jakab Z, Greenberg M, von der Weid N, Kuehni C, Zurriaga O, Vicente ML, Peris-Bonet R, Benesch M, Vekemans M, Sullivan SG, Rickert C. A very rare cancer in Down syndrome: medulloblastoma. Epidemiological data from 13 countries. J Neurooncol. 2013 Mar;112(1):107-14. doi: 10.1007/s11060-012-1041-y. Epub 2013 Jan 11. PMID: 23307327.
Smigielska-Kuzia J, Sobaniec W, Kulak W, Bockowski L. Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down syndrome. J Child Neurol. 2009;24:416-420.
Trowbridge SK, Yuskaitis CJ, Baumer N, Libenson M, Prabhu SP, Harini C. Brain MRI abnormalities in patients with infantile spasms and Down syndrome. Epilepsy Behav. 2019 Mar;92:57-60. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.12.013. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30616066.

Oogheelkunde

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van behandeling met een bifocale bril bij kinderen met downsyndroom en een oogafwijking?

Wat is de rol van screening voor keratoconus bij kinderen met downsyndroom?

Wat is de invloed van Cerebral Visual Impairment op de visus van kinderen met downsyndroom en welke diagnostiek is hierbij passend?

Aanbeveling

Zie het screeningsschema hieronder (Tabel Schema voor preventieve oogheelkundige controles bij downsyndroom) voor de frequentie van verwijzing naar de oogarts en orthoptist.

Verwijs tussentijds bij nieuwe visusklachten, strabismus, nystagmus en toename astigmatisme naar de orthoptist of oogarts.

Corrigeer zo goed mogelijk de refractieafwijking voor veraf en nabij:

- Controleer het kind op refractieafwijkingen, zie voor frequentie Tabel 1.
- Bepaal of er een accommodatietekort is, bij voorkeur met dynamische skiascopie.
- Corrigeer bij accommodatietekort de volledige refractieafwijking, ook kleine refractieafwijkingen.
- Schrijf vanaf 2 jaar (als kind zittend een taakje kan doen) een bifocale bril voor
    - bij accommodatietekort en/of
    - esotropie (convergent scheelzien).
- Schrijf bij bovenstaande indicaties bifocale glazen voor met volledige correctie voor veraf en additie (+2,5 dioptrie) hoog in het glas, met de grenslijn op het midden van de pupil.

Informeer de ouders over de minder goede gezichtsscherpte, verlaagde contrastgevoeligheid en accommodatietekort. Hiermee dient rekening gehouden te worden (materiaal uitvergroten, zorgen voor goed contrast, boek met platen dichterbij houden bijvoorbeeld tijdens kringgesprek).

Wijs ouders op het belang van schoonhouden van ooglidranden om wrijven te voorkomen in verband met schade aan het oog.

Screen bij de routine oogheelkundige/orthoptische controles vanaf 12 jaar op keratoconus.
Controleer jaarlijks indien keratoconus vermoed wordt en verwijs tijdig door naar een specialistisch centrum bij bewezen verandering van de cilinder, toename corneale kromming of afname corneale dikte in verband met behandelmogelijkheid (crosslinking).

Voer het visueel functieonderzoek bij kinderen met downsyndroom indien mogelijk uit zoals in de richtlijn ‘Cerebral Visual Impairment (CVI)’ beschreven staat.

Voor non-verbale onderzoeksmethoden of algemeen oogheelkundig onderzoek bij moeilijk testbare kinderen, voor een brilgewenningstraject en/of visuele revalidatie kan altijd rechtstreeks verwezen worden naar een regionale instelling voor blinden en slechtzienden.

Overwegingen

Screeningsadviezen

In de onderstaande tabel zijn de screeningadviezen geformuleerd voor mensen met downsyndroom. Voor algemene screeningsadviezen bij vroegtijdig opsporen van visuele beperkingen zie ook richtlijn CVI.

Tabel 1: Schema voor preventieve oogheelkundige controles bij downsyndroom

Leeftijd	Controle op	Door wie
0-2 maanden	cataract	oogarts
12-14 maanden	oogbewegingen, strabismus, amblyopie, refractie, nystagmus, cataract, indien mogelijk visus, bij een vermoeden van CVI, volg screening volgens richtlijn CVI	orthoptist / oogarts*
2-3 jaar	idem als bij 12-14 maanden, visus en accommodatie (dynamische skiascopie)	orthoptist / oogarts*
4-4,5 jaar	idem als bij 3 jaar	orthoptist / oogarts*
6 jaar	idem als bij 3 jaar	orthoptist / oogarts*
8-18 jaar: iedere 2 jaar	Visus, refractie, accommodatie (dynamische skiascopie), cataract, vanaf 12 jaar ook op keratoconus (zo mogelijk met keratometrie/ topografie) en bij een vermoeden van CVI, volg screening volgens richtlijn CVI	orthoptist / oogarts *

* Bij non-verbale of moeilijk testbare kinderen is verwijzing naar een regionale instelling voor blinden en slechtzienden te overwegen. Hier beschikt men over teams die gespecialiseerd zijn in onderzoek bij kinderen met een verstandelijke en/of meervoudige beperking.

In het algemeen werden beperkt vergelijkende studies gevonden over oogafwijkingen bij kinderen met downsyndroom, waaronder enkele over de interventie bifocale bril. De overige aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion.

Cataract

In diverse studies worden verschillende percentages cataract bij downsyndroom beschreven. Voor congenitaal cataract varieert het tussen 1,4% en 13%; voor congenitaal en verworven cataract samen tussen 4% en 37% (da Cunha & Moreira 1996; Gonzalez. 1996; Wong & Ho 1997; Tsiaras. 1999; Merrick & Koslowe 2001; Kim. 2002; Haargaard & Fledelius 2006; Liza-Sharmini. 2006; Stephen. 2007; Fimiani. 2007; Akinci. 2009). Op de leeftijd van 12 à 13 jaar kan zich cataracta coerulea ontwikkelen. Daarnaast kan bij oudere kinderen en jongvolwassenen ook cataract vastgesteld worden.
In ongeveer 50% van pasgeborenen met downsyndroom met cataract is de cataract zo ernstig dat het de

visuele ontwikkeling direct bedreigt (Haargaard & Fledelius 2006). Het is belangrijk bij deze pasgeborenen binnen 3 maanden operatief in te grijpen, omdat op deze jonge leeftijd snel een diepe deprivatie-amblyopie kan ontstaan die zeer moeilijk te behandelen is als zij langer bestaat (Santoro. 2017).
Uit een onderzoek in Engeland bleek dat bij 50% van de kinderen met cataract tijdens screening door diverse medische professionals de cataract niet voor de 3de maand ontdekt wordt. Het is daarom nodig het eerste onderzoek specifiek door een oogarts te laten doen (Rahi & Dezateux 1999).

Strabismus
Strabismus komt bij downsyndroom vaker voor (15-47%) dan bij andere kinderen (Wong & Ho 1997; Haugen & Hovding 2001; Cregg. 2003; John. 2004; Yurdakul. 2006; Stephen. 2007; Munoz-Ortiz. 2022). Esotropie treedt daarbij beduidend vaker op dan exotropie (verhouding 9:1). Het ontstaat vaak pas na het tweede jaar, met het hoogste percentage rond de leeftijd van 4 jaar (67% tussen de 3 en 6 jarige leeftijd) (Haugen & Hovding 2001). In veel gevallen wordt het scheelzien veroorzaakt door een accommodatiestoornis (de Weger. 2020). Het kan ook veroorzaakt worden door een ongecorrigeerde refractieafwijking, of los daarvan optreden (Cregg. 2003; Haugen & Hovding 2001). Het dragen van een bifocale bril met volledige correctie van refractieafwijkingen verhielp of reduceerde de esotropie binnen een paar weken bij kinderen met downsyndroom met accommodatietekort in een gerandomiseerde klinische trial, terwijl dat niet gebeurde in de groep met unifocale brillen met volledige correctie van de refractieafwijkingen (de Weger. 2020).
Als een esotropie na het tweede jaar optreedt, is er in die eerste jaren bij die kinderen wel binoculair- en stereozien ontwikkeld, zodat het voor deze groep belangrijk is snel te verwijzen en (in overleg met ouders en orthoptist of oogarts) te behandelen (met bifocale bril en in sommige gevallen scheelzienoperatie) om het binoculairzien terug te krijgen/te behouden (Jacobs. 2011; Simonsz & Kolling 2011; de Weger. 2020).

Amblyopie
Zowel door het scheelzien als door een eventueel oorzakelijke refractieafwijking kan amblyopie ontstaan, die zoveel mogelijk behandeld moet worden in de eerste kinderjaren. Tijdige verwijzing is dus noodzakelijk. De orthoptist is hiervoor de aangewezen behandelaar. Voor het slagen van de amblyopiebehandeling is goede therapietrouw nodig. De orthoptist kan de juiste begeleiding hierbij geven. Een kleine scheelzienshoek is in veel gevallen moeilijk diagnostiseerbaar door iemand zonder specifieke competentie. Dit komt door het pseudostrabismus ten gevolge van de epicanthus, gevormd door de kenmerkende morfologie van de oogleden bij downsyndroom. Een amblyopie ontwikkelt zich (juist) ook bij een kleine, onopvallende scheelzienshoek.

Nystagmus
Een nystagmus wordt bij 6-33% van de mensen met downsyndroom gezien (Wagner et al, 1990; Wong & Ho 1997; Averbuch-Heller. 1999; Merrick & Koslowe 2001; Kim. 2002; Liza-Sharmani. 2006; Stephen. 2007; Fimiani. 2007; Munoz-Ortiz. 2022; Haseeb. 2022). Meestal is de nystagmus aangeboren. De vorm is gewoonlijk horizontaal met kleine amplitude en hoge frequentie. Nystagmus komt vaak voor bij een esodeviatie (Wagner et al, 1990; Averbruch-Heller. 1999).
Nystagmus kan de oorzaak zijn van een torticollis, doordat de hoofdstand wordt opgezocht waarbij de nystagmus het minst storend aanwezig is (Dumitrescu. 2011). Ook andere oorzaken voor een torticollis worden door Dumitrescu genoemd, zoals refractieafwijkingen, ptosis, unilateraal gehoorverlies, spier- en skeletafwijkingen. De oorzaak van de nystagmus is waarschijnlijk van motorische aard of hij heeft te maken

met de gezichtsscherpte, maar kan, zeker als deze op oudere leeftijd ontstaat, een neurologische oorsprong hebben. Onduidelijk blijft de toegevoegde waarde van beeldvorming bij diagnostiek (Wong. 2016). Nystagmus is niet te genezen, maar kan, met de leeftijd of door het corrigeren van een eventuele refractieafwijking waardoor er visusverbetering optreedt, verminderen (Oladiwura. 2022). Soms kan met behulp van een prisma of een operatie (bij zeer storende torticollis) het nulpunt van de nystagmus verlegd worden, waardoor de torticollis vermindert (Bagheri. 2010). Daarom is het belangrijk kinderen met een nystagmus naar de orthoptist of oogarts te verwijzen.

Blepharitis

Een blepharitis komt bij 4-10% van de kinderen met downsyndroom voor (Roizen. 1994; Wong & Ho 1997; Liza-Sharmani. 2006; Fimiani. 2007). Het bestaan van blepharitis vergroot de kans op het ontstaan van hordeola. Dit is een ontsteking van talgklieren, ook wel strontje genoemd. Door sommigen wordt een relatie gelegd tussen het bestaan van een blepharitis (en daardoor veelvuldig oogwrijven), met het ontstaan van keratoconus (Liyanage & Barnes 2008). Het goed schoonhouden van de ooglidranden is belangrijk (Liyanage & Barnes 2008). Bij recidiverende klachten is verwijzing naar de oogarts geïndiceerd.

Verstopte ductus lacrimalis

Traanklachten ontstaan doordat bij kinderen met downsyndroom het traanbuisje vaak vernauwd is, waardoor het traanvocht minder goed vanuit de neus wordt aangezogen. Hierdoor komt verstopping van de ductus lacrimalis vaker voor (3-36%) (Liza-Sharmani. 2006; Stephen. 2007; Fimiani. 2007).Behalve door obstructie van de traanbuis zouden klachten van tranen ook verklaard kunnen worden door de slappere ooglidspieren, waardoor de pompfunctie minder goed werkt (Salvio. 2007).

Glaucoom

Er bestaat een aangeboren vorm en een verworven vorm van glaucoom (op latere leeftijd of bijvoorbeeld na operaties). Twee studies geven een percentage voor de aangeboren vorm van 0,7% en 1% (Roizen. 1994; Wong & Ho 1997). Een andere studie geeft bij een groep van 0-17 jarigen glaucoom bij 7%, zonder vermelding of deze aangeboren of verworven is (Liza-Sharmani. 2006).
Bij de aangeboren vorm van glaucoom wordt het oog groter, een zogeheten buphtalmus. Klachten zijn tranende ogen, lichtschuwheid, pijn in de ogen en een bolle troebele cornea. De cornea neemt toe in diameter. Deze aangeboren vorm is zeldzaam, maar vormt een bedreiging voor de gezichtsscherpte en voor het gezichtsveld (Russell-Eggitt 1997).
Bij verdenking op congenitaal glaucoom is directe verwijzing naar de oogarts geïndiceerd. De diagnose moet gesteld op het klinische beeld: tranen, blepharospasmus, overgevoeligheid voor licht en bij onderzoek: hazy cornea, oogdruk en aspect van de papil. De verworven vorm is verraderlijk: lange tijd zijn er geen klachten tot er ineens een aanzienlijke gezichtsveldbeperking optreedt. Bij kinderen met downsyndroom zijn hierover niet veel gegevens bekend (Yokoyama. 2006).

Onderbouwing

Achtergrond

Afwijkingen zoals cataract, strabismus, nystagmus, blepharitis, verstopte ductus lacrimalis en glaucoom komen vaker bij downsyndroom voor. Ook refractieafwijkingen, accommodatiestoornis, keratoconus en CVI

worden vaak gezien. Omdat de richtlijn bij deze laatstgenoemde aandoeningen herzien is, staan deze in aparte submodules uitgewerkt.

Introduction (English)
Ocular disorders are common in children with Down syndrome (Creavin & Brown 2009, Little, 2013; Aslan, 2014; Watt, 2015; Munoz-Ortiz, 2022; Mathan, 2022; Jain, 2023). Timely screening is necessary to prevent unnecessary visual impairment (Purpura, 2019; Haseeb, 2022). Also, timely correction of refractive errors can be preventive in children with Down syndrome to avoid visual impairment (Postolache, 2021; Anderson 2024).

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings
PICO (1.1)
Population: Children with Down syndrome
Intervention: Bifocal glasses
Comparator: Usual care

<table>
<tr><th rowspan="2">Outcome
Timeframe</th><th rowspan="2">Study results and measurements</th><th colspan="2">Absolute effect estimates</th><th rowspan="2">Certainty of the Evidence
(Quality of evidence)</th><th rowspan="2">Summary</th></tr>
<tr><th>usual care</th><th>bifocal glasses</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Executive function
1 year</td><td rowspan="3">Measured by: Minnesota Executive Function Scale
Scale: 10 - 90 High better
Based on data from 119 participants in 1 studies[1]
Follow up 1</td><td>24.6
Mean</td><td>28.0
Mean</td><td rowspan="3">Low
Due to serious risk of bias, and due to serious imprecision[2]</td><td rowspan="3">Bifocal glasses may have little or no difference on executive function.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Difference: MD 3.3 higher
(CI 95% 0.9 lower - 7.5 higher)</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
</table>

Visual acuity[3] 1 year	Based on data from 103 participants in 1 studies[4] Follow up 1 year	Uncrowded near visual acuity decreased more in children who were assigned to bifocal glasses (p=0.006). Crowded near visual acuity decreased more in children who were assigned to bifocal glasses (p=0.010). Distant visual acuity was similar in children who were assigned to bifocal glasses compared to unifocal glasses (p=0.577)	**Low** Due to serious risk of bias, and due to serious imprecision[5]	Bifocal glasses may improve visual acuity slightly
Strabismus angle 1 year	6	Bifocal glasses reduced angle of strabismus more than unifocal glasses after 6 weeks, 6 months and 1 year, compared to unifocal glasses (p<0.001)	**Low** Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, Due to serious indirectness[7]	Bifocal glasses may improve strabismus angle slightly

1. Primary study [3] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention [3]
2. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias; **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, only data from one study;
3. Near visual acuity
4. Primary study Supporting references [1].
5. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Carryover effects in crossover trial; **Imprecision: serious.** Only data from one study;
6. Systematic review Supporting references [2].
7. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Treatment and control group not comparable on baseline characteristics of outcome measures.; **Imprecision: serious.** Only data from one study;

Samenvatting literatuur

Description of studies

A total of three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
Individual studies						
De Weger, 2019	N at baseline: 119 Intervention: 57 Control: 62 Age: 2-16 years Intervention: unclear Control: unclear Sex: unclear; 51% girls at T1 follow-up visit. Distant visual acuity: 0.43 (sd: 0.26) Uncrowded VA: 0.56 (sd: 0.32) Crowded VA: 0.64 (sd: 0.29) Accommodation: lag: 2.2 (sd: 0.8) Ocular alignment, strabismus: n=31 66% habitually wore glasses	Intervention: bifocal glasses with full correction of refraction error in cycloplegia; bifocal segment (S+2.5) top placed at the pupillary center; parent encouragement to wear glasses as much as possible; financial contribution towards the additional cost of bifocal glasses Control: unifocal glasses; encouragement to wear glasses as much as possible.	6 weeks; 6 months; 1 year	Near visual acuity Distance visual acuity	The study was financially supported by ODAS, Oogfonds, Novartis and LSBS (Uitzicht 2013-23 to CdW, FNB and JG, and Bartiméus Institute to CdW).	

De Weger, 2020	N at baseline: 119 Intervention: 57 Control: 62 Age: 2-16 years Intervention: unclear Control: unclear Sex: unclear; 51% girls at T1 follow-up visit. Distant visual acuity: 0.43 (sd: 0.26) Uncrowded VA: 0.56 (sd: 0.32) Crowded VA: 0.64 (sd: 0.29) Accommodation: lag: 2.2 (sd: 0.8) Ocular alignment, strabismus: n=31	Intervention: bifocal glasses with full correction of refraction error in cycloplegia; bifocal segment (S+2,5) top placed at the pupillary center and parental encouragement to wear glasses as much as possible, financial contribution toward additional costs of bifocal glasses Control: unifocal glasses, encouragement to wear glasses as much as possible	6 weeks; 6 months; 1 year	Ocular alignment/ Strabismus Accommodative lag	The study was financially supported by ODAS, Oogfonds, Novartis and LSBS (Uitzicht 2013-23 to CdW, FNB and JG, and Bartiméus Institute to CdW).	

De Weger, 2021	N at baseline: 119 Intervention: 57 Control: 62 Age: 2-16 years Intervention: unclear Control: unclear Sex: unclear; 51% girls at T1 follow-up visit. Distant visual acuity: 0.43 (sd: 0.26) Uncrowded VA: 0.56 (sd: 0.32) Crowded VA: 0.64 (sd: 0.29) Accommodation: lag: 2.2 (sd: 0.8) Ocular alignment, strabismus: n=31	Intervention: bifocal glasses with full correction of refraction error in cycloplegia; bifocal segment (S+2,5) top placed at the pupillary center and parental encouragement to wear glasses as much as possible, financial contribution toward additional costs of bifocal glasses Control: unifocal glasses, encouragement to wear glasses as much as possible	6 weeks; 6 months; 1 year	Executive functions (Minnesota executive function scale, MEFS; BRIEF-P and BRIEF)	The study was financially supported by ODAS, Oogfonds, Novartis and LSBS (Uitzicht 2013-23 to CdW, FNB and JG, and Bartiméus Institute to FNB (sic) and CdW).	

*For further details, see risk of bias table (under the tab 'Evidence tabellen').

Results

Near visual acuity

One study (De Weger, 2019) reported on near visual acuity. They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years in a RCT. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Near visual acuity improved at one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) ($p<0.001$). The difference in near visual acuity between bifocal glasses and unifocal glasses at six weeks and six months of follow-up was not statistically significant. Near visual acuity improved during the year and the difference between the intervention groups was statistically significant at one year.

Distant visual acuity

One study (De Weger, 2019) reported on distant visual acuity. They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years. Sixty-six percent of the study

population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Distant visual acuity improved in both groups and was not significantly different at six weeks, six months, and one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) (p=0.577).

Ocular alignment/strabismus
One study (De Weger, 2020) reported on ocular alignment/strabismus. They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Ocular alignment improved at six weeks, six months, and one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) (p<0.001), resulting in straight eyes or micro to small strabismus in de bifocal group.

Executive function
One study (De Weger, 2021) reported on executive function (measured by the Minnesota executive function scale, MEFS; BRIEF-P and BRIEF). They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Executive function improved at one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) (p<0.001).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
a. What is the place of treatment with bifocal spectacles in children with Down syndrome and an eye defect?
b. What is the place of treatment for keratoconus?

Table 1. PICO

Patients	Children with Down syndrome
Intervention	A: bifocal glasses; B: cross-linking
Control	Usual care
Outcomes	visual functions, executive functions (if visual functions not measurable), quality of life (PROM)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational cohort studies

Relevant outcome measures
The guideline panel considered visual functions and executive functions as a critical outcome measure for decision making; and quality of life as an important outcome measure for decision making.

The guideline panel defined an increase or decrease of 25% as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until April 24, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab ‘Literature search strategy’. The systematic literature search resulted in 279 hits. Studies were selected based on the following criteria:

relevance to PICO, study in English or in Dutch, systematic review, randomized controlled trial or observational cohort study. Three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, no studies were excluded, and three studies were included for intervention A (bifocal glasses). No studies were included for intervention B (cross-linking for children with keratoconus).

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Adyanthaya R, Isenor S, Muthusamy B, Irsch K, Guyton DL. Children with Down syndrome benefit from bifocals as evidenced by increased compliance with spectacle wear. J AAPOS. 2014 Oct;18(5):481-4. doi: 10.1016/j.jaapos.2014.07.158. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25263260.
Akinci A, Oner O, Bozkurt OH, Guven A, Degerliyurt A, Munir K. Refractive errors and strabismus in children with Ddown syndrome: a controlled study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009 Mar-Apr;46(2):83-6. doi: 10.3928/01913913-20090301-04. PMID: 19343969; PMCID: PMC4282924.
Al-Bagdady M, Stewart RE, Watts P, Murphy PJ, Woodhouse JM. Bifocals and Down's syndrome: correction or treatment? Ophthalmic Physiol Opt. 2009 Jul;29(4):416-21. doi: 10.1111/j.1475-1313.2009.00646.x. Epub 2009 May 11. PMID: 19470088.
Alio JL, Vega-Estrada A, Sanz P, Osman AA, Kamal AM, Mamoon A, Soliman H. Corneal Morphologic Characteristics in Patients With Down Syndrome. JAMA Ophthalmol. 2018 Sep 1;136(9):971-978. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2373. PMID: 29931124; PMCID: PMC6142980.
Anderson HA, Manny RE, Glasser A, Stuebing KK. Static and dynamic measurements of accommodation in individuals with down syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jan 5;52(1):310-7. doi: 10.1167/iovs.10-5301. PMID: 20739471; PMCID: PMC3053281.
Anderson HA. Sources of reduced visual acuity and spectacle treatment options for individuals with Down syndrome: Review of current literature. Ophthalmic Physiol Opt. 2024 Nov;44(7):1326-1345. doi: 10.1111/opo.13372. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39092592.
Aslan L, Aslankurt M, Aksoy A, Gümüşalan Y. Differences of the anterior segment parameters in children with down syndrome. Ophthalmic Genet. 2014 Jun;35(2):74-8. doi: 10.3109/13816810.2013.789535. Epub 2013 Apr 22. PMID: 24797960.
Becker L, Mito T, Takashima S, Onodera K. Growth and development of the brain in Down syndrome. Prog Clin Biol Res. 1991;373:133-52. PMID: 1838182.
Bosch DG, Boonstra FN, Reijnders MR, Pfundt R, Cremers FP, de Vries BB. Chromosomal aberrations in cerebral visual impairment. Eur J Paediatr Neurol. 2014 Nov;18(6):677-84. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.05.002. Epub 2014 May 22. PMID: 24912731.
Courage ML, Adams RJ, Hall EJ. Contrast sensitivity in infants and children with Down syndrome. Vision Res. 1997 Jun;37(11):1545-55. doi: 10.1016/s0042-6989(96)00304-5. PMID: 9205715.
Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic abnormalities in children with Down syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009 Mar-Apr;46(2):76-82. doi: 10.3928/01913913-20090301-06. PMID: 19343968.
Cregg M, Woodhouse JM, Pakeman VH, Saunders KJ, Gunter HL, Parker M, Fraser WI, Sastry P. Accommodation and refractive error in children with Down syndrome: cross-sectional and longitudinal studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Jan;42(1):55-63. PMID: 11133848.
da Cunha RP, Moreira JB. Ocular findings in Down's syndrome. Am J Ophthalmol. 1996 Aug;122(2):236-44. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72015-x. PMID: 8694092.
de Weger C, Boonstra N, Goossens J. Effects of bifocals on visual acuity in children with Down syndrome: a randomized

controlled trial. Acta Ophthalmol. 2019 Jun;97(4):378-393. doi: 10.1111/aos.13944. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30367541; PMCID: PMC6587837.
de Weger C, Boonstra N, Goossens J. Bifocals reduce strabismus in children with Down syndrome: Evidence from a randomized controlled trial. Acta Ophthalmol. 2020 Feb;98(1):89-97. doi: 10.1111/aos.14186. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31313886; PMCID: PMC7003890.
de Weger C, Boonstra FN, Goossens J. One-year effects of bifocal and unifocal glasses on executive functions in children with Down syndrome in a randomized controlled trial. Sci Rep. 2021 Aug 19;11(1):16893. doi: 10.1038/s41598-021-96308-5. PMID: 34413362; PMCID: PMC8377071.
Doyle L, Saunders KJ, Little JA. Trying to see, failing to focus: near visual impairment in Down syndrome. Sci Rep. 2016 Feb 5;6:20444. doi: 10.1038/srep20444. PMID: 26847360; PMCID: PMC4742775.
Doyle L, Saunders KJ, Little JA. Determining the relative contribution of retinal disparity and blur cues to ocular accommodation in Down syndrome. Sci Rep. 2017 Jan 10;7:39860. doi: 10.1038/srep39860. PMID: 28071728; PMCID: PMC5223174.
Dumitrescu AV, Moga DC, Longmuir SQ, Olson RJ, Drack AV. Prevalence and characteristics of abnormal head posture in children with Down syndrome: a 20-year retrospective, descriptive review. Ophthalmology. 2011 Sep;118(9):1859-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.026. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21665280; PMCID: PMC7110429.
Felius J, Beauchamp CL, Stager DR Sr. Visual acuity deficits in children with nystagmus and Down syndrome. Am J Ophthalmol. 2014 Feb;157(2):458-63. doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.023. Epub 2013 Sep 28. PMID: 24315291.
Fimiani F, Iovine A, Carelli R, Pansini M, Sebastio G, Magli A. Incidence of ocular pathologies in Italian children with Down syndrome. Eur J Ophthalmol. 2007 Sep-Oct;17(5):817-22. doi: 10.1177/112067210701700521. PMID: 17932861.
Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI. Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik [Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis]. Klin Monbl Augenheilkd. 2006 Jun;223(6):493-502. German. doi: 10.1055/s-2005-859021. PMID: 16804819.
Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. Am J Ophthalmol. 2017 Mar;175:169-172. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.015. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28039037.
Haargaard B, Fledelius HC. Down's syndrome and early cataract. Br J Ophthalmol. 2006 Aug;90(8):1024-7. doi: 10.1136/bjo.2006.090639. Epub 2006 May 3. PMID: 16672328; PMCID: PMC1857194.
Haseeb A, Huynh E, ElSheikh RH, ElHawary AS, Scelfo C, Ledoux DM, Maidana DE, Elhusseiny AM. Down syndrome: a review of ocular manifestations. Ther Adv Ophthalmol. 2022 Jun 30;14:25158414221101718. doi: 10.1177/25158414221101718. PMID: 35795721; PMCID: PMC9252013.
Hashemi H, Mehravaran S, Asgari S, Dehghanian Nasrabadi F. Refractive and Vision Status in Down Syndrome: A Comparative Study. Turk J Ophthalmol. 2021 Aug 27;51(4):199-205. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.52959. PMID: 34461695; PMCID: PMC8411285.
Haugen OH, Høvding G, Lundström I. Refractive development in children with Down's syndrome: a population based, longitudinal study. Br J Ophthalmol. 2001 Jun;85(6):714-9. doi: 10.1136/bjo.85.6.714. PMID: 11371494; PMCID: PMC1723994.
Jain A, Boyd NK, Paulsen KC, Vogel BN, Nguyen L, Santoro JD. Ophthalmologic and neuro-ophthalmologic findings in children with Down syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2023 Dec;193(4):e32068. doi: 10.1002/ajmg.c.32068. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794641.
Kim JH, Hwang JM, Kim HJ, Yu YS. Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. Eye (Lond). 2002 Nov;16(6):710-4. doi: 10.1038/sj.eye.6700208. PMID: 12439664.
Koppen C, Leysen I, Tassignon MJ. Riboflavin/UVA cross-linking for keratoconus in Down syndrome. J Refract Surg. 2010 Sep;26(9):623-4. doi: 10.3928/1081597X-20100824-01. PMID: 20839768.
Kristianslund O, Drolsum L. Prevalence of keratoconus in persons with Down syndrome: a review. BMJ Open Ophthalmol. 2021 Apr 21;6(1):e000754. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000754. PMID: 33981858; PMCID: PMC8061858.
Liza-Sharmini AT, Azlan ZN, Zilfalil BA. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. Singapore Med J. 2006 Jan;47(1):14-9. PMID: 16397715.
Ljubic A, Trajkovski V, Stankovic B, Tojtovska B, Langmann A, Dimitrova G, Jovanovic I, Tesic M. Systemic and Ophthalmic Manifestations in Different Types of Refractive Errors in Patients with Down Syndrome. Medicina (Kaunas). 2022 Jul 26;58(8):995. doi: 10.3390/medicina58080995. PMID: 35893109; PMCID: PMC9332083.

Makateb A, Hashemi H, Farahi A, Mehravaran S, Khabazkhoob M, Asgari S. Ocular alignment, media, and eyelid disorders in Down syndrome. Strabismus. 2020 Mar;28(1):42-48. doi: 10.1080/09273972.2019.1699582. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31830843.
Mathan JJ, Gokul A, Simkin SK, Meyer JJ, Patel DV, McGhee CNJ. Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome. Clin Exp Ophthalmol. 2020 Dec;48(9):1160-1167. doi: 10.1111/ceo.13852. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32876978.
Mathan JJ, Simkin SK, Gokul A, McGhee CNJ. Down syndrome and the eye: Ocular characteristics and ocular assessment. Surv Ophthalmol. 2022 Nov-Dec;67(6):1631-1646. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.03.006. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35367480.
Merrick J, Koslowe K. Refractive errors and visual anomalies in Down syndrome. Downs Syndr Res Pract. 2001 Jul;6(3):131-3. doi: 10.3104/reports.105. PMID: 11501216.
Nandakumar K, Leat SJ. Bifocals in Down Syndrome Study (BiDS): design and baseline visual function. Optom Vis Sci. 2009 Mar;86(3):196-207. doi: 10.1097/OPX.0b013e318196cd93. PMID: 19182702.
Nandakumar K, Leat SJ. Bifocals in children with Down syndrome (BiDS) - visual acuity, accommodation and early literacy skills. Acta Ophthalmol. 2010 Sep;88(6):e196-204. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01944.x. PMID: 20626718.
Nandakumar K, Evans MA, Briand K, Leat SJ. Bifocals in Down syndrome study (BiDS): analysis of video recorded sessions of literacy and visual perceptual skills. Clin Exp Optom. 2011 Nov;94(6):575-85. doi: 10.1111/j.1444-0938.2011.00650.x. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21950779.
Nordan LT. Keratoconus: diagnosis and treatment. Int Ophthalmol Clin. 1997 Winter;37(1):51-63. doi: 10.1097/00004397-199703710-00005. PMID: 9101345.
Oladiwura D, Shweikh Y, Roberts C, Theodorou M. Nystagmus in Down Syndrome - a Retrospective Notes Review. Br Ir Orthopt J. 2022 Jun 21;18(1):48-56. doi: 10.22599/bioj.256. PMID: 35837367; PMCID: PMC9231581.
Postolache L, Monier A, Lhoir S. Neuro-Ophthalmological Manifestations in Children with Down Syndrome: Current Perspectives. Eye Brain. 2021 Jul 21;13:193-203. doi: 10.2147/EB.S319817. PMID: 34321946; PMCID: PMC8311006.
Purpura G, Bacci GM, Bargagna S, Cioni G, Caputo R, Tinelli F. Visual assessment in Down Syndrome: The relevance of early visual functions. Early Hum Dev. 2019 Apr;131:21-28. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.01.020. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30818135.
Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol. 1994 Jul;36(7):594-600. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11896.x. PMID: 8034121.
Stephen E, Dickson J, Kindley AD, Scott CC, Charleton PM. Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol. 2007 Jul;49(7):513-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00513.x. PMID: 17593123.
Stewart RE, Woodhouse JM, Cregg M, Pakeman VH. Association between accommodative accuracy, hypermetropia, and strabismus in children with Down's syndrome. Optom Vis Sci. 2007 Feb;84(2):149-55. doi: 10.1097/OPX.0b013e318031b686. PMID: 17299346.
Takashima S, Becker LE, Armstrong DL, Chan F. Abnormal neuronal development in the visual cortex of the human fetus and infant with down's syndrome. A quantitative and qualitative Golgi study. Brain Res. 1981 Nov 23;225(1):1-21. doi: 10.1016/0006-8993(81)90314-0. PMID: 6457667.
Tsiaras WG, Pueschel S, Keller C, Curran R, Giesswein S. Amblyopia and visual acuity in children with Down's syndrome. Br J Ophthalmol. 1999 Oct;83(10):1112-4. doi: 10.1136/bjo.83.10.1112. PMID: 10502568; PMCID: PMC1722810.
Ugurlu A, Altinkurt E. Ophthalmologic Manifestations and Retinal Findings in Children with Down Syndrome. J Ophthalmol. 2020 Feb 7;2020:9726261. doi: 10.1155/2020/9726261. PMID: 32089873; PMCID: PMC7029299.
Vincent AL, Weiser BA, Cupryn M, Stein RM, Abdolell M, Levin AV. Computerized corneal topography in a paediatric population with Down syndrome. Clin Exp Ophthalmol. 2005 Feb;33(1):47-52. doi: 10.1111/j.1442-9071.2005.00941.x. PMID: 15670078.
Wagner RS, Caputo AR, Reynolds RD. Nystagmus in Down's syndrome. Ophthalmology. 1990 Nov;97(11):1439-44. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32399-0. PMID: 2147744.
Watt T, Robertson K, Jacobs RJ. Refractive error, binocular vision and accommodation of children with Down syndrome. Clin Exp Optom. 2015 Jan;98(1):3-11. doi: 10.1111/cxo.12232. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25395109.
Wisse RPL, Simons RWP, van der Vossen MJB, Muijzer MB, Soeters N, Nuijts RMMA, Godefrooij DA. Clinical Evaluation and Validation of the Dutch Crosslinking for Keratoconus Score. JAMA Ophthalmol. 2019 Jun 1;137(6):610-616. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.0415. PMID: 30920597; PMCID: PMC6567860.

Wong V, Ho D. Ocular abnormalities in Down syndrome: an analysis of 140 Chinese children. Pediatr Neurol. 1997 May;16(4):311-4. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00029-5. PMID: 9258964.
Woodhouse JM, Cregg M, Gunter HL, Sanders DP, Saunders KJ, Pakeman VH, Parker M, Fraser WI, Sastry P. The effect of age, size of target, and cognitive factors on accommodative responses of children with Down syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Aug;41(9):2479-85. PMID: 10937557.
Yokoyama T, Tamura H, Tsukamoto H, Yamane K, Mishima HK. Prevalence of glaucoma in adults with Down's syndrome. Jpn J Ophthalmol. 2006 May-Jun;50(3):274-6. doi: 10.1007/s10384-005-0305-x. PMID: 16767384.
Yurdakul NS, Ugurlu S, Maden A. Strabismus in Down syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2006 Jan-Feb;43(1):27-30. doi: 10.3928/01913913-20060101-03. PMID: 16491722.
Zahidi AA, Vinuela-Navarro V, Woodhouse JM. Different visual development: norms for visual acuity in children with Down's syndrome. Clin Exp Optom. 2018 Jul;101(4):535-540. doi: 10.1111/cxo.12684. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29601092.

Bifocale bril en refractieafwijkingen

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van behandeling met een bifocale bril bij kinderen met downsyndroom en een oogafwijking?

Aanbeveling

Corrigeer zo goed mogelijk de refractieafwijking voor veraf en nabij:

- Controleer het kind op refractieafwijkingen, zie voor frequentie het screeningsschema Tabel 1 in de algemene module Oogheelkunde.
- Bepaal of er een accommodatietekort is, bij voorkeur met dynamische skiascopie.
- Corrigeer bij accommodatietekort de volledige refractieafwijking, ook kleine refractieafwijkingen.
- Schrijf vanaf 2 jaar (als kind zittend een taakje kan doen) een bifocale bril voor
    - bij accommodatietekort en/of
    - esotropie (convergent scheelzien).

Schrijf bij bovenstaande indicaties bifocale glazen voor met volledige correctie voor veraf en additie (+2,5 dioptrie) hoog in het glas, met de grenslijn op het midden van de pupil.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De gewenste effecten van het dragen van een bifocale bril zijn groot bij een kind met downsyndroom. Een kind met een goede refractiecorrectie voor veraf en dichtbij in de bifocale bril ontwikkelt een betere visus, zowel veraf als nabij, en het scheelzien vermindert (de Weger, 2019, 2020). Doordat het scheelzien met de bifocale bril voorkomen of gereduceerd wordt, kan het kind binoculair zien (met twee ogen samenkijken) en stereozien (dieptezien) ontwikkelen en gebruiken.
Al deze verbeterde visuele functies met de bifocale bril geven een hogere score op executieve functies (de Weger, 2021).
Ongewenst effect van de bifocale bril is een mogelijke gewenningstijd, met name aan een wisselende beeldgrootte bij kijken door het veraf- en dichtbijgedeelte van de bril.
Er is geen specifiek onderzoek bekend naar de gewenningstijd aan het dragen van een bifocale bril in vergelijking met het dragen van een unifocale bril bij kinderen met downsyndroom. In de eerder genoemde gerandomiseerde studie wenden de kinderen makkelijk aan de bifocale bril (de Weger 2019, 2020). Bij de eerste controle na enkele weken dragen van de bifocale bril keken slechts 6 kinderen (10%) niet altijd door het juiste deel van het glas. Na 6 maanden waren dat er nog 4 en na een jaar slechts 1 kind. Er is geen enkel kind met een bifocale bril gestopt tijdens het onderzoek. Ook was er in genoemd onderzoek geen melding van een onwenselijk voorval door een wisselende beeldgrootte, dat zou kunnen voorkomen bij kijken door het veraf- en dichtbijgedeelte van de bril (vergelijkbaar met afwisselend wel en niet door unifocale bril kijken).
De conclusie voor deze populatie is daarom dat het wisselen van een unifocale naar een bifocale bril een gunstig effect kan hebben op de visuele functie dichtbij en veraf, op de oogstand en de executieve functies bij kinderen met downsyndroom.

Kwaliteit van bewijs

Drie studies beschreven een gerandomiseerde klinische trial, waarin kinderen werden behandeld voor refractieafwijkingen door middel van een bifocale of een unifocale bril. Er was bewijs van lage kwaliteit voor een grotere verbetering van de nabije visuele functie, de oogstand en de executieve functie. De reden hiervoor is gelegen in de kleine populatie in een van de studies, het grote aantal deelnemers in de studie dat reeds bij de aanvang van de studie al een unifocale bril droeg, en het risico op vertekening van de studieresultaten door het gebrek aan blindering. Er was verder een lage kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat 'visuele functie veraf' bij het vergelijken van de behandeling met een bifocale met een unifocale bril. In beide behandelgroepen was het effect een (vergelijkbare) verbetering van de verafvisus.
De overall kwaliteit van bewijs is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.
Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:
Risk of Bias: methodologische beperkingen doordat het grootste deel van de geïncludeerde deelnemers reeds brildragend was (selectiebias).
Imprecisie: onnauwkeurigheid vanwege het niet bereiken van de optimale steekproefgrootte.

In de studies werden resultaten gepubliceerd over een grotendeels reeds brildragende populatie. De studieresultaten suggereren sterk dat het voorschrijven van een bifocale bril tot verbeterde visus leidt bij kinderen met downsyndroom, of zij nu wel of niet reeds brildragend zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)
Patiënten en hun ouders zijn meestal tevreden met de bifocale bril. Het kind wordt alerter en de (cognitieve) ontwikkeling gaat sneller vooruit.
Veel ouders hebben moeite met de kosten als ze het zelf moeten financieren. De glazen zijn duurder dan unifocale glazen. Daar komt nog bij dat de kinderen vaak duurdere monturen nodig hebben, anders blijft de bril niet goed zitten.
Ouders weten vaak alleen dat hun kind 'slechte' ogen heeft. Informatie over refractie en accommodatie is belangrijk en geeft hen veel bruikbare inzichten. Het geeft begrip bij aarzelingen bij o.a. situaties van licht naar donker (en vice versa) en aarzeling bij afstapjes.

Kostenaspecten
De interventie (bifocale bril) kost meer dan de controlebehandeling (geen of gewone bril). Daar tegenover staat de verbetering van de visus nabij, de crowding, de oogstand en de ontwikkeling van de executieve functies met de bifocale bril. Bovendien kan door de verbetering van de oogstand met bifocale bril mogelijk een strabismusoperatie (onder narcose) voorkomen worden.
Het verdient aanbeveling te controleren of ouders voor een vergoeding van de bril door hun verzekering in aanmerking komen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)
De interventie leidt tot een toename van gezondheidsgelijkheid, omdat de visus met een goede refractiecorrectie meer conform die van leeftijdsgenoten zal zijn.
In 2024 was de situatie dat slechts voor enkele groepen kinderen met downsyndroom vergoeding van bifocale glazen vanuit de basisverzekering was geregeld. Mogelijk zorgt dit voor gezondheidsongelijkheid. Veranderingen in regelgeving kunnen ervoor zorgen dat de gezondheidsgelijkheid toeneemt of verder

afneemt.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren

Duurzaamheid

Bij de interventie en bij de controle spelen duurzaamheidsaspecten eenzelfde minimale rol. Het aantal controles (verkeer) zal vergelijkbaar zijn.

Haalbaarheid

De interventie kan standaardzorg worden in de praktijk. De interventie vereist een nieuwe manier van zorgverlening door de orthoptist of oogarts, namelijk het meten van accommodatie en voorschrijven van een leesgedeelte op het brilrecept. Daarbij moeten de optiekzaken kennis opdoen over de juiste uitvoering daarvan.

Uit alle gepubliceerde onderzoeken met bifocale brillen bij kinderen met downsyndroom met een accommodatietekort blijkt het gebruik van een bifocale bril geen probleem op te leveren. (Stewart, 2005; Al-Bagdady, 2009; Nandakumar, 2010; Adyanthaya, 2014; de Weger, 2019; 2020).

Rationale van de aanbeveling bifocale bril en refractieafwijkingen: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Kinderen met downsyndroom hebben een verlaagde gezichtsscherpte.

50 tot 90% van de kinderen met downsyndroom heeft een accommodatiestoornis; er bestaat een accommodatietekort (Woodhouse, 2000; Cregg, 2001; Haugen, 2001; Anderson, 2011; Doyle, 2016, 2017; Haseeb, 2022). De fysieke mogelijkheid tot accommodatie is er wel, maar de neuronale controle is niet goed afgesteld: de geleverde accommodatie is altijd te laag (Cregg, 2001; Doyle, 2017). Let wel: de onnauwkeurigheid van de accommodatie is dus niet het gevolg van interessetekort voor kleine details dichtbij (Doyle, 2016). Een accommodatietekort komt ook vaak voor bij een cerebrale visuele stoornis (zie richtlijn CVI). CVI wordt vaak beschreven bij kinderen met downsyndroom (Morton, 2011; Bosch, 2014; Jain, 2023). Het accommodatietekort komt voor bij alle soorten en maten van refractieafwijkingen (Cregg, 2001).De gezichtsscherpte nabij is daardoor nog lager dan de verafvisus en verbetert nauwelijks als de refractieafwijking voor veraf door een bril wordt gecorrigeerd, ook niet bij myopie (bijziendheid) (Cregg, 2001; Stewart, 2007; de Weger, 2019, 2021 apr). Omdat jonge kinderen het meest leren van de naaste omgeving en het dichtbij bekijken van speeltjes, afbeeldingen, letters en dergelijke, heeft dit accommodatietekort invloed op hun ontwikkeling. Bij veel kinderen met downsyndroom zal het voorschrijven van een bifocale bril dus nodig zijn. In een groot gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek in Nederland (de Weger, 2019, 2020) en in een onderzoek in Canada (Nandakumar, 2009, 2010, 2011) is aangetoond dat de nauwkeurigheid van de accommodatie niet verbetert zonder de additie voor nabij. Kinderen en volwassenen met downsyndroom en een accommodatietekort (bijna alle mensen met downsyndroom) zullen dus blijvend een bifocale bril nodig hebben om dichtbij optimaal te kunnen zien.

In de literatuur varieert het percentage refractieafwijkingen bij kinderen met downsyndroom sterk, namelijk van 40 tot 90% afhankelijk van de definitie en afkappunt van de gemeten refractie. (Haugen, 2001; Cregg, 2003; Stephen, 2007; Fimiani, 2007; Akinci, 2009; Hashemi, 2021; Haseeb, 2022). In een transversale studie nam het aantal kinderen met een refractieafwijking met de leeftijd snel toe: 0-2 jaar 43%, 2-4 jaar 50% en 4-6

jaar 79%. Boven de zes jaar bleef het 78% (Wong & Ho 1997). In longitudinale studies bleek de refractie van kinderen met downsyndroom vlak na de geboorte vaak gering tot matig hypermetroop, maar anders dan bij andere kinderen, vindt er in de jaren daarna nagenoeg geen emmetropisatie plaats (Haugen, 2001; Cregg, 2003). Emmetropisatie is het spontaan verminderen van de refractieafwijking tijdens de jonge jaren van het kind. Daarnaast kunnen bij downsyndroom bestaande refractieafwijkingen snel verergeren en bij aanvankelijk emmetrope kinderen kunnen refractieafwijkingen alsnog ontstaan (Haugen, 2001; Cregg, 2003).
Hypermetropie komt bij 65% van de kinderen tot 5 jaar voor en astigmatisme (cilinderafwijking) bij 79% á 85 % van de kinderen tot 19 jaar, meestal met schuine as (Afifi, 2013; Hashemi, 2021; Munoz-Ortiz, 2022; Anderson, 2024). Myopie neemt vaker toe tot extreme waarden (Yurdakul, 2006; Hashemi, 2021). Voor een myopie hoger dan -5 dioptrieën worden percentages van rond de 13% genoemd. Uit al deze bijzonderheden met refractieafwijkingen bij downsyndroom blijkt het belang dat deze kinderen in hun eerste zes levensjaren meerdere malen (voor frequentie zie Tabel 1) op refractieafwijkingen nagekeken worden. De refractieafwijkingen moeten bovendien tijdig gecorrigeerd worden om een refractieamblyopie te voorkomen (Miyazaki 2014; Haseeb, 2022).
Het is verder belangrijk dat bij kinderen met een accommodatietekort, zoals bij bijna alle kinderen met downsyndroom, ook kleine refractieafwijkingen volledig gecorrigeerd worden. Het dragen van de volledige correctie voor de refractieafwijking geeft in een gerandomiseerde studie van 119 kinderen na 1 jaar een verbetering van de visus op afstand (de Weger, 2019). Uit dezelfde studie blijkt na 1 jaar, dat het dragen van bifocale brillen een betere visus nabij oplevert dan het dragen van unifocale brillen (beide met volledige correctie van de refractieafwijking) (de Weger, 2019). Na het dragen van een bifocale bril werd bovendien reductie van crowding gemeten. Crowding is het verschijnsel waarbij een object niet herkend kan worden wanneer er andere objecten, bijvoorbeeld andere letters, omheen staan (Bosch, 2014). Een additie voor de gezichtsscherpte nabij zal daarom vaak noodzakelijk zijn, nog voordat de kinderen met downsyndroom de schoolleeftijd (4 á 5 jaar) bereikt hebben. Een bifocale bril kan voorgeschreven worden zodra een kind zittend een taakje kan doen.
In de genoemde gerandomiseerde studie werd, naast de visusverbetering, al na enkele weken dragen van de bifocale bril een grotere verbetering (in vergelijk met de unifocale bril) gevonden van de oogstand, een vermindering van de esotropie (convergent scheelzien) (de Weger, 2020). Scheelzien komt bij kinderen met downsyndroom ongeveer 10 keer zo vaak voor als bij andere kinderen (Haugen 2001; Cregg, 2003; Yurdakul, 2006; Watt, 2015; Makateb, 2020). Dit scheelzien blijkt in veel gevallen samen te hangen met de mate waarin de accommodatie aangesproken wordt. Door de verbetering van de oogstand geeft de bifocale bril aan kinderen met downsyndroom dus betere voorwaarden om binoculair enkelzien (het samenkijken met twee ogen) en stereozien (dieptezien) te ontwikkelen en gebruiken.
Naast de klinisch relevante gunstige effecten op de visuele functies leidde de bifocale bril ook tot verbeterde executieve functies. Ook is er een verband gevonden tussen een betere visus en beter ontwikkelde executieve functies. Executieve functies zijn basale functies die nodig zijn voor het leren, bijvoorbeeld werkgeheugen, aandacht richten, flexibel kunnen denken (een situatie van verschillende kanten bekijken) en inhibitie (onderdrukken van impulsief gedrag).
Het gebruik van een bifocale bril blijkt geen probleem op te leveren bij kinderen met downsyndroom met een accommodatietekort (Stewart, 2005; Al-Bagdady, 2009; Nandakumar, 2010; Adyanthaya, 2014; de Weger, 2019, 2020). Sterker nog, de therapietrouw blijkt bij een onderzoek van 34 kinderen in de leeftijd van 5 tot 11 jaar zelfs heel hoog te zijn met >82% (Al-Bagdady, 2009). Een onderzoek specifiek gericht op

therapietrouw, uitgevoerd bij 57 kinderen in de leeftijd van 2 tot 13 jaar, 27 met bifocaal en 30 met unifocaal, wees uit dat de therapietrouw voor het dragen van een bifocale bril beduidend hoger (89%) is dan voor een unifocale bril (50%) (Adyanthaya, 2014).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings

PICO (1.1)

Population: Children with Down syndrome
Intervention: Bifocal glasses
Comparator: Usual care

Outcome Timeframe	**Study results and measurements**	**Absolute effect estimates**		**Certainty of the Evidence** (Quality of evidence)	**Summary**
		usual care	bifocal glasses		
Executive function 1 year	Measured by: Minnesota Executive Function Scale Scale: 10 - 90 High better Based on data from 119 participants in 1 studies[1] Follow up 1	**24.6** Mean	**28.0** Mean	**Low** Due to serious risk of bias, and due to serious imprecision[2]	Bifocal glasses may have little or no difference on executive function.
		Difference: **MD 3.3 higher** (CI 95% 0.9 lower - 7.5 higher)			
Visual acuity[3] 1 year	Based on data from 103 participants in 1 studies[4] Follow up 1 year	Uncrowded near visual acuity decreased more in children who were assigned to bifocal glasses (p=0.006). Crowded near visual acuity decreased more in children who were assigned to bifocal glasses (p=0.010). Distant visual acuity was similar in children who were assigned to bifocal glasses compared to unifocal glasses (p=0.577)		**Low** Due to serious risk of bias, and due to serious imprecision[5]	Bifocal glasses may improve visual acuity slightly
Strabismus angle 1 year	6	Bifocal glasses reduced angle of strabismus more than unifocal glasses after 6 weeks, 6 months and 1 year, compared to unifocal glasses (p<0.001)		**Low** Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, Due to serious indirectness[7]	Bifocal glasses may improve strabismus angle slightly

1. Primary study [3] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention [3]
2. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias; **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, only data from one study;
3. Near visual acuity
4. Primary study Supporting references [1].
5. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Carryover effects

in crossover trial; **Imprecision: serious.** Only data from one study;

6. Systematic review Supporting references [2].
7. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Treatment and control group not comparable on baseline characteristics of outcome measures.; **Imprecision: serious.** Only data from one study;

Samenvatting literatuur

Description of studies

A total of three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
Individual studies						

De Weger, 2019	N at baseline: 119 Intervention: 57 Control: 62 Age: 2-16 years Intervention: unclear Control: unclear Sex: unclear; 51% girls at T1 follow-up visit. Distant visual acuity: 0.43 (sd: 0.26) Uncrowded VA: 0.56 (sd: 0.32) Crowded VA: 0.64 (sd: 0.29) Accommodation: lag: 2.2 (sd: 0.8) Ocular alignment, strabismus: n=31 66% habitually wore glasses	Intervention: bifocal glasses with full correction of refraction error in cycloplegia; bifocal segment (S+2.5) top placed at the pupillary center; parent encouragement to wear glasses as much as possible; financial contribution towards the additional cost of bifocal glasses Control: unifocal glasses; encouragement to wear glasses as much as possible.	6 weeks; 6 months; 1 year	Near visual acuity Distance visual acuity	The study was financially supported by ODAS, Oogfonds, Novartis and LSBS (Uitzicht 2013-23 to CdW, FNB and JG, and Bartiméus Institute to CdW).	

De Weger, 2020	N at baseline: 119 Intervention: 57 Control: 62 Age: 2-16 years Intervention: unclear Control: unclear Sex: unclear; 51% girls at T1 follow-up visit. Distant visual acuity: 0.43 (sd: 0.26) Uncrowded VA: 0.56 (sd: 0.32) Crowded VA: 0.64 (sd: 0.29) Accommodation: lag: 2.2 (sd: 0.8) Ocular alignment, strabismus: n=31	Intervention: bifocal glasses with full correction of refraction error in cycloplegia; bifocal segment (S+2,5) top placed at the pupillary center and parental encouragement to wear glasses as much as possible, financial contribution toward additional costs of bifocal glasses Control: unifocal glasses, encouragement to wear glasses as much as possible	6 weeks; 6 months; 1 year	Ocular alignment/ Strabismus Accommodative lag	The study was financially supported by ODAS, Oogfonds, Novartis and LSBS (Uitzicht 2013-23 to CdW, FNB and JG, and Bartiméus Institute to CdW).	

De Weger, 2021	N at baseline: 119 Intervention: 57 Control: 62 Age: 2-16 years Intervention: unclear Control: unclear Sex: unclear; 51% girls at T1 follow-up visit. Distant visual acuity: 0.43 (sd: 0.26) Uncrowded VA: 0.56 (sd: 0.32) Crowded VA: 0.64 (sd: 0.29) Accommodation: lag: 2.2 (sd: 0.8) Ocular alignment, strabismus: n=31	Intervention: bifocal glasses with full correction of refraction error in cycloplegia; bifocal segment (S+2,5) top placed at the pupillary center and parental encouragement to wear glasses as much as possible, financial contribution toward additional costs of bifocal glasses Control: unifocal glasses, encouragement to wear glasses as much as possible	6 weeks; 6 months; 1 year	Executive functions (Minnesota executive function scale, MEFS; BRIEF-P and BRIEF)	The study was financially supported by ODAS, Oogfonds, Novartis and LSBS (Uitzicht 2013-23 to CdW, FNB and JG, and Bartiméus Institute to FNB (sic) and CdW).	

*For further details, see risk of bias table in the appendix under the tab 'Evidence tabellen'.

Results

Near visual acuity

One study (De Weger, 2019) reported on near visual acuity. They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years in a RCT. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Near visual acuity improved at one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) ($p<0.001$). The difference in near visual acuity between bifocal glasses and unifocal glasses at six weeks and six months of follow-up was not statistically significant. Near visual acuity improved during the year and the difference between the intervention groups was statistically significant at one year.

Distant visual acuity

One study (De Weger, 2019) reported on distant visual acuity. They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years. Sixty-six percent of the study

population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Distant visual acuity improved in both groups and was not significantly different at six weeks, six months, and one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) (p=0.577).

Ocular alignment/strabismus
One study (De Weger, 2020) reported on ocular alignment/strabismus. They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Ocular alignment improved at six weeks, six months, and one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) (p<0.001), resulting in straight eyes or micro to small strabismus in de bifocal group.

Executive function
One study (De Weger, 2021) reported on executive function (measured by the Minnesota executive function scale, MEFS; BRIEF-P and BRIEF). They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Executive function improved at one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) (p<0.001).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
a. What is the place of treatment with bifocal spectacles in children with Down syndrome and an eye defect?
b. What is the place of treatment for keratoconus?

Table 1. PICO

Patients	Children with Down syndrome
Intervention	A: bifocal glasses; B: cross-linking
Control	Usual care
Outcomes	visual functions, executive functions (if visual functions not measurable), quality of life (PROM)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational cohort studies

Relevant outcome measures
The guideline panel considered visual functions and executive functions as a critical outcome measure for decision making; and quality of life as an important outcome measure for decision making.

The guideline panel defined an increase or decrease of 25% as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until April 24, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab ‘Literature search strategy’. The

systematic literature search resulted in 279 hits. Studies were selected based on the following criteria: relevance to PICO, study in English or in Dutch, systematic review, randomized controlled trial or observational cohort study. Three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, no studies were excluded, and three studies were included for intervention A (bifocal glasses). No studies were included for intervention B (cross-linking for children with keratoconus).

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Adyanthaya R, Isenor S, Muthusamy B, Irsch K, Guyton DL. Children with Down syndrome benefit from bifocals as evidenced by increased compliance with spectacle wear. J AAPOS. 2014 Oct;18(5):481-4. doi: 10.1016/j.jaapos.2014.07.158. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25263260.
Akinci A, Oner O, Bozkurt OH, Guven A, Degerliyurt A, Munir K. Refractive errors and strabismus in children with Ddown syndrome: a controlled study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009 Mar-Apr;46(2):83-6. doi: 10.3928/01913913-20090301-04. PMID: 19343969; PMCID: PMC4282924.
Al-Bagdady M, Stewart RE, Watts P, Murphy PJ, Woodhouse JM. Bifocals and Down's syndrome: correction or treatment? Ophthalmic Physiol Opt. 2009 Jul;29(4):416-21. doi: 10.1111/j.1475-1313.2009.00646.x. Epub 2009 May 11. PMID: 19470088.
Alio JL, Vega-Estrada A, Sanz P, Osman AA, Kamal AM, Mamoon A, Soliman H. Corneal Morphologic Characteristics in Patients With Down Syndrome. JAMA Ophthalmol. 2018 Sep 1;136(9):971-978. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2373. PMID: 29931124; PMCID: PMC6142980.
Anderson HA, Manny RE, Glasser A, Stuebing KK. Static and dynamic measurements of accommodation in individuals with down syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jan 5;52(1):310-7. doi: 10.1167/iovs.10-5301. PMID: 20739471; PMCID: PMC3053281.
Anderson HA. Sources of reduced visual acuity and spectacle treatment options for individuals with Down syndrome: Review of current literature. Ophthalmic Physiol Opt. 2024 Nov;44(7):1326-1345. doi: 10.1111/opo.13372. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39092592.
Aslan L, Aslankurt M, Aksoy A, Gümüşalan Y. Differences of the anterior segment parameters in children with down syndrome. Ophthalmic Genet. 2014 Jun;35(2):74-8. doi: 10.3109/13816810.2013.789535. Epub 2013 Apr 22. PMID: 24797960.
Becker L, Mito T, Takashima S, Onodera K. Growth and development of the brain in Down syndrome. Prog Clin Biol Res. 1991;373:133-52. PMID: 1838182.
Bosch DG, Boonstra FN, Reijnders MR, Pfundt R, Cremers FP, de Vries BB. Chromosomal aberrations in cerebral visual impairment. Eur J Paediatr Neurol. 2014 Nov;18(6):677-84. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.05.002. Epub 2014 May 22. PMID: 24912731.
Courage ML, Adams RJ, Hall EJ. Contrast sensitivity in infants and children with Down syndrome. Vision Res. 1997 Jun;37(11):1545-55. doi: 10.1016/s0042-6989(96)00304-5. PMID: 9205715.
Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic abnormalities in children with Down syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009 Mar-Apr;46(2):76-82. doi: 10.3928/01913913-20090301-06. PMID: 19343968.
Cregg M, Woodhouse JM, Pakeman VH, Saunders KJ, Gunter HL, Parker M, Fraser WI, Sastry P. Accommodation and refractive error in children with Down syndrome: cross-sectional and longitudinal studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Jan;42(1):55-63. PMID: 11133848.
da Cunha RP, Moreira JB. Ocular findings in Down's syndrome. Am J Ophthalmol. 1996 Aug;122(2):236-44. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72015-x. PMID: 8694092.

de Weger C, Boonstra N, Goossens J. Effects of bifocals on visual acuity in children with Down syndrome: a randomized controlled trial. Acta Ophthalmol. 2019 Jun;97(4):378-393. doi: 10.1111/aos.13944. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30367541; PMCID: PMC6587837.
de Weger C, Boonstra N, Goossens J. Bifocals reduce strabismus in children with Down syndrome: Evidence from a randomized controlled trial. Acta Ophthalmol. 2020 Feb;98(1):89-97. doi: 10.1111/aos.14186. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31313886; PMCID: PMC7003890.
de Weger C, Boonstra FN, Goossens J. One-year effects of bifocal and unifocal glasses on executive functions in children with Down syndrome in a randomized controlled trial. Sci Rep. 2021 Aug 19;11(1):16893. doi: 10.1038/s41598-021-96308-5. PMID: 34413362; PMCID: PMC8377071.
Doyle L, Saunders KJ, Little JA. Trying to see, failing to focus: near visual impairment in Down syndrome. Sci Rep. 2016 Feb 5;6:20444. doi: 10.1038/srep20444. PMID: 26847360; PMCID: PMC4742775.
Doyle L, Saunders KJ, Little JA. Determining the relative contribution of retinal disparity and blur cues to ocular accommodation in Down syndrome. Sci Rep. 2017 Jan 10;7:39860. doi: 10.1038/srep39860. PMID: 28071728; PMCID: PMC5223174.
Dumitrescu AV, Moga DC, Longmuir SQ, Olson RJ, Drack AV. Prevalence and characteristics of abnormal head posture in children with Down syndrome: a 20-year retrospective, descriptive review. Ophthalmology. 2011 Sep;118(9):1859-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.026. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21665280; PMCID: PMC7110429.
Felius J, Beauchamp CL, Stager DR Sr. Visual acuity deficits in children with nystagmus and Down syndrome. Am J Ophthalmol. 2014 Feb;157(2):458-63. doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.023. Epub 2013 Sep 28. PMID: 24315291.
Fimiani F, Iovine A, Carelli R, Pansini M, Sebastio G, Magli A. Incidence of ocular pathologies in Italian children with Down syndrome. Eur J Ophthalmol. 2007 Sep-Oct;17(5):817-22. doi: 10.1177/112067210701700521. PMID: 17932861.
Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI. Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik [Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis]. Klin Monbl Augenheilkd. 2006 Jun;223(6):493-502. German. doi: 10.1055/s-2005-859021. PMID: 16804819.
Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. Am J Ophthalmol. 2017 Mar;175:169-172. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.015. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28039037.
Haargaard B, Fledelius HC. Down's syndrome and early cataract. Br J Ophthalmol. 2006 Aug;90(8):1024-7. doi: 10.1136/bjo.2006.090639. Epub 2006 May 3. PMID: 16672328; PMCID: PMC1857194.
Haseeb A, Huynh E, ElSheikh RH, ElHawary AS, Scelfo C, Ledoux DM, Maidana DE, Elhusseiny AM. Down syndrome: a review of ocular manifestations. Ther Adv Ophthalmol. 2022 Jun 30;14:25158414221101718. doi: 10.1177/25158414221101718. PMID: 35795721; PMCID: PMC9252013.
Hashemi H, Mehravaran S, Asgari S, Dehghanian Nasrabadi F. Refractive and Vision Status in Down Syndrome: A Comparative Study. Turk J Ophthalmol. 2021 Aug 27;51(4):199-205. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.52959. PMID: 34461695; PMCID: PMC8411285.
Haugen OH, Høvding G, Lundström I. Refractive development in children with Down's syndrome: a population based, longitudinal study. Br J Ophthalmol. 2001 Jun;85(6):714-9. doi: 10.1136/bjo.85.6.714. PMID: 11371494; PMCID: PMC1723994.
Jain A, Boyd NK, Paulsen KC, Vogel BN, Nguyen L, Santoro JD. Ophthalmologic and neuro-ophthalmologic findings in children with Down syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2023 Dec;193(4):e32068. doi: 10.1002/ajmg.c.32068. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794641.
Kim JH, Hwang JM, Kim HJ, Yu YS. Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. Eye (Lond). 2002 Nov;16(6):710-4. doi: 10.1038/sj.eye.6700208. PMID: 12439664.
Koppen C, Leysen I, Tassignon MJ. Riboflavin/UVA cross-linking for keratoconus in Down syndrome. J Refract Surg. 2010 Sep;26(9):623-4. doi: 10.3928/1081597X-20100824-01. PMID: 20839768.
Kristianslund O, Drolsum L. Prevalence of keratoconus in persons with Down syndrome: a review. BMJ Open Ophthalmol. 2021 Apr 21;6(1):e000754. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000754. PMID: 33981858; PMCID: PMC8061858.
Liza-Sharmini AT, Azlan ZN, Zilfalil BA. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. Singapore Med J. 2006 Jan;47(1):14-9. PMID: 16397715.
Ljubic A, Trajkovski V, Stankovic B, Tojtovska B, Langmann A, Dimitrova G, Jovanovic I, Tesic M. Systemic and Ophthalmic Manifestations in Different Types of Refractive Errors in Patients with Down Syndrome. Medicina (Kaunas). 2022 Jul

26;58(8):995. doi: 10.3390/medicina58080995. PMID: 35893109; PMCID: PMC9332083.
Makateb A, Hashemi H, Farahi A, Mehravaran S, Khabazkhoob M, Asgari S. Ocular alignment, media, and eyelid disorders in Down syndrome. Strabismus. 2020 Mar;28(1):42-48. doi: 10.1080/09273972.2019.1699582. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31830843.
Mathan JJ, Gokul A, Simkin SK, Meyer JJ, Patel DV, McGhee CNJ. Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome. Clin Exp Ophthalmol. 2020 Dec;48(9):1160-1167. doi: 10.1111/ceo.13852. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32876978.
Mathan JJ, Simkin SK, Gokul A, McGhee CNJ. Down syndrome and the eye: Ocular characteristics and ocular assessment. Surv Ophthalmol. 2022 Nov-Dec;67(6):1631-1646. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.03.006. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35367480.
Merrick J, Koslowe K. Refractive errors and visual anomalies in Down syndrome. Downs Syndr Res Pract. 2001 Jul;6(3):131-3. doi: 10.3104/reports.105. PMID: 11501216.
Nandakumar K, Leat SJ. Bifocals in Down Syndrome Study (BiDS): design and baseline visual function. Optom Vis Sci. 2009 Mar;86(3):196-207. doi: 10.1097/OPX.0b013e318196cd93. PMID: 19182702.
Nandakumar K, Leat SJ. Bifocals in children with Down syndrome (BiDS) - visual acuity, accommodation and early literacy skills. Acta Ophthalmol. 2010 Sep;88(6):e196-204. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01944.x. PMID: 20626718.
Nandakumar K, Evans MA, Briand K, Leat SJ. Bifocals in Down syndrome study (BiDS): analysis of video recorded sessions of literacy and visual perceptual skills. Clin Exp Optom. 2011 Nov;94(6):575-85. doi: 10.1111/j.1444-0938.2011.00650.x. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21950779.
Nordan LT. Keratoconus: diagnosis and treatment. Int Ophthalmol Clin. 1997 Winter;37(1):51-63. doi: 10.1097/00004397-199703710-00005. PMID: 9101345.
Oladiwura D, Shweikh Y, Roberts C, Theodorou M. Nystagmus in Down Syndrome - a Retrospective Notes Review. Br Ir Orthopt J. 2022 Jun 21;18(1):48-56. doi: 10.22599/bioj.256. PMID: 35837367; PMCID: PMC9231581.
Postolache L, Monier A, Lhoir S. Neuro-Ophthalmological Manifestations in Children with Down Syndrome: Current Perspectives. Eye Brain. 2021 Jul 21;13:193-203. doi: 10.2147/EB.S319817. PMID: 34321946; PMCID: PMC8311006.
Purpura G, Bacci GM, Bargagna S, Cioni G, Caputo R, Tinelli F. Visual assessment in Down Syndrome: The relevance of early visual functions. Early Hum Dev. 2019 Apr;131:21-28. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.01.020. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30818135.
Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol. 1994 Jul;36(7):594-600. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11896.x. PMID: 8034121.
Stephen E, Dickson J, Kindley AD, Scott CC, Charleton PM. Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol. 2007 Jul;49(7):513-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00513.x. PMID: 17593123.
Stewart RE, Woodhouse JM, Cregg M, Pakeman VH. Association between accommodative accuracy, hypermetropia, and strabismus in children with Down's syndrome. Optom Vis Sci. 2007 Feb;84(2):149-55. doi: 10.1097/OPX.0b013e318031b686. PMID: 17299346.
Takashima S, Becker LE, Armstrong DL, Chan F. Abnormal neuronal development in the visual cortex of the human fetus and infant with down's syndrome. A quantitative and qualitative Golgi study. Brain Res. 1981 Nov 23;225(1):1-21. doi: 10.1016/0006-8993(81)90314-0. PMID: 6457667.
Tsiaras WG, Pueschel S, Keller C, Curran R, Giesswein S. Amblyopia and visual acuity in children with Down's syndrome. Br J Ophthalmol. 1999 Oct;83(10):1112-4. doi: 10.1136/bjo.83.10.1112. PMID: 10502568; PMCID: PMC1722810.
Ugurlu A, Altinkurt E. Ophthalmologic Manifestations and Retinal Findings in Children with Down Syndrome. J Ophthalmol. 2020 Feb 7;2020:9726261. doi: 10.1155/2020/9726261. PMID: 32089873; PMCID: PMC7029299.
Vincent AL, Weiser BA, Cupryn M, Stein RM, Abdolell M, Levin AV. Computerized corneal topography in a paediatric population with Down syndrome. Clin Exp Ophthalmol. 2005 Feb;33(1):47-52. doi: 10.1111/j.1442-9071.2005.00941.x. PMID: 15670078.
Wagner RS, Caputo AR, Reynolds RD. Nystagmus in Down's syndrome. Ophthalmology. 1990 Nov;97(11):1439-44. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32399-0. PMID: 2147744.
Watt T, Robertson K, Jacobs RJ. Refractive error, binocular vision and accommodation of children with Down syndrome. Clin Exp Optom. 2015 Jan;98(1):3-11. doi: 10.1111/cxo.12232. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25395109.
Wisse RPL, Simons RWP, van der Vossen MJB, Muijzer MB, Soeters N, Nuijts RMMA, Godefrooij DA. Clinical Evaluation and Validation of the Dutch Crosslinking for Keratoconus Score. JAMA Ophthalmol. 2019 Jun 1;137(6):610-616. doi:

10.1001/jamaophthalmol.2019.0415. PMID: 30920597; PMCID: PMC6567860.
Wong V, Ho D. Ocular abnormalities in Down syndrome: an analysis of 140 Chinese children. Pediatr Neurol. 1997 May;16(4):311-4. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00029-5. PMID: 9258964.
Woodhouse JM, Cregg M, Gunter HL, Sanders DP, Saunders KJ, Pakeman VH, Parker M, Fraser WI, Sastry P. The effect of age, size of target, and cognitive factors on accommodative responses of children with Down syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Aug;41(9):2479-85. PMID: 10937557.
Yokoyama T, Tamura H, Tsukamoto H, Yamane K, Mishima HK. Prevalence of glaucoma in adults with Down's syndrome. Jpn J Ophthalmol. 2006 May-Jun;50(3):274-6. doi: 10.1007/s10384-005-0305-x. PMID: 16767384.
Yurdakul NS, Ugurlu S, Maden A. Strabismus in Down syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2006 Jan-Feb;43(1):27-30. doi: 10.3928/01913913-20060101-03. PMID: 16491722.
Zahidi AA, Vinuela-Navarro V, Woodhouse JM. Different visual development: norms for visual acuity in children with Down's syndrome. Clin Exp Optom. 2018 Jul;101(4):535-540. doi: 10.1111/cxo.12684. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29601092.

Keratoconus

Uitgangsvraag

Wat is de rol van screening voor keratoconus bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Screen bij de routine oogheelkundige/orthoptische controles vanaf 12 jaar op keratoconus.

Controleer jaarlijks indien keratoconus vermoed wordt. Verwijs bij aanwijzingen van keratoconus met bewezen toename of wisselende as van de cilinder bij refractie/skiascopie, toename corneale kromming of afname van de corneale dikte (indien meetbaar) naar een gespecialiseerd centrum in verband met behandelmogelijkheid (crosslinking).

Overwegingen

Kostenaspecten
Zinvol inzetten van crosslinking is onderzocht in Nederland en liet zien dat dit bij een normale populatie kosteneffectief is (Godefrooij, 2017).

Gelijkheid ((health) equity/equitable)
De interventie leidt tot een toename van gezondheidsgelijkheid. Met een stabilisatie van de keratoconus zal de visus meer conform leeftijdsgenoten zijn en blijven. Dit is nog meer van belang, omdat alternatieve behandelopties als speciale (sclerale) contactlenzen of een corneatransplantatie slechts bij een select deel van de populatie kinderen met downsyndroom mogelijk zijn (Liyanage, 2008).
Gezien de kans op cornea-afwijkingen en de preventieve werking van crosslinking behandelingen is het nuttig om patiënten met downsyndroom te screenen op keratoconus en bij vermoeden van progressie van keratoconus op basis van refractie, corneale kromming/dikte of retinoscopie laagdrempelig te verwijzen naar een gespecialiseerd behandelcentrum.

Aanvaardbaarheid:
Ethische aanvaardbaarheid
Gezien de bewezen effectiviteit van de behandeling en de lage incidentie van complicaties (zoals infectie, corneaal litteken of uitblijven stabilisatie) lijken er logischerwijs geen ethische bezwaren tegen de behandeling. Dit te meer omdat alternatieve visusverbeterende behandelopties slechts beperkt mogelijk zijn (zie kopje gelijkheid)

Duurzaamheid
Omdat voor een behandeling van keratoconus een verwijzing naar een gespecialiseerd centrum nodig is, zal er meer vervoer nodig zijn. Aan de andere kant kunnen met deze behandeling mogelijk hulpmiddelen bespaard blijven.

Haalbaarheid

Crosslinking behandelingen kunnen onder narcose en in geselecteerde gevallen onder lokale anaesthesie uitgevoerd worden (Soetens, 2018; Stephanson, 2021).

Rationale van de aanbeveling voor crosslinking bij keratoconus: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De incidentie van keratoconus is bij mensen met het downsyndroom sterk verhoogd, waarbij een onderrapportage waarschijnlijk is. Dit is gerelateerd aan de wisselende gebruikte screeningsapparatuur, de leeftijd van screening en verlaagde rapportage van klachten (Godefrooij, 2017). Keratoconus wordt door verschillende onderzoekers in zeer wisselende percentages beschreven, variërend van 0-13% (Vincent, 2005, Kistianslund, 2021, Mathan, 2020). Mensen met downsyndroom hebben op jonge leeftijd al een dunnere cornea, die waarschijnlijk daardoor een steilere vorm heeft. Daarnaast is er door Vincent et al. een groter verschil van de corneale kromming tussen beide ogen beschreven bij kinderen met downsyndroom en tussen het bovenste en onderste deel van de cornea. (Vincent, 2005) Toename van het astigmatisme en de corneale kromming is tekenend voor keratoconus en kan vooraf gaan aan de symptomen van keratoconus (Nordan, 1997 Grunauer-Kloevekorn, 2006). Patiënten met downsyndroom zullen de symptomen (lagere visus, halo's, glare) laat rapporteren, en ouders/verzorgers zijn niet altijd op de hoogte van het risico van keratoconus. Beginnende keratoconus is op te sporen door een abnormale reflex met retinoscopie (Alio, 2018) en/of een hoge of wisselende cilinder bij refractie/skiascopie. De klachten beginnen vaak vanaf de puberteit en nemen met de tijd in ernst toe. De aandoening is niet reversibel en schade zal levenslang consequenties hebben. De progressie van keratoconus verloopt sluipend en zeker bij een downsyndroom is het waarschijnlijk dat de ziekte pas in een gevorderd stadium wordt ontdekt.
Een crosslinking behandeling bij keratoconus verstevigt de cornea en voorkomt ziekteprogressie (Koppen, 2010; Wisse, 2019). Daarom is tijdige verwijzing naar een behandelcentrum te adviseren. Bij crosslinking wordt na toediening van vitamine B2 oogdruppels de cornea met UV-licht behandeld.
Bij gevorderde keratoconus kan een Kammerwassereinbruch ontstaan, ook wel hydrops genoemd. Dit is te zien aan een plotseling troebele cornea, roodheid en ernstig verlies van de gezichtsscherpte. Crosslinking is dan niet meer mogelijk in dit oog. Voor het andere oog is een verwijzing naar een gespecialiseerd behandelcentrum geïndiceerd.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings

PICO (1.1)

Population: Children with Down syndrome
Intervention: Bifocal glasses
Comparator: Usual care

Outcome Timeframe	**Study results and measurements**	**Absolute effect estimates**		**Certainty of the Evidence** (Quality of evidence)	**Summary**
		usual care	bifocal glasses		
Executive function 1 year	Measured by: Minnesota Executive Function Scale Scale: 10 - 90 High better Based on data from 119 participants in 1 studies[1] Follow up 1	**24.6** Mean	**28.0** Mean	**Low** Due to serious risk of bias, and due to serious imprecision[2]	Bifocal glasses may have little or no difference on executive function.
		Difference: **MD 3.3 higher** (CI 95% 0.9 lower - 7.5 higher)			
Visual acuity[3] 1 year	Based on data from 103 participants in 1 studies[4] Follow up 1 year	Uncrowded near visual acuity decreased more in children who were assigned to bifocal glasses (p=0.006). Crowded near visual acuity decreased more in children who were assigned to bifocal glasses (p=0.010). Distant visual acuity was similar in children who were assigned to bifocal glasses compared to unifocal glasses (p=0.577)		**Low** Due to serious risk of bias, and due to serious imprecision[5]	Bifocal glasses may improve visual acuity slightly
Strabismus angle 1 year	[6]	Bifocal glasses reduced angle of strabismus more than unifocal glasses after 6 weeks, 6 months and 1 year, compared to unifocal glasses (p<0.001)		**Low** Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, Due to serious indirectness[7]	Bifocal glasses may improve strabismus angle slightly

1. Primary study [3] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention [3]
2. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias; **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, only data from one study;
3. Near visual acuity
4. Primary study Supporting references [1].

5. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Carryover effects in crossover trial; **Imprecision: serious.** Only data from one study;
6. Systematic review Supporting references [2].
7. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Treatment and control group not comparable on baseline characteristics of outcome measures.; **Imprecision: serious.** Only data from one study;

Samenvatting literatuur

Description of studies

A total of three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2.

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
Individual studies						

De Weger, 2019	N at baseline: 119 Intervention: 57 Control: 62 Age: 2-16 years Intervention: unclear Control: unclear Sex: unclear; 51% girls at T1 follow-up visit. Distant visual acuity: 0.43 (sd: 0.26) Uncrowded VA: 0.56 (sd: 0.32) Crowded VA: 0.64 (sd: 0.29) Accommodation: lag: 2.2 (sd: 0.8) Ocular alignment, strabismus: n=31 66% habitually wore glasses	Intervention: bifocal glasses with full correction of refraction error in cycloplegia; bifocal segment (S+2.5) top placed at the pupillary center; parent encouragement to wear glasses as much as possible; financial contribution towards the additional cost of bifocal glasses Control: unifocal glasses; encouragement to wear glasses as much as possible.	6 weeks; 6 months; 1 year	Near visual acuity Distance visual acuity	The study was financially supported by ODAS, Oogfonds, Novartis and LSBS (Uitzicht 2013-23 to CdW, FNB and JG, and Bartiméus Institute to CdW).	

De Weger, 2020	N at baseline: 119 Intervention: 57 Control: 62 Age: 2-16 years Intervention: unclear Control: unclear Sex: unclear; 51% girls at T1 follow-up visit. Distant visual acuity: 0.43 (sd: 0.26) Uncrowded VA: 0.56 (sd: 0.32) Crowded VA: 0.64 (sd: 0.29) Accommodation: lag: 2.2 (sd: 0.8) Ocular alignment, strabismus: n=31	Intervention: bifocal glasses with full correction of refraction error in cycloplegia; bifocal segment (S+2,5) top placed at the pupillary center and parental encouragement to wear glasses as much as possible, financial contribution toward additional costs of bifocal glasses Control: unifocal glasses, encouragement to wear glasses as much as possible	6 weeks; 6 months; 1 year	Ocular alignment/ Strabismus Accommodative lag	The study was financially supported by ODAS, Oogfonds, Novartis and LSBS (Uitzicht 2013-23 to CdW, FNB and JG, and Bartiméus Institute to CdW).	

De Weger, 2021	N at baseline: 119 Intervention: 57 Control: 62 Age: 2-16 years Intervention: unclear Control: unclear Sex: unclear; 51% girls at T1 follow-up visit. Distant visual acuity: 0.43 (sd: 0.26) Uncrowded VA: 0.56 (sd: 0.32) Crowded VA: 0.64 (sd: 0.29) Accommodation: lag: 2.2 (sd: 0.8) Ocular alignment, strabismus: n=31	Intervention: bifocal glasses with full correction of refraction error in cycloplegia; bifocal segment (S+2,5) top placed at the pupillary center and parental encouragement to wear glasses as much as possible, financial contribution toward additional costs of bifocal glasses Control: unifocal glasses, encouragement to wear glasses as much as possible	6 weeks; 6 months; 1 year	Executive functions (Minnesota executive function scale, MEFS; BRIEF-P and BRIEF)	The study was financially supported by ODAS, Oogfonds, Novartis and LSBS (Uitzicht 2013-23 to CdW, FNB and JG, and Bartiméus Institute to FNB (sic) and CdW).	

*For further details, see risk of bias table under the tab 'Evidence tabellen'

Results

Near visual acuity

One study (De Weger, 2019) reported on near visual acuity. They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years in a RCT. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Near visual acuity improved at one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) ($p<0.001$). The difference in near visual acuity between bifocal glasses and unifocal glasses at six weeks and six months of follow-up was not statistically significant. Near visual acuity improved during the year and the difference between the intervention groups was statistically significant at one year.

Distant visual acuity

One study (De Weger, 2019) reported on distant visual acuity. They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Distant visual acuity improved in

both groups and was not significantly different at six weeks, six months, and one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) (p=0.577).

Ocular alignment/strabismus
One study (De Weger, 2020) reported on ocular alignment/strabismus. They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Ocular alignment improved at six weeks, six months, and one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) (p<0.001), resulting in straight eyes or micro to small strabismus in de bifocal group.

Executive function
One study (De Weger, 2021) reported on executive function (measured by the Minnesota executive function scale, MEFS; BRIEF-P and BRIEF). They compared bifocal glasses with unifocal glasses in 119 children with Down syndrome aged two to sixteen years. Sixty-six percent of the study population wore unifocal glasses (usual care) at the beginning of the study. Executive function improved at one year after the start of wearing bifocal glasses, compared to the control (unifocal glasses) (p<0.001).

Zoeken en selecteren

Search and select
A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
a. What is the place of treatment with bifocal spectacles in children with Down syndrome and an eye defect?
b. What is the place of treatment for keratoconus?

Table 1. PICO

Patients	Children with Down syndrome
Intervention	A: bifocal glasses; B: cross-linking
Control	Usual care
Outcomes	visual functions, executive functions (if visual functions not measurable), quality of life (PROM)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational cohort studies

Relevant outcome measures
The guideline panel considered visual functions and executive functions as a critical outcome measure for decision making; and quality of life as an important outcome measure for decision making.

The guideline panel defined an increase or decrease of 25% as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until April 24, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab ‘Literature search strategy’. The systematic literature search resulted in 279 hits. Studies were selected based on the following criteria:

relevance to PICO, study in English or in Dutch, systematic review, randomized controlled trial or observational cohort study. Three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, no studies were excluded, and three studies were included for intervention A (bifocal glasses). No studies were included for intervention B (cross-linking for children with keratoconus).

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Adyanthaya R, Isenor S, Muthusamy B, Irsch K, Guyton DL. Children with Down syndrome benefit from bifocals as evidenced by increased compliance with spectacle wear. J AAPOS. 2014 Oct;18(5):481-4. doi: 10.1016/j.jaapos.2014.07.158. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25263260.
Akinci A, Oner O, Bozkurt OH, Guven A, Degerliyurt A, Munir K. Refractive errors and strabismus in children with Ddown syndrome: a controlled study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009 Mar-Apr;46(2):83-6. doi: 10.3928/01913913-20090301-04. PMID: 19343969; PMCID: PMC4282924.
Al-Bagdady M, Stewart RE, Watts P, Murphy PJ, Woodhouse JM. Bifocals and Down's syndrome: correction or treatment? Ophthalmic Physiol Opt. 2009 Jul;29(4):416-21. doi: 10.1111/j.1475-1313.2009.00646.x. Epub 2009 May 11. PMID: 19470088.
Alio JL, Vega-Estrada A, Sanz P, Osman AA, Kamal AM, Mamoon A, Soliman H. Corneal Morphologic Characteristics in Patients With Down Syndrome. JAMA Ophthalmol. 2018 Sep 1;136(9):971-978. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2373. PMID: 29931124; PMCID: PMC6142980.
Anderson HA, Manny RE, Glasser A, Stuebing KK. Static and dynamic measurements of accommodation in individuals with down syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jan 5;52(1):310-7. doi: 10.1167/iovs.10-5301. PMID: 20739471; PMCID: PMC3053281.
Anderson HA. Sources of reduced visual acuity and spectacle treatment options for individuals with Down syndrome: Review of current literature. Ophthalmic Physiol Opt. 2024 Nov;44(7):1326-1345. doi: 10.1111/opo.13372. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39092592.
Aslan L, Aslankurt M, Aksoy A, Gümüşalan Y. Differences of the anterior segment parameters in children with down syndrome. Ophthalmic Genet. 2014 Jun;35(2):74-8. doi: 10.3109/13816810.2013.789535. Epub 2013 Apr 22. PMID: 24797960.
Becker L, Mito T, Takashima S, Onodera K. Growth and development of the brain in Down syndrome. Prog Clin Biol Res. 1991;373:133-52. PMID: 1838182.
Bosch DG, Boonstra FN, Reijnders MR, Pfundt R, Cremers FP, de Vries BB. Chromosomal aberrations in cerebral visual impairment. Eur J Paediatr Neurol. 2014 Nov;18(6):677-84. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.05.002. Epub 2014 May 22. PMID: 24912731.
Courage ML, Adams RJ, Hall EJ. Contrast sensitivity in infants and children with Down syndrome. Vision Res. 1997 Jun;37(11):1545-55. doi: 10.1016/s0042-6989(96)00304-5. PMID: 9205715.
Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic abnormalities in children with Down syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009 Mar-Apr;46(2):76-82. doi: 10.3928/01913913-20090301-06. PMID: 19343968.
Cregg M, Woodhouse JM, Pakeman VH, Saunders KJ, Gunter HL, Parker M, Fraser WI, Sastry P. Accommodation and refractive error in children with Down syndrome: cross-sectional and longitudinal studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Jan;42(1):55-63. PMID: 11133848.
da Cunha RP, Moreira JB. Ocular findings in Down's syndrome. Am J Ophthalmol. 1996 Aug;122(2):236-44. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72015-x. PMID: 8694092.
de Weger C, Boonstra N, Goossens J. Effects of bifocals on visual acuity in children with Down syndrome: a randomized

controlled trial. Acta Ophthalmol. 2019 Jun;97(4):378-393. doi: 10.1111/aos.13944. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30367541; PMCID: PMC6587837.
de Weger C, Boonstra N, Goossens J. Bifocals reduce strabismus in children with Down syndrome: Evidence from a randomized controlled trial. Acta Ophthalmol. 2020 Feb;98(1):89-97. doi: 10.1111/aos.14186. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31313886; PMCID: PMC7003890.
de Weger C, Boonstra FN, Goossens J. One-year effects of bifocal and unifocal glasses on executive functions in children with Down syndrome in a randomized controlled trial. Sci Rep. 2021 Aug 19;11(1):16893. doi: 10.1038/s41598-021-96308-5. PMID: 34413362; PMCID: PMC8377071.
Doyle L, Saunders KJ, Little JA. Trying to see, failing to focus: near visual impairment in Down syndrome. Sci Rep. 2016 Feb 5;6:20444. doi: 10.1038/srep20444. PMID: 26847360; PMCID: PMC4742775.
Doyle L, Saunders KJ, Little JA. Determining the relative contribution of retinal disparity and blur cues to ocular accommodation in Down syndrome. Sci Rep. 2017 Jan 10;7:39860. doi: 10.1038/srep39860. PMID: 28071728; PMCID: PMC5223174.
Dumitrescu AV, Moga DC, Longmuir SQ, Olson RJ, Drack AV. Prevalence and characteristics of abnormal head posture in children with Down syndrome: a 20-year retrospective, descriptive review. Ophthalmology. 2011 Sep;118(9):1859-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.026. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21665280; PMCID: PMC7110429.
Felius J, Beauchamp CL, Stager DR Sr. Visual acuity deficits in children with nystagmus and Down syndrome. Am J Ophthalmol. 2014 Feb;157(2):458-63. doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.023. Epub 2013 Sep 28. PMID: 24315291.
Fimiani F, Iovine A, Carelli R, Pansini M, Sebastio G, Magli A. Incidence of ocular pathologies in Italian children with Down syndrome. Eur J Ophthalmol. 2007 Sep-Oct;17(5):817-22. doi: 10.1177/112067210701700521. PMID: 17932861.
Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI. Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik [Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis]. Klin Monbl Augenheilkd. 2006 Jun;223(6):493-502. German. doi: 10.1055/s-2005-859021. PMID: 16804819.
Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. Am J Ophthalmol. 2017 Mar;175:169-172. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.015. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28039037.
Haargaard B, Fledelius HC. Down's syndrome and early cataract. Br J Ophthalmol. 2006 Aug;90(8):1024-7. doi: 10.1136/bjo.2006.090639. Epub 2006 May 3. PMID: 16672328; PMCID: PMC1857194.
Haseeb A, Huynh E, ElSheikh RH, ElHawary AS, Scelfo C, Ledoux DM, Maidana DE, Elhusseiny AM. Down syndrome: a review of ocular manifestations. Ther Adv Ophthalmol. 2022 Jun 30;14:25158414221101718. doi: 10.1177/25158414221101718. PMID: 35795721; PMCID: PMC9252013.
Hashemi H, Mehravaran S, Asgari S, Dehghanian Nasrabadi F. Refractive and Vision Status in Down Syndrome: A Comparative Study. Turk J Ophthalmol. 2021 Aug 27;51(4):199-205. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.52959. PMID: 34461695; PMCID: PMC8411285.
Haugen OH, Høvding G, Lundström I. Refractive development in children with Down's syndrome: a population based, longitudinal study. Br J Ophthalmol. 2001 Jun;85(6):714-9. doi: 10.1136/bjo.85.6.714. PMID: 11371494; PMCID: PMC1723994.
Jain A, Boyd NK, Paulsen KC, Vogel BN, Nguyen L, Santoro JD. Ophthalmologic and neuro-ophthalmologic findings in children with Down syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2023 Dec;193(4):e32068. doi: 10.1002/ajmg.c.32068. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794641.
Kim JH, Hwang JM, Kim HJ, Yu YS. Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. Eye (Lond). 2002 Nov;16(6):710-4. doi: 10.1038/sj.eye.6700208. PMID: 12439664.
Koppen C, Leysen I, Tassignon MJ. Riboflavin/UVA cross-linking for keratoconus in Down syndrome. J Refract Surg. 2010 Sep;26(9):623-4. doi: 10.3928/1081597X-20100824-01. PMID: 20839768.
Kristianslund O, Drolsum L. Prevalence of keratoconus in persons with Down syndrome: a review. BMJ Open Ophthalmol. 2021 Apr 21;6(1):e000754. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000754. PMID: 33981858; PMCID: PMC8061858.
Liza-Sharmini AT, Azlan ZN, Zilfalil BA. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. Singapore Med J. 2006 Jan;47(1):14-9. PMID: 16397715.
Ljubic A, Trajkovski V, Stankovic B, Tojtovska B, Langmann A, Dimitrova G, Jovanovic I, Tesic M. Systemic and Ophthalmic Manifestations in Different Types of Refractive Errors in Patients with Down Syndrome. Medicina (Kaunas). 2022 Jul 26;58(8):995. doi: 10.3390/medicina58080995. PMID: 35893109; PMCID: PMC9332083.

Makateb A, Hashemi H, Farahi A, Mehravaran S, Khabazkhoob M, Asgari S. Ocular alignment, media, and eyelid disorders in Down syndrome. Strabismus. 2020 Mar;28(1):42-48. doi: 10.1080/09273972.2019.1699582. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31830843.
Mathan JJ, Gokul A, Simkin SK, Meyer JJ, Patel DV, McGhee CNJ. Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome. Clin Exp Ophthalmol. 2020 Dec;48(9):1160-1167. doi: 10.1111/ceo.13852. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32876978.
Mathan JJ, Simkin SK, Gokul A, McGhee CNJ. Down syndrome and the eye: Ocular characteristics and ocular assessment. Surv Ophthalmol. 2022 Nov-Dec;67(6):1631-1646. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.03.006. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35367480.
Merrick J, Koslowe K. Refractive errors and visual anomalies in Down syndrome. Downs Syndr Res Pract. 2001 Jul;6(3):131-3. doi: 10.3104/reports.105. PMID: 11501216.
Nandakumar K, Leat SJ. Bifocals in Down Syndrome Study (BiDS): design and baseline visual function. Optom Vis Sci. 2009 Mar;86(3):196-207. doi: 10.1097/OPX.0b013e318196cd93. PMID: 19182702.
Nandakumar K, Leat SJ. Bifocals in children with Down syndrome (BiDS) - visual acuity, accommodation and early literacy skills. Acta Ophthalmol. 2010 Sep;88(6):e196-204. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01944.x. PMID: 20626718.
Nandakumar K, Evans MA, Briand K, Leat SJ. Bifocals in Down syndrome study (BiDS): analysis of video recorded sessions of literacy and visual perceptual skills. Clin Exp Optom. 2011 Nov;94(6):575-85. doi: 10.1111/j.1444-0938.2011.00650.x. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21950779.
Nordan LT. Keratoconus: diagnosis and treatment. Int Ophthalmol Clin. 1997 Winter;37(1):51-63. doi: 10.1097/00004397-199703710-00005. PMID: 9101345.
Oladiwura D, Shweikh Y, Roberts C, Theodorou M. Nystagmus in Down Syndrome - a Retrospective Notes Review. Br Ir Orthopt J. 2022 Jun 21;18(1):48-56. doi: 10.22599/bioj.256. PMID: 35837367; PMCID: PMC9231581.
Postolache L, Monier A, Lhoir S. Neuro-Ophthalmological Manifestations in Children with Down Syndrome: Current Perspectives. Eye Brain. 2021 Jul 21;13:193-203. doi: 10.2147/EB.S319817. PMID: 34321946; PMCID: PMC8311006.
Purpura G, Bacci GM, Bargagna S, Cioni G, Caputo R, Tinelli F. Visual assessment in Down Syndrome: The relevance of early visual functions. Early Hum Dev. 2019 Apr;131:21-28. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.01.020. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30818135.
Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol. 1994 Jul;36(7):594-600. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11896.x. PMID: 8034121.
Stephen E, Dickson J, Kindley AD, Scott CC, Charleton PM. Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol. 2007 Jul;49(7):513-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00513.x. PMID: 17593123.
Stewart RE, Woodhouse JM, Cregg M, Pakeman VH. Association between accommodative accuracy, hypermetropia, and strabismus in children with Down's syndrome. Optom Vis Sci. 2007 Feb;84(2):149-55. doi: 10.1097/OPX.0b013e318031b686. PMID: 17299346.
Takashima S, Becker LE, Armstrong DL, Chan F. Abnormal neuronal development in the visual cortex of the human fetus and infant with down's syndrome. A quantitative and qualitative Golgi study. Brain Res. 1981 Nov 23;225(1):1-21. doi: 10.1016/0006-8993(81)90314-0. PMID: 6457667.
Tsiaras WG, Pueschel S, Keller C, Curran R, Giesswein S. Amblyopia and visual acuity in children with Down's syndrome. Br J Ophthalmol. 1999 Oct;83(10):1112-4. doi: 10.1136/bjo.83.10.1112. PMID: 10502568; PMCID: PMC1722810.
Ugurlu A, Altinkurt E. Ophthalmologic Manifestations and Retinal Findings in Children with Down Syndrome. J Ophthalmol. 2020 Feb 7;2020:9726261. doi: 10.1155/2020/9726261. PMID: 32089873; PMCID: PMC7029299.
Vincent AL, Weiser BA, Cupryn M, Stein RM, Abdolell M, Levin AV. Computerized corneal topography in a paediatric population with Down syndrome. Clin Exp Ophthalmol. 2005 Feb;33(1):47-52. doi: 10.1111/j.1442-9071.2005.00941.x. PMID: 15670078.
Wagner RS, Caputo AR, Reynolds RD. Nystagmus in Down's syndrome. Ophthalmology. 1990 Nov;97(11):1439-44. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32399-0. PMID: 2147744.
Watt T, Robertson K, Jacobs RJ. Refractive error, binocular vision and accommodation of children with Down syndrome. Clin Exp Optom. 2015 Jan;98(1):3-11. doi: 10.1111/cxo.12232. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25395109.
Wisse RPL, Simons RWP, van der Vossen MJB, Muijzer MB, Soeters N, Nuijts RMMA, Godefrooij DA. Clinical Evaluation and Validation of the Dutch Crosslinking for Keratoconus Score. JAMA Ophthalmol. 2019 Jun 1;137(6):610-616. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.0415. PMID: 30920597; PMCID: PMC6567860.

Wong V, Ho D. Ocular abnormalities in Down syndrome: an analysis of 140 Chinese children. Pediatr Neurol. 1997 May;16(4):311-4. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00029-5. PMID: 9258964.
Woodhouse JM, Cregg M, Gunter HL, Sanders DP, Saunders KJ, Pakeman VH, Parker M, Fraser WI, Sastry P. The effect of age, size of target, and cognitive factors on accommodative responses of children with Down syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Aug;41(9):2479-85. PMID: 10937557.
Yokoyama T, Tamura H, Tsukamoto H, Yamane K, Mishima HK. Prevalence of glaucoma in adults with Down's syndrome. Jpn J Ophthalmol. 2006 May-Jun;50(3):274-6. doi: 10.1007/s10384-005-0305-x. PMID: 16767384.
Yurdakul NS, Ugurlu S, Maden A. Strabismus in Down syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2006 Jan-Feb;43(1):27-30. doi: 10.3928/01913913-20060101-03. PMID: 16491722.
Zahidi AA, Vinuela-Navarro V, Woodhouse JM. Different visual development: norms for visual acuity in children with Down's syndrome. Clin Exp Optom. 2018 Jul;101(4):535-540. doi: 10.1111/cxo.12684. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29601092.

Cerebral Visual Impairment

Uitgangsvraag

Wat is de invloed van Cerebral Visual Impairment op de visus van kinderen met downsyndroom en welke diagnostiek is hierbij passend?

Aanbeveling

Voer het visueel functieonderzoek bij kinderen met downsyndroom indien mogelijk uit zoals in derichtlijn cerebrale visuele stoornis beschreven staat.

Overwegingen

Samenvatting

Een klein aantal pasgeborenen met downsyndroom heeft een ernstig cataract die de visuele ontwikkeling kan belemmeren. Voor een optimaal resultaat moet er binnen 3 maanden geopereerd worden.
Bij kinderen met downsyndroom worden de visuele functies zowel door neuronale als door oogafwijkingen belemmerd. Het is belangrijk de oogafwijkingen te behandelen om vermijdbare slechtziendheid te voorkomen.
Er is bij de meeste kinderen met downsyndroom sprake van visuele stoornis, met name in de vorm van verlaagde gezichtsscherpte en contrastzien, die verklaard wordt door een verwerkingsstoornis op cerebraal niveau (zie richtlijn CVI).
Er is bij de meeste kinderen met downsyndroom ook sprake van een accommodatiestoornis en daardoor een nog lagere gezichtsscherpte op korte afstand dan veraf. Het accommodatietekort verbetert niet, maar kan met een bifocale bril gecompenseerd worden. Door het dragen van een bifocale bril met volledige correctie van de refractieafwijkingen verbetert zowel de gezichtsscherpte veraf als nabij en is er geen verschil meer daartussen.
Bij de meeste kinderen met downsyndroom treedt er in de eerste vier levensjaren een duidelijke toename van refractieafwijkingen op. Het grootste deel van de kinderen heeft vanwege refractieafwijkingen en accommodatietekort nog vóór de schoolgaande leeftijd een bifocale bril nodig.
Strabismus komt veelvuldig voor bij downsyndroom. Esotropie treedt veel vaker op dan exotropie (verhouding 9:1) en ontstaat vaak pas na het tweede jaar mogelijk ten gevolge van een accommodatiestoornis en refractieafwijkingen. Het dragen van een bifocale bril kan bij veel kinderen de (verworven) esotropie binnen een paar weken verhelpen of reduceren. Door het scheelzien en/of de onderliggende refractieafwijking kan amblyopie ontstaan die zoveel mogelijk behandeld moet worden door de orthoptist in de eerste kinderjaren.
Ook afwijkingen zoals nystagmus, blepharitis, verstopte ductus lacrimalis, keratoconus en glaucoom komen vaker voor bij downsyndroom en rechtvaardigen verwijzing naar de oogarts.
De resultaten van behandeling van keratoconus bij downsyndroom met crosslinking zijn reden om hier actief op te screenen vanaf de leeftijd van 12 jaar en zo nodig de controlefrequentie te verhogen. Bij een vermoeden van progressie van keratoconus is verwijzing naar een gespecialiseerd centrum al in een vroeg stadium aangewezen.

Rationale van de aanbeveling: Volg richtlijn Cerebrale visuele inperking, CVI: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij veel kinderen met downsyndroom ontwikkelt het vermogen tot het zien van details zich langzamer en minder goed, ook al worden refractieafwijkingen (waaronder ook cilinderafwijkingen en het veelvuldig voorkomende accommodatietekort) adequaat en tijdig gecorrigeerd (Watt, 2015, Zahidi, 2018; Purpura, 2019; Postolache, 2021). Ditzelfde geldt voor een verlaagde contrastgevoeligheid en concentrisch beperkt gezichtsveld (Courage, 1997; Little, 2013). Waarschijnlijk liggen hieraan neuronale deficiënties ten grondslag, zoals een verschil in opbouw van de macula (O Brien, 2015) en visuele cortex (Takashima, 1981; Becker, 1991; Little, 2009), de kwaliteit van het optische systeem of een eventuele nystagmus (Little, 2007; Morton 2011; Felius, 2014; Ugurlu & Altinkurt 2020; Zahidi, 2018; 2022; Haseeb, 2022; Oladiwura, 2022; Anderson 2024). Er is naast al deze punten relatief veel crowding voor de leeftijd (de Weger, 2019). *Crowding* is het verschijnsel waarbij een object niet herkend kan worden wanneer er andere objecten, bijvoorbeeld andere letters, omheen staan. Visusproblemen die passen bij een suboptimale cerebrale verwerking van visuele signalen, bijvoorbeeld door een aanlegstoornis van de hersenen, worden ook wel cerebrale visuele stoornis genoemd (zie richtlijn Cerebrale Visuele Inperking (CVI)). Bij kinderen met downsyndroom wordt CVI vaak beschreven (Morton 2011, Bosch, 2014; Jain, 2023).
Dit alles betekent dat de meeste kinderen met downsyndroom, ondanks optimale correctie van eventuele refractieafwijkingen, een accommodatietekort en een verminderde gezichtsscherpte en contrastzien hebben (Zahidi, 2018). Een recente studie laat zien dat een verminderde visus gerelateerd is aan minder aanpassingsvermogen in het gedrag van het kind met downsyndroom (de Weger, 2021).

Bij een verdenking op CVI is het aan te bevelen een screeningsvragenlijst af te nemen en oogheelkundig (aanvullend) onderzoek te verrichten zoals in de richtlijn CVI beschreven staat. Verwijs zo nodig naar een gespecialiseerd centrum (zie richtlijn CVI).

Overweeg een ergotherapeut met expertise op het gebied van visus of visuscentrum te betrekken wanneer er sprake is van verminderd contrastzien voor advies over eventuele aanpassingen in de woonomgeving.

Onderbouwing

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Orthopedie

Bij kinderen met downsyndroom komen veel orthopedische afwijkingen voor die zowel discomfort als bewegingsbeperkingen en ernstig functieverlies kunnen geven. Ook zonder klachten kunnen deze orthopedische afwijkingen verergeren en vaak lastig op te sporen zijn. Musculaire hypotonie en laxiteit liggen ten grondslag aan de orthopedische afwijkingen die bij downsyndroom (DS) frequent voorkomen. Niet per se in volgorde van incidentie maar meer praktisch gekozen van algemeen naar topografisch, van craniaal naar caudaal en van proximaal naar distaal gerubriceerd:

- Arthropathie
- Wervelkolom: Cervicale instabiliteit, scoliose.
- Heup: Epifysiolysis capitis femoris, heupinstabiliteit en –dysplasie.
- Knie: Patellofemorale instabiliteit, genu valgum, exotorsio tibiae.
- Voet: Pes plano valgus, metatarsus primus varus en hallux valgus.

Er bestaat onduidelijkheid over of en de wijze waarop men precies zou moeten screenen op orthopedische afwijkingen bij kinderen met DS. Wel is het duidelijk dat deze afwijkingen een grote impact kunnen hebben op de kwaliteit van leven van deze groep patiënten en vroege onderkenning van de orthopedische afwijkingen en behandeling erger kunnen voorkomen en daardoor een positief effect hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt.

Zie de module Orthopedische screening bij kinderen met downsyndroom voor een uitgebreide beschrijving.

Aanbevelingen

Orthopedische screening bij kinderen met downsyndroom:

- Wees alert op symptomen van het bewegingsapparaat en controleer dat jaarlijks.
- Roep zo nodig hulp in van deskundigen, zoals een (kinder)fysiotherapeut, een kinderorthopedisch chirurg of een kinderrevalidatiearts, bij voorkeur met expertise op het gebied van downsyndroom.
- Wees alert op symptomen van arthropathie (zwelling, pijn en vermindering van activiteit van gewrichten), met name voorkomend in de metacarpophalangeale gewrichten, in de cervicale wervelkolom, heupen, patellofemorale gewrichten en enkels.
- Wees alert op symptomen van atlantoaxiale instabiliteit en CO-C1 instabiliteit: nekpijn, gevoelsstoornissen, incontinentie voor urine, verminderde tolerantie voor activiteiten, verandering in het looppatroon of verlies van mobiliteit; en bijpassende afwijkingen bij lichamelijk onderzoek: breedbasisch lopen, afwijkende nekpositie, verminderde nekbewegingen, hyperreflexie, Babinski reflexen, clonus van de triceps surae of zwakte.
- Bij een vermoeden op scoliose bij een positieve buktest, vraag x-scoliose staand aan en verwijs laagdrempelig naar de kinderorthopedisch chirurg.

Screening van de heupen: dit onderzoek wordt belangrijk vanaf de leeftijd dat kinderen met downsyndroom gaan lopen.

- Dit is het moment van de 1e röntgenfoto van het bekken in voor-achterwaartse richting in belaste toestand om de uitgangswaarde vast te leggen.
- Maak laagdrempelig een röntgenfoto van de heupen.
- Bij enige twijfel over instabiliteit, vermindering van activiteitenniveau en in ieder geval bij afwijkende radiologische bevindingen, verwijzen naar een kinderorthopedisch chirurg met expertise op het gebied van downsyndroom.

Wees alert op epifysiolysis capitis femoris:

- Bij enig vermoeden vraag röntgenfoto’s van het bekken in voor-achterwaartse richting en de heupen in Lauenstein aan bij afwijkingen in het looppatroon en verminderd belasten.
- Bij verdenking directe consultatie van een kinderorthopedisch chirurg.
- Controleer de schildklierfunctie bij bewezen epifysiolysis capitis femoris.
- Wees alert op overbeweeglijkheid van de patellae en valgus deformiteit van de benen (X-benen).
- Wees alert op voetstandsafwijkingen, zoals de pes planovalgus, metatarsus primus varus en hallux valgus.

Aangezien er bij kinderen met downsyndroom specifieke aandoening gezien worden, de anatomische verhoudingen vaak net iets anders zijn en er vaak sprake is van meervoudige problematiek wordt geadviseerd behandeling te verrichten door professionals met expertise op het gebied van downsyndroom.

Aanbevelingen

Behandeling van orthopedische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom:

- Vraag zo nodig een (kinder)fysiotherapeut, kinderorthopedisch chirurg of een kinderrevalidatiearts met expertise op het gebied van downsyndroom in consult bij kinderen met downsyndroom en orthopedische afwijkingen.
- Vraag expertise van de kinderreumatoloog of kinderorthopedisch chirurg bij arthropathie.
- Cervicale instabiliteit: Overweeg stabilisatie bij symptomatische instabiliteit.
- Bij vermoeden op een scoliose, schakel een kinderorthopedisch chirurg in.
- Heupinstabiliteit en –dysplasie: Verwijs naar een kinderorthopedisch chirurg met expertise op het gebied van downsyndroom voor consultatie in geval van een afwijkende röntgenfoto van het bekken, instabiliteit en progressie van heupklachten bij kinderen met downsyndroom, waarbij opvolging van afwijkingen noodzakelijk is en een goede afweging gemaakt kan worden tussen conservatieve of operatieve behandeling.
- Bij vermoeden op epifysiolysis capitis femoris en/of afwijkend looppatroon vraag x-bekken in voor-achterwaartse richting en de heupen in Lauenstein aan en schakel een kinderorthopedisch chirurg in.
- Herken instabiliteit van de patella(e) en valgusdeformiteit van het been en schakel daarbij een kinderorthopedisch chirurg en (kinder)fysiotherapeut in.
- Behandel bij klachten milde pedes plani met een inlay of (semi-)orthopedisch schoeisel in combinatie met rekoefeningen voor de achillespezen. Schakel voor behandeling van matige en ernstige standsafwijkingen van de voet en enkel de kinderorthopedisch chirurg in.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Orthopedische screening bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Is screening op orthopedische afwijkingen geïndiceerd bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Wees alert op symptomen van ***het bewegingsapparaat*** en controleer dat jaarlijks.

Roep zo nodig hulp in van deskundigen, zoals een (kinder)fysiotherapeut, een kinderorthopedisch chirurg of een kinderrevalidatiearts, bij voorkeur met expertise op het gebied van downsyndroom.

Wees alert op symptomen van ***arthropathie*** (zwelling, pijn en vermindering van activiteit van gewrichten), met name voorkomend in de metacarpophalangeale gewrichten, in de cervicale wervelkolom, heupen, patellofemorale gewrichten en enkels.

Wees alert op symptomen van ***atlantoaxiale instabiliteit en CO-C1 instabiliteit*** nekpijn, gevoelsstoornissen, incontinentie voor urine, verminderde tolerantie voor activiteiten, verandering in het looppatroon of verlies van mobiliteit; en bijpassende afwijkingen bij lichamelijk onderzoek: breedbasisch lopen, afwijkende nekpositie, verminderde nekbewegingen, hyperreflexie, Babinski reflexen, clonus van de triceps surae of zwakte.

Bij een vermoeden op scoliose bij een positieve buktest, vraag x-scoliose staand aan en verwijs laagdrempelig naar de kinderorthopedisch chirurg.

Screening van *de* ***heupen***: dit onderzoek wordt belangrijk vanaf de leeftijd dat kinderen met downsyndroom gaan lopen.

- Dit is het moment van de 1e röntgenfoto van het bekken in voor-achterwaartse richting in belaste toestand om de uitgangswaarde vast te leggen.
- Maak laagdrempelig een röntgenfoto van de heupen
- Bij enige twijfel over instabiliteit, vermindering van activiteitenniveau en in ieder geval bij afwijkende radiologische bevindingen, verwijzen naar een kinderorthopedisch chirurg met expertise op het gebied van downsyndroom.

Wees alert op ***epifysiolysis capitis femoris:***

- Bij enig vermoeden vraag röntgenfoto's van het bekken in voor-achterwaartse richting en de heupen in Lauenstein aan bij afwijkingen in het looppatroon en verminderd belasten.
- Bij verdenking directe consultatie van een kinderorthopedisch chirurg
- Controleer de schildklierfunctie bij bewezen epifysiolysis capitis femoris

Wees alert op **overbeweeglijkheid van *de patellae*** en **valgus deformiteit van de benen (X-benen).**

Wees alert op voetstandsafwijkingen, zoals de ***pes planovalgus, metatarsus primus varus en hallux valgus***

Overwegingen

Aangezien er geen bewijs gevonden is kunnen er alleen aanbevelingen worden gedaan op basis van de dagelijkse praktijk.

Musculaire hypotonie, afwijkende aanspanningspatronen van deze spieren en laxiteit van gewrichtskapsel en bandapparaat liggen ten grondslag aan de orthopedische afwijkingen die bij DS frequent voorkomen. Kinderen met DS gaan bijvoorbeeld gemiddeld een jaar later lopen dan kinderen zonder DS (Winders, 2019; Lauteslager, 2020).

Deze orthopedische afwijkingen kunnen discomfort, bewegingsbeperkingen en functieverlies geven. Ook zonder klachten kunnen ze verergeren en zijn aanwijzingen hiervoor vaak lastig op basis van de (hetero)anamnese op te sporen. Het blijft onduidelijk of en hoe men precies zou moeten screenen op orthopedische afwijkingen bij kinderen met DS. Wel is het duidelijk dat deze afwijkingen een grote impact kunnen hebben op de kwaliteit van leven van deze groep patiënten, dat vroege onderkenning van de orthopedische afwijkingen en tijdige behandeling erger kunnen voorkomen en dat daardoor de kwaliteit van leven van de patiënt kan verbeteren.

Niet voor al de orthopedische afwijkingen die bij DS voorkomen, zijn in de literatuur specifieke kenmerken gevonden die bij DS passen. In principe gelden dan dezelfde principes als bij kinderen zonder DS. Laagdrempelige beoordeling door de kinderorthopedisch chirurg is daarom van belang.

Arthropathie
Arthropathie is een inflammatoire gewrichtsaandoening en treedt op bij 1,2% tot 8,7% van de kinderen met DS. De patiënt kan zich presenteren met het beeld van een RF negatieve artritis en soms als gewrichts-subluxatie. De afwijkingen zijn progressief van aard., Aangedane gewrichten zijn met name de metacarpophalangeale gewrichten, de gewrichten van de cervicale wervelkolom, de heupen, de patellofemorale gewrichten en de enkels. Het stellen van de diagnose is lastig en kent vertraging mede omdat de symptomen van pijn en vermindering van activiteit vaak verward worden met gedragsproblemen (Olson, 1990; Ju, 2009; Foley, 2018; Jones, 2019). Een hoog percentage heeft al erosieve veranderingen en irreversibele gewrichtsschade bij het vaststellen van de aandoening (Foley, 2019).

Cervicale instabiliteit
Atlantoaxiale instabiliteit (C1-C2) komt voor bij 10 tot 30% van de patiënten met DS (Ferguson, 1997; Pueschel, 1990; Taggard, 2000; Brockmeyer, 1999; Pizzutillo, 2005; Doyle, 1996; Scollan, 2018; Foley, 2018). Algemeen wordt gesproken van atlantoaxiale instabiliteit als de afstand tussen dens en atlas minstens 4 tot 5 mm bedraagt. Flexie-extensie cervicale MR imaging onder supervisie kan de potentiële myelumcompressie direct afbeelden (Ferguson, 1997; Taggard, 2000; Brockmeyer, 1999; Doyle, 1996; Weng, 1996). Symptomatische instabiliteit komt naar schatting voor in 1 tot 2 %. De eerste symptomen treden vaak op tussen de leeftijden van 5 en 15 jaar: nekpijn, gevoelsstoornissen, incontinentie voor urine, maar ook subtielere symptomen zoals verminderde tolerantie voor activiteiten, verandering in het looppatroon of

verlies aan mobiliteit. Fysisch diagnostische kenmerken kunnen zijn: breedbasisch lopen, afwijkende nekpositie, verminderde nekbewegingen, hyperreflexie, Babinski reflexen, clonus van de triceps surae of zwakte (Caird, 2006; Foley, 2018). Kinderen met DS hebben vaker ossale anomalieën van de hogere cervicale niveaus. Bij instabiliteit worden ook vaker deze anomalieën gevonden dan wanneer er geen instabiliteit is (Pueschel, 1990).

De incidentie van ***C0-C1 instabiliteit*** is niet goed bekend. In een studie van Matsuda (1995) werd radiologisch meer dan 1 mm translatie gevonden bij 79% van de patiënten met DS ten opzichte van 21% in de controlegroep. Van de 38 patiënten met deze translatie waren er 37 asymptomatisch (Matsuda, 1995). C0-C1 en C1-C2 instabiliteit kan ook gezamenlijk voorkomen.

Er is geen consensus over het ***radiologisch screenen*** voor cervicale instabiliteit. Geen enkele screeningsmethode kan het risico op afwijkingen voorspellen (Foley, 2018). In 1995 heeft het Committee on Sports Medicine and Fitness of the American Academy of Pediatricians besloten dat radiografische screening voor cervicale instabiliteit niet voldoet aan de criteria voor effectieve screening en derhalve niet geadviseerd wordt bij asymptomatische kinderen (Caird, 2006, Foley, 2018). Bij **preoperatief anesthesiologisch onderzoek** moet gevraagd worden naar neurologische symptomen die kunnen wijzen op cervicale instabiliteit. Als dat het geval is of als eerdere röntgenfoto's instabiliteit hebben aangetoond, dan dient een ***neurologische evaluatie*** plaats te vinden (zie p. 128) alvorens algehele anesthesie gegeven kan worden (Caird, 2006). Het is altijd raadzaam om bij de positionering voor intubatie en operatie abnormale flexie-extensie- en rotatiebewegingen in de nek te vermijden. Asymptomatische kinderen met DS kunnen onder deskundige begeleiding normale sporten beoefenen zoals schoolgymnastiek, inclusief de koprol (Foley, 2018).

Scoliose

De incidentie van ***scoliose*** bij DS ontdekt door lichamelijk onderzoek bedraagt 4,8 tot 7% (Merrick, 2000; Foley, 2018). De buktest volgens Adams is een goede methode om klinisch een scoliose op te sporen.

Heupinstabiliteit en -dysplasie

Heupinstabiliteit komt voor bij 1.3 tot 7% van de kinderen met DS vanaf de leeftijd dat ze gaan lopen tot aan de adolescentie. Men moet hierbij in gedachten houden dat kinderen met DS gemiddeld een jaar later gaan lopen dan kinderen zonder DS (Winders, 2019; Lauteslager, 2020). Een instabiele heup leidt zonder orthopedische interventies eerst tot een subluxatie en daarna tot een gefixeerde luxatie (Abousamra, 2016; Foley, 2018) met duidelijke gevolgen voor de mobiliteit van de patiënt. Belangrijke anamnestische kenmerken voor instabiliteit van het heupgewricht in de eerste fase zijn de habituele (sub)luxaties met "knoepen" of "knakken" van de heup, het plotseling stoppen met bewegen van het aangedane been totdat de (sub)luxatie spontaan weer opgeheven wordt en het kind weer doorgaat met zijn activiteiten. Pijn is meestal niet aanwezig (Gijzen, 2019; Valkenburg, 2012). Als een instabiele heup persisteert heeft dit ook invloed op de ontwikkeling van het heupgewricht tijdens de groei. Er ontwikkelt zich dan meestal een afwijkend looppatroon. Het kan gaan om een circumductiegang, exorotatiestand van één been of een ongelijke paslengte. Hyperlaxiteit en een positief teken van Galeazzi komen bij respectievelijke 21 en 27% voor. De

hyperlaxiteit op zichzelf is niet geassocieerd met een heupdysplasie (Gijzen, 2019). Bekend is dat een niet goed gecentreerd heupgewricht wel leidt tot een dysplastische ontwikkeling. Anamnese en lichamelijk onderzoek alleen zijn niet voldoende om tijdig een ontwikkelingsdysplasie te ontdekken.

Screening van de heupen wordt belangrijk vanaf de leeftijd dat ze gaan lopen. Dat is ook het moment voor de 1e röntgenfoto van het bekken in voor-achterwaartse richting in belaste toestand (Gijzen, 2019). Het is niet bekend hoe vaak de röntgenfoto herhaald moet worden en in welke frequentie. Laagdrempelige consultatie van de kinderorthopedisch chirurg wordt aanbevolen bij enige twijfel over instabiliteit, vermindering van activiteitenniveau en in ieder geval bij afwijkende radiologische bevindingen.

Epifysiolysis capitis femoris
De incidentie van epifysiolysis capitis femoris bij DS wordt geschat op 1.3% (Shaw, 1992). Pijn wordt niet altijd goed aangegeven. Wel kan een afwijkend looppatroon met het niet kunnen belasten van het betreffende been een symptoom zijn van een epifysiolyse. Controle van de schildklierfuncties moet dan plaatsvinden. In de studie van Bosch hadden namelijk 6 van de 8 patiënten ***hypothyreoïdie*** (Bosch, 2004). Daarnaast zal de epifysiolysis capitis femoris op eenzelfde wijze behandeld moeten worden als bij patiënten zonder DS.

Patellofemorale instabiliteit
De incidentie van patellofemorale instabiliteit (PFI) was 5% in een studie van Duque Orozco (2018) met in totaal 581 patiënten met DS. 22 patiënten van deze groep van 31 patiënten waren vrouw, 25 patiënten hadden bilaterale PFI. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de diagnose PFI was 11.5 ± 3.5 jaar. Frequent vallen, pijn en manken kunnen symptomen zijn van PFI. Vaak zijn de kinderen echter zonder symptomen. Klinische kenmerken waar op gelet kan of moet worden zijn: genua valga (x-benen), habituele of onvrijwillige patella-dislocatie (meestal naar lateraal), hoogstand patella, niet volledig kunnen strekken van de knie, gelateriseerde patella, J-sign (abrupte verplaatsing naar mediaal van de patella bij plusminus 20 tot 30 graden flexie, als de knie van extensie naar flexie beweegt), pijn, crepitaties, toegenomen exotorsio tibiae, musculaire hypotonie en gewrichtslaxiteit. Bij PFI is doorverwijzing naar een kinderorthopedisch chirurg geïndiceerd.

Indien er sprake is van een duidelijke valgus-deformiteit van het been, dan kan dit ook tot een patellofemorale instabiliteit leiden. Het is zinvol om in een zo vroeg mogelijk stadium ook hiervoor door te verwijzen naar de kinderorthopedisch chirurg.
Voetafwijkingen
Tot 91 % van de kinderen met DS heeft een pes planovalgus.

Dit draagt bij tot een instabiele basishouding vanuit de voeten met de daarbij komende onmogelijkheid om de voet goed af te wikkelen hetgeen leidt tot een suboptimaal looppatroon.

Een ***metatarsus primus varus*** en/of een ***hallux valgus*** komen vaker voor bij DS en kunnen klachten geven bij het lopen (Caird, 2006).

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)</u>

Voor patiënten is het heel relevant om aan de afwijkingen aan bewegingsapparaat de juiste aandacht te besteden.

Mobiliteit is erg belangrijk voor de vitaliteit, het voorkomen van invaliditeit, maar ook het voorkomen van overgewicht en zich kunnen bewegen in de maatschappij, bijvoorbeeld sport. En dus bepalend zijn voor de kwaliteit van leven.

Kosten (middelenbeslag)
Invaliditeit zal mogelijk tot meer kosten leiden dan het voorkomen hiervan.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
Het zorgen voor vitaliteit van patiënten met DS wordt breed gedragen in de zorg en maatschappij.

Haalbaarheid en implementatie
Het huidige zorgaanbod kan voorzien in de bestaande behoeftes

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie (per aanbeveling)
De meeste interventies betreffen vooral het aanpakken van beperkingen en zijn gericht op noodzakelijke zorg. Omdat de afwijkingen in een hoger percentage bij DS ten opzichte van de mensen zonder DS voorkomen heeft de vroege opsporing zin, met name omdat in een vroeg stadium de oplossingen vaak eenvoudiger zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Musculaire hypotonie en laxiteit liggen ten grondslag aan de orthopedische afwijkingen die bij downsyndroom (DS) frequent voorkomen. Niet per se in volgorde van incidentie maar meer praktisch gekozen van algemeen naar topografisch, van craniaal naar caudaal en van proximaal naar distaal gerubriceerd:
Arthropathie
Wervelkolom: Cervicale instabiliteit, scoliose.
Heup: Epifysiolysis capitis femoris, heupinstabiliteit en –dysplasie.
Knie: Patellofemorale instabiliteit, genu valgum, exotorsio tibiae.
Voet: Pes plano valgus, metatarsus primus varus en hallux valgus.

Deze orthopedische afwijkingen kunnen zowel discomfort als bewegingsbeperkingen en ernstig functieverlies geven. Ook zonder klachten kunnen deze orthopedische afwijkingen verergeren en zijn aanwijzingen hiervoor vaak lastig, op basis van de (hetero)anamnese op te sporen. Er bestaat onduidelijkheid over of en de wijze waarop men precies zou moeten screenen op orthopedische afwijkingen bij kinderen met DS. Wel is het duidelijk dat deze afwijkingen een grote impact kunnen hebben op de kwaliteit van leven van deze groep patiënten en vroege onderkenning van de orthopedische afwijkingen en behandeling erger kunnen voorkomen en daardoor een positief effect hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt.

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	No studies were found that provided evidence for the effectiveness of orthopedic screening compared with no screening on the outcomes loss of mobility and loss of function in children with Down syndrome.

- GRADE	No studies were found that provided evidence for the effectiveness of orthopedic screening compared with no screening for defining indication for orthopedic surgery.

Samenvatting literatuur

No studies were found that compared orthopedic screening to no screening on the outcomes loss of mobility, loss of function, or orthopedic surgery.

Level of evidence of the literature
Due to lack of evidence, the comparison of orthopedic screening versus no screening in children with DS on the outcomes loss of mobility, loss of function, and orthopedic surgery, the evidence could not be graded.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effect of screening for orthopedic disorders in children with down syndrome (DS).

P: children with DS;
I: screening for orthopedic disorders (various methods);
C: no screening for orthopedic disorders;
O: decrease in or loss of function or mobility, orthopedic surgery.

Relevant outcome measures
The guideline development group considered loss of mobility and loss of function as critical outcome measures for decision making; and diagnostic accuracy of screening methods for the detection of orthopedic disorders, and orthopedic surgery as important outcome measures for decision making.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until November 22nd 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 374 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCTs, case control studies, and cohort studies comparing the outcome in children (< 18 years of age) with DS who were screened for orthopedic disorders, and those who were not screened. After title and abstract screening, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results
No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Abousamra, O., Bayhan, I.A., Rogers, K.J., Miller, F. (2016).Hip Instability in Down Syndrome: A Focus on Acetabular Retroversion. J Pediatr Orthop 36:499–504
Aly AS., Al-kersh MA. Femoral and Dega osteotomies in the treatment of habitual hip disloca¬tion in Down syndrome patients - is it efficient or not? J Child Orthop 2018;12:227-231.
Bennet, G. C., Rang, M., Roye, D. P., & Aprin, H. (1982). Dislocation of the hip in trisomy 21. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 64(3), 289–294. https://doi.org/10.1302/0301-620X.64B3.6212586
Bettuzzi, C., Lampasi, M., Magnani, M., & Donzelli, O. (2009). Surgical treatment of patellar dislocation in children with Down syndrome: a 3- to 11-year follow-up study. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA, 17(4), 334–340. https://doi.org/10.1007/s00167-008-0652-5
Bosch, P., Johnston, C. E., & Karol, L. (2004). Slipped capital femoral epiphysis in patients with Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 24(3), 271–277. https://doi.org/10.1097/00004694-200405000-00007
Boylan, M. R., Kapadia, B. H., Issa, K., Perfetti, D. C., Maheshwari, A. V., & Mont, M. A. (2016). Down Syndrome Increases the Risk of Short-Term Complications After Total Hip Arthroplasty. The Journal of arthroplasty, 31(2), 368–372. https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.09.031
Brockmeyer D. (1999). Down syndrome and craniovertebral instability. Topic review and treatment recommendations. Pediatric neurosurgery, 31(2), 71–77. https://doi.org/10.1159/000028837.
Caird, M. S., Wills, B. P., & Dormans, J. P. (2006). Down syndrome in children: the role of the orthopaedic surgeon. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 14(11), 610–619. https://doi.org/10.5435/00124635-200610000-00003.
Dugdale, T. W., & Renshaw, T. S. (1986). Instability of the patellofemoral joint in Down syndrome. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 68(3), 405–413.
Duque Orozco, M., Abousamra, O., Chen, B. P., Rogers, K. J., Sees, J. P., & Miller, F. (2018). Knee Deformities in Children With Down Syndrome: A Focus on Knee Malalignment. Journal of pediatric orthopedics, 38(5), 266–273. https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000814.
Doyle, J. S., Lauerman, W. C., Wood, K. B., & Krause, D. R. (1996). Complications and long-term outcome of upper cervical spine arthrodesis in patients with Down syndrome. Spine, 21(10), 1223–1231. https://doi.org/10.1097/00007632-199605150-00016
Ferguson, R. L., Putney, M. E., & Allen, B. L., Jr (1997). Comparison of neurologic deficits with atlanto-dens intervals in patients with Down syndrome. Journal of spinal disorders, 10(3), 246–252.
Foley, C., & Killeen, O. G. (2019). Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. Archives of disease in childhood, 104(5), 482–487. https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315751
Foley, C. M., Deely, D. A., MacDermott, E. J., & Killeen, O. G. (2019). Arthropathy of Down syndrome: an under-diagnosed inflammatory joint disease that warrants a name change. RMD open, 5(1), e000890. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000890
van Gijzen, A., Rouers, E., van Douveren, F., Dieleman, J., Hendriks, J., Halbertsma, F., & Bok, L. A. (2019). Developmental dysplasia of the hip in children with Down syndrome: comparison of clinical and radiological examinations in a local cohort. European journal of pediatrics, 178(4), 559–564. https://doi.org/10.1007/s00431-019-03322-x
Gross, A. E., Callaghan, J. J., Zywiel, M. G., Greiner, J. J., Kosashvili, Y., Johnson, A. J., Clohisy, J. C., Backstein, D., & Mont, M. A. (2013). Total hip arthroplasty in Down syndrome patients: an improvement in quality of life: replacement arthroplasty in

Down syndrome (RADS) study group. The Journal of arthroplasty, 28(4), 701–706. https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.08.022
Hresko, M. T., McCarthy, J. C., & Goldberg, M. J. (1993). Hip disease in adults with Down syndrome. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 75(4), 604–607. https://doi.org/10.1302/0301-620X.75B4.8331117
Jones, J. T., Talib, N., Lovell, D., & Becker, M. L. (2019). Clinical Features and Treatment of Down Syndrome Arthropathy: Experience from Two US Tertiary Hospitals. Paediatric drugs, 21(1), 33–39. https://doi.org/10.1007/s40272-018-0322-0
Juj, H., & Emery, H. (2009). The arthropathy of Down syndrome: an underdiagnosed and under-recognized condition. The Journal of pediatrics, 154(2), 234–238. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.056
Kelley, S. P., & Wedge, J. H. (2013). Management of hip instability in trisomy 21. Journal of pediatric orthopedics, 33 Suppl 1, S33–S38. https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318281968e
Lauteslager, P. E., Volman, M. C., Lauteslager, T., Van den Heuvel, M. E., Jongerling, J., & Klugkist, I. G. (2020). Basic Motor Skills of Children With Down Syndrome: Creating a Motor Growth Curve. Pediatric Physical Therapy, 32(4), 375-380.
Maranho, D. A., Fuchs, K., Kim, Y. J., & Novais, E. N. (2018). Hip Instability in Patients With Down Syndrome. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 26(13), 455–462. https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00179
Matsuda, Y., Sano, N., Watanabe, S., Oki, S., & Shibata, T. (1995). Atlanto-occipital hypermobility in subjects with Down's syndrome. Spine, 20(21), 2283–2286. https://doi.org/10.1097/00007632-199511000-00004.
Mendez, A. A., Keret, D., & MacEwen, G. D. (1988). Treatment of patellofemoral instability in Down's syndrome. Clinical orthopaedics and related research, (234), 148–158.
Merrick, J., Ezra, E., Josef, B., Hendel, D., Steinberg, D. M., & Wientroub, S. (2000). Musculoskeletal problems in Down Syndrome European Paediatric Orthopaedic Society Survey: the Israeli sample. Journal of pediatric orthopedics. Part B, 9(3), 185–192. https://doi.org/10.1097/01202412-200006000-00008.
Olson, J. C., Bender, J. C., Levinson, J. E., Oestreich, A., & Lovell, D. J. (1990). Arthropathy of Down syndrome. Pediatrics, 86(6), 931–936.
Pizzutillo, P. D., & Herman, M. J. (2005). Cervical spine issues in Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 25(2), 253–259. https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000154227.77609.90.
Pueschel, S. M., Scola, F. H., Tupper, T. B., & Pezzullo, J. C. (1990). Skeletal anomalies of the upper cervical spine in children with Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 10(5), 607–611. https://doi.org/10.1097/01241398-199009000-00007.
Roberts, G. M., Starey, N., Harper, P., & Nuki, G. (1980). Radiology of the pelvis and hips in adults with Down's syndrome. Clinical radiology, 31(4), 475–478. https://doi.org/10.1016/s0009-9260(80)80199-1.
Sankar, W. N., Schoenecker, J. G., Mayfield, M. E., Kim, Y. J., & Millis, M. B. (2012). Acetabular retroversion in Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 32(3), 277–281. https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e31824b27fc.
Scollan, J. P., Alhammoud, A., Tretiakov, M., Hollern, D. A., Bloom, L. R., Shah, N. V., Naziri, Q., Diebo, B. G., Yoshihara, H., Scott, C. B., Hesham, K., & Paulino, C. B. (2018). The Outcomes of Posterior Arthrodesis for Atlantoaxial Subluxation in Down Syndrome Patients: A Meta-Analysis. Clinical spine surgery, 31(7), 300–305. https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000658
Shaw, E. D., & Beals, R. K. (1992). The hip joint in Down's syndrome. A study of its structure and associated disease. Clinical orthopaedics and related research, (278), 101–107.
Taggard, D. A., Menezes, A. H., & Ryken, T. C. (2000). Treatment of Down syndrome-associated craniovertebral junction abnormalities. Journal of neurosurgery, 93(2 Suppl), 205–213. https://doi.org/10.3171/spi.2000.93.2.0205.
Tönnis, D., & Heinecke, A. (1999). Acetabular and femoral anteversion: relationship with osteoarthritis of the hip. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 81(12), 1747–1770..
Valkenburg, A.J. (2012). Without Uttering a Word: Pain assessment and management in intellectually disabled children. Erasmus University Rotterdam. Retrieved from http://hdl.handle.net/1765/37994
Visser, J. D., & Jonkers, A. (1980). A method for calculating acetabular anteversion, femur anteversion and the instability index of the hip joint. The Netherlands journal of surgery, 32(4), 146–149.
Weng, M. S., & Haynes, R. J. (1996). Flexion and extension cervical MRI in a pediatric population. Journal of pediatric orthopedics, 16(3), 359–363. https://doi.org/10.1097/00004694-199605000-00013.
Winders, P., Wolter-Warmerdam, K., & Hickey, F. (2019). A schedule of gross motor development for children with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 63(4), 346-356.
Woolf, S. K., & Gross, R. H. (2003). Posterior acetabular wall deficiency in Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 23(6), 708–713. https://doi.org/10.1097/00004694-200311000-00005

Behandeling van orthopedische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Welke behandeling is effectief bij orthopedische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom (DS)?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke behandeling is effectief bij (instabiliteit) cervicale wervelkolom?
- Welke behandeling is effectief bij heupinstabiliteit, -dysplasie?

Verder worden de volgende afwijkingen besproken

- Welke behandeling is effectief bij patella luxatie?
- Welke behandeling is effectief bij platvoeten?

Aanbeveling

Vraag zo nodig een (kinder)fysiotherapeut, kinderorthopedisch chirurg of een kinderrevalidatiearts met expertise op het gebied van downsyndroom in consult bij kinderen met downsyndroom en orthopedische afwijkingen.

Vraag expertise van de kinderreumatoloog of kinderorthopedisch chirurg bij ***arthropathie.***

Cervicale instabiliteit
Overweeg stabilisatie bij symptomatische instabiliteit.

Bij vermoeden op een **scoliose,** schakel een kinderorthopedisch chirurg in.

Heupinstabiliteit en -dysplasie
Verwijs naar een kinderorthopedisch chirurg met expertise op het gebied van downsyndroom voor consultatie in geval van een afwijkende röntgenfoto van het bekken, instabiliteit en progressie van heupklachten bij kinderen met downsyndroom, waarbij opvolging van afwijkingen noodzakelijk is en een goede afweging gemaakt kan worden tussen conservatieve of operatieve behandeling.

Bij vermoeden op ***epifysiolysis capitis femoris*** **en/of afwijkend looppatroon vraag x-bekken in voor-achterwaartse richting en de heupen in Lauenstein aan en** schakel een kinderorthopedisch chirurg in.

Herken instabiliteit van de **patella(e)** en **valgusdeformiteit van het been** en schakel daarbij een kinderorthopedisch chirurg en (kinder)fysiotherapeut in.

Behandel bij klachten milde ***pedes plani*** met een inlay of (semi-)orthopedisch schoeisel in combinatie met rekoefeningen voor de achillespezen**.** Schakel voor behandeling van matige en ernstige standsafwijkingen van de voet en enkel de kinderorthopedisch chirurg in.

Overwegingen

Er zijn geen vergelijkende studies met betrekking tot de behandeling van de meest voorkomende afwijkingen. Bij behandeling van orthopedische problematiek bij kinderen met DS is ervaring op dit gebied wenselijk.

Arthropathie bij downsyndroom
Specialistische behandeling is conform de laatste kinderreumatologische protocollen bij de kinderreumatoloog (https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/werkboeken).

Cervicale instabiliteit
Atlantoaxiale instabiliteit (C1-C2)
Bij symptomatische instabiliteit moet serieus een stabilisatie overwogen worden. Ferguson (1997) adviseert een fusie bij progressieve of acuut ontstane neurologische symptomen, indien het spinale kanaal op een conventionele laterale röntgenfoto van de cervicale wervelkolom ≤ 14 mm meet en door middel van CT of MRI bewezen myelumcompressie (Ferguson, 1997). De operaties hebben over het algemeen nogal eens complicaties met name bot gerelateerd (Scollan, 2018).

Scoliose
Vanwege gebrek aan goede klinische studies over bracing adviseert Caird (2006) om de patiënt met de scoliose op dezelfde manier te behandelen als de patiënt met een idiopatische scoliose. Bij een Cobb hoek van 25 tot 35 graden is bracing de aangewezen behandeling en bij een Cobb hoek > 50 graden is er een indicatie om met patiënt en ouders een operatie te bespreken. Het complicatierisico na operatieve behandeling ligt ook hier hoger dan bij de idiopatische scoliose. Pseudartrose, falen instrumentarium, wondinfectie en vertraagde wondgenezing spelen daarbij een rol (Caird, 2006; Foley, 2018)

Heupinstabiliteit en -dysplasie
Bij patiënten met DS is er vaak een veranderde anatomie van het proximale femur en het acetabulum; de collum-caput-diafyse hoek (CCD) is vaak toegenomen (coxa valga), de anteversie van het collumfemoris is vaak groter (coxa anteverta), de anteversie van het acetabulum is vaak kleiner met soms zelfs absolute retroversie en de voor- en achterwand van het acetabulum kunnen minder goed ontwikkeld zijn dan bij gezonde leeftijdsgenoten. Bij progressie van de heupafwijkingen is medebehandeling van een kinderorthopedisch chirurg met expertise in DS raadzaam. De behandeling door de kinderorthopedisch chirurg is gericht op stabilisatie en centrering van de heup om de ontwikkeling van acetabulaire dysplasie te voorkomen (Knight, 2011, Kelly, 2013; Gijzen, 2019).

Er is ook een subgroup van patiënten met DS die een ***acute dislocatie*** hebben. Deze kinderen presenteren zich vaak pas op de leeftijd van zeven à acht jaar oud. Een röntgenfoto toont dan vaak nog geen tekenen van acetabulaire dysplasie. De dislocatie kan dan onder algeheel anesthesie of sedatie opgeheven worden door de kinderorthopedisch chirurg

Onbehandeld kan **instabiliteit, subluxatie of een gefixeerde luxatie** leiden tot verminderde mobiliteit en **artrose**, zeker gezien de huidige levensverwachting van deze patiënten. Als de instabiliteit niet opgeheven

wordt, dan migreert het caput femoris vaak naar posterieur of posterocraniaal (Sankar, 2012; Woolf, 2003; Aly, 2018). Oorzaken zijn de capsulaire insufficiëntie, ligamentaire laxiteit, verminderde spiertonus, afwijkende aanspanningspatronen, ontwikkelde dysplasie van het acetabulum, de relatieve retroversie van het acetabulum en de coxa valga. Ook op volwassen leeftijd kan instabiliteit nog leiden tot heupafwijkingen (Hresko 1993). 12 tot 28% van de volwassen patiënten met DS heeft radiologische heupafwijkingen (Roberts, 1980; Hresko, 1993). Als er eenmaal sprake is van artrose van de gemigreerde heup dan zal de orthopedisch chirurg met aandachtsgebied heupprothesiologie geconsulteerd worden. De eventuele keuze voor het plaatsen van een totale heupprothese (THP) wordt dan door de orthopedisch chirurg samen met de patiënt en zijn ouders of verzorgers gemaakt.

Epifysiolysis capitis femoris
Bij een klinisch vermoeden op een epifysiolysis capitis femoris zal er meteen een **x-bekken in voor-achterwaartse richting en een x-heupen in Lauenstein** aangevraagd worden. Het is wenselijk dat het resultaat van dit onderzoek meteen teruggekoppeld wordt omdat delay in het stellen van de diagnose kan leiden tot progressie van de epifysiolysis met dientengevolge vaker een slechtere prognose. Zeker bij een radiologisch aangetoonde epifysiolysis capitis femoris moet patiënt direct verwezen worden naar de kinderorthopedisch chirurg en het advies krijgen om het been niet meer te belasten. De behandeling is altijd operatief.

Het complicatierisico is hoger; vaker een instabiele en ernstigere graad van epifysiolysis, een hogere kans op verder afglijden als deze geen behandeling krijgt en op ***osteonecrose*** en een langere periode voordat de fyse sluit (Bosch, 2004).

Patellofemorale instabiliteit
Verschillende behandeltechnieken zijn beschreven met wisselende uitkomsten. Dit geeft weer dat er nog geen gouden standaard is. Vanwege de toegenomen levensverwachting en participatie in werk en sport is er een tendens om ook de PFI vroegtijdig op te sporen en te behandelen. Bij de behandeling van de PFI door de kinderorthopedisch chirurg zal gekeken worden naar alle onderliggende deformiteiten zoals bijvoorbeeld **genua valga**.

Voetafwijkingen
Milde of matige **pedes plani** kunnen vaak met een inlay, semi- of orthopedisch schoeisel behandeld worden in combinatie met rekoefeningen voor de achillespezen. Bij ernstige platvoeten met klachten kan een platvoetcorrectie nodig zijn (Caird, 2006). Verder kan bij een ernstige valgusdeformiteit van de distale tibia een mogelijkheid bestaan, dit met gestuurde groei op te heffen. Belangrijk is dat bij klachten, in eerste instantie een behandeling met aangepast niet al te zwaar schoeisel, behandeld kan worden. Omdat ook hier centrering van zorg van meerwaarde kan zijn wordt geadviseerd om de patiënt en ouders hiervoor te verwijzen naar een orthopedisch schoentechnieker voor kinderen verbonden aan een centrum voor kinderrevalidatie en kinderorthopedie. Op deze manier blijven er lijnen tussen kinderarts, kinderrevalidatiearts en kinderorthopedisch chirurg. Op volwassen leeftijd zal de voetafwijking minder aan verandering onderhevig zijn en kan iedere orthopedische schoentechnieker benaderd worden.

Een ***hallux valgus*** kan bij invaliderende klachten eventueel chirurgisch behandeld worden door middel van een alignerende metatarsale I osteotomie (Caird, 2006).

Een **metatarsus primus varus** kan bij invaliderende klachten eventueel chirurgisch behandeld worden door middel van een alignerende metatarsale I osteotomie (Caird, 2006).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Voor patiënten is het heel relevant om aan de afwijkingen aan bewegingsapparaat de juiste aandacht te besteden. Mobiliteit is erg belangrijk voor de vitaliteit, voorkomen van invaliditeit. Maar ook voorkomen van overgewicht en zich kunnen bewegen in de maatschappij, bijvoorbeeld sport. En dus van wezenlijk belang voor de kwaliteit van leven

Kosten (middelenbeslag)
Invaliditeit zal mogelijk tot meer kosten leiden dan het voorkomen hiervan.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
Het zorgen voor vitaliteit voor mensen met DS wordt breed gedragen in de zorg en maatschappij.

Haalbaarheid en implementatie
Het huidige zorgaanbod kan voorzien in de bestaande behoeftes

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie (per aanbeveling)
De meeste interventies betreffen vooral het aanpakken van beperkingen en zijn niet gericht op niet noodzakelijke zorg. Omdat de afwijkingen in een hoog percentage bij DS ten opzichte van de mensen zonder DS voorkomen heeft de vroege opsporing zin, met name omdat in een vroeg stadium de oplossingen vaak eenvoudiger zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij DS komen veel orthopedische afwijkingen voor die zowel discomfort als bewegingsbeperkingen en ernstig functieverlies kunnen geven. Ook zonder klachten kunnen deze orthopedische afwijkingen verergeren en vaak lastig op te sporen zijn. Daarnaast zijn bij DS de anatomische verhoudingen vaak net iets anders en is er sprake van meervoudige problematiek zodat behandeling vaak heel specifiek op ook de afwijkingen gerelateerd aan het DS gericht moet zijn.

Conclusies / Summary of Findings

Conclusions regarding results of surgical treatment of atlantoaxial instability in children with Down syndrome

Very low GRADE	Treatment outcome (bony union) It is unclear if there is a difference in outcome between the treatments. *Sources: (Hofler, 2019)*

Very low GRADE	Mortality It is unclear if there is a significant difference in mortality rate between the treatments. *Sources: (Hofler, 2019)*

Very low GRADE	Complications It is unclear if there is a difference in frequency of complications between the treatments. *Sources: (Hofler, 2019)*

Very low GRADE	Revision surgery It is unclear if there is a difference in frequency of revision surgery between the treatments. *Sources: (Hofler, 2019)*

Conclusions regarding results surgical treatment of gross hip instability or symptomatic acetabular dysplasia with or without subluxation in children with Down syndrome

Very low GRADE	Treatment outcome (status of the Shenton line, dislocated hip, subluxated hip, extrusion index, lateral center-edge angle, Tönnis angle) It is unclear if there is a difference in outcome between the treatments. *Sources: (Sankar, 2011)*

Very low GRADE	Complications (dislocated hip, subluxated hip) It is unclear if there is a difference in frequency of complications between the treatments. *Sources: (Sankar, 2011)*

- GRADE	Revision surgery No studies were found that reported on the frequency of revision surgery in surgical treatment of gross hip instability.

Treatments for patellar luxation or flat feet in children with Down syndrome

- GRADE	No studies were included that reported on the efficacy or the risk of complications of treatments for patellar luxation or flat feet.

Samenvatting literatuur

Description of studies

Hofler (2019) performed a meta-analysis of outcomes in patients with DS and atlantoaxial instability who received surgical treatment. They pooled data from 51 uncontrolled case series published between 1966 and

2017. A total of 137 patients with a mean age of 13 years underwent various surgical fixation treatments (wire fixation (n=77), wire-and-rod fixation (n=14), and screw fixation (n=33), non-instrumented (n=6), hook-and-rod fixation (n=2), screw-and-wire fixation (n=5)). Frequency of the outcome revision surgery, bony union, mortality, and complications of the treatments were statistically compared between the treatments wire fixation, wire-and-rod fixation, and screw fixation.

Sankar (2011) performed a retrospective study of medical records at the Children's Hospital Boston, in Boston, Massachusetts, USA. They included children with DS and gross hip instability or symptomatic acetabular dysplasia with or without subluxation, who were treated with either periacetabular or triple osteotomy (treatment A, n=25 hips); or varus femoral osteotomy with or without incomplete acetabuloplasty (treatment B, n=10 hips). To assess treatment success they compared, using a post treatment radiograph, status of the Shenton line, presence of dislocated hips and subluxated hips, the extrusion index, the lateral center-edge angle, and the Tönnis angle between the treatment groups.

Results

Surgical treatment of atlantoaxial instability

Hofler (2019) reported that screw fixation was followed by fewer revision surgeries than wire fixation, that there was more frequent bony union after screw and wire-and-rod fixation than wire fixation, that screw fixation was less likely to result in loss of reduction or pseudoarthrosis than wire fixation, that early neurologic deterioration was less frequent after screw fixation surgery than wire fixation surgery (table 1). There were no other significant differences.

Table 1 Results neck surgery

	Fixation type		
	Wire (n=77)	Wire-and-rod (n=14)	Screw (n=33)
Treatment outcome			
Any revision surgery	38 %	21 %	21 %*
Bony union	80 %	100 %*	100 %*
Complications			
Loss of reduction, pseudoarthrosis	42 %	50 %	18 %*
Early neurologic deterioration	25 %	7 %	3 %*
Mortality	9 %	0 %	3 %
*** significantly different from wire fixation**			

Surgical treatment of gross hip instability or symptomatic acetabular dysplasia with or without subluxation

Sankar (2011) reported that overall Bernese periacetabular osteotomy or triple osteotomy had better outcomes than varus femoral osteotomy with or without an incomplete acetabuloplasty/Dega osteotomy/shelf acetabuloplasty. The extrusion index was more often in the normal range, i.e. < 20% (treatment A: 10 % ± 11 %, treatment B: 29 % ± 16 %, p <.001), the lateral center-edge angle was more often in the normal range, i.e. 25° to 40° (treatment A: 33° ± 11°, treatment B: 14° ± 10°, p <.001). There was also a significant difference in post treatment Tönnis angle (normal range 0° to 10°, treatment A: -1° ± 8°, treatment

B: 10° ± 6°, p <.001). There were no significant differences in the number of dislocated hips, subluxated hips, or hips with an intact Shenton line.

Level of evidence of the literature

Surgical treatment of atlantoaxial instability

The level of evidence regarding the outcome measures treatment outcome, mortality, complications, and revision surgery started at moderate (non-randomized intervention) and was downgraded by two levels because of imprecision (one study, few included patients).

Surgical treatment of gross hip instability or symptomatic acetabular dysplasia with or without subluxation

The level of evidence regarding the outcome measures treatment outcome and complications started at moderate (non-randomized intervention) and was downgraded by two levels because of imprecision (one study, few included patients). There was no evidence regarding the outcomes and revision surgery.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:
Which (surgical) treatments are most efficient for orthopedic anomalies, such as atlantoaxial instability, hip instability, foot deformity, and patella luxation in children with Down syndrome (DS)?

PICO

PICO 1

P: children with DS and atlantoaxial instability;
I: wire fixation;
C1: wire-and-rod fixation;
C2: screw fixation;
O: mortality, bony union, revision surgery, complications.

PICO 2

P: children with DS and hip instability;
I: Bernese periacetabular osteotomy or triple osteotomy;
C: varus femoral osteotomy with or without an incomplete acetabuloplasty;
O: status of the Shenton line, dislocated hip, subluxated hip, extrusion index, lateral center-edge angle, Tönnis angle.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality, complications, treatment outcome (bony union, dislocated hip, subluxated hip, status of the Shenton line, dislocated hip, subluxated hip, extrusion index, lateral center-edge angle, Tönnis angle) as critical outcome measures for decision making.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until November 27th, 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 269 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic

reviews, randomized controlled trials, case control studies, and cohort studies comparing the outcome of any orthopedic treatment in children with DS who had an orthopedic anomaly. Initially, 23 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 21 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 2 studies were included.

Results

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Abousamra, O., Bayhan, I.A., Rogers, K.J., Miller, F. (2016).Hip Instability in Down Syndrome: A Focus on Acetabular Retroversion. J Pediatr Orthop 36:499–504

Aly AS., Al-kersh MA. Femoral and Dega osteotomies in the treatment of habitual hip disloca¬tion in Down syndrome patients - is it efficient or not? J Child Orthop 2018;12:227-231.

Bennet, G. C., Rang, M., Roye, D. P., & Aprin, H. (1982). Dislocation of the hip in trisomy 21. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 64(3), 289–294. https://doi.org/10.1302/0301-620X.64B3.6212586

Bettuzzi, C., Lampasi, M., Magnani, M., & Donzelli, O. (2009). Surgical treatment of patellar dislocation in children with Down syndrome: a 3- to 11-year follow-up study. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA, 17(4), 334–340. https://doi.org/10.1007/s00167-008-0652-5

Bosch, P., Johnston, C. E., & Karol, L. (2004). Slipped capital femoral epiphysis in patients with Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 24(3), 271–277. https://doi.org/10.1097/00004694-200405000-00007

Boylan, M. R., Kapadia, B. H., Issa, K., Perfetti, D. C., Maheshwari, A. V., & Mont, M. A. (2016). Down Syndrome Increases the Risk of Short-Term Complications After Total Hip Arthroplasty. The Journal of arthroplasty, 31(2), 368–372. https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.09.031

Brockmeyer D. (1999). Down syndrome and craniovertebral instability. Topic review and treatment recommendations. Pediatric neurosurgery, 31(2), 71–77. https://doi.org/10.1159/000028837.

Caird, M. S., Wills, B. P., & Dormans, J. P. (2006). Down syndrome in children: the role of the orthopaedic surgeon. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 14(11), 610–619. https://doi.org/10.5435/00124635-200610000-00003.

Dugdale, T. W., & Renshaw, T. S. (1986). Instability of the patellofemoral joint in Down syndrome. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 68(3), 405–413.

Duque Orozco, M., Abousamra, O., Chen, B. P., Rogers, K. J., Sees, J. P., & Miller, F. (2018). Knee Deformities in Children With Down Syndrome: A Focus on Knee Malalignment. Journal of pediatric orthopedics, 38(5), 266–273. https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000814.

Doyle, J. S., Lauerman, W. C., Wood, K. B., & Krause, D. R. (1996). Complications and long-term outcome of upper cervical spine arthrodesis in patients with Down syndrome. Spine, 21(10), 1223–1231. https://doi.org/10.1097/00007632-199605150-00016

Ferguson, R. L., Putney, M. E., & Allen, B. L., Jr (1997). Comparison of neurologic deficits with atlanto-dens intervals in patients with Down syndrome. Journal of spinal disorders, 10(3), 246–252.

Foley, C., & Killeen, O. G. (2019). Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. Archives

of disease in childhood, 104(5), 482–487. https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315751
Foley, C. M., Deely, D. A., MacDermott, E. J., & Killeen, O. G. (2019). Arthropathy of Down syndrome: an under-diagnosed inflammatory joint disease that warrants a name change. RMD open, 5(1), e000890. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000890
van Gijzen, A., Rouers, E., van Douveren, F., Dieleman, J., Hendriks, J., Halbertsma, F., & Bok, L. A. (2019). Developmental dysplasia of the hip in children with Down syndrome: comparison of clinical and radiological examinations in a local cohort. European journal of pediatrics, 178(4), 559–564. https://doi.org/10.1007/s00431-019-03322-x
Gross, A. E., Callaghan, J. J., Zywiel, M. G., Greiner, J. J., Kosashvili, Y., Johnson, A. J., Clohisy, J. C., Backstein, D., & Mont, M. A. (2013). Total hip arthroplasty in Down syndrome patients: an improvement in quality of life: replacement arthroplasty in Down syndrome (RADS) study group. The Journal of arthroplasty, 28(4), 701–706. https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.08.022
Hresko, M. T., McCarthy, J. C., & Goldberg, M. J. (1993). Hip disease in adults with Down syndrome. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 75(4), 604–607. https://doi.org/10.1302/0301-620X.75B4.8331117
Jones, J. T., Talib, N., Lovell, D., & Becker, M. L. (2019). Clinical Features and Treatment of Down Syndrome Arthropathy: Experience from Two US Tertiary Hospitals. Paediatric drugs, 21(1), 33–39. https://doi.org/10.1007/s40272-018-0322-0
Juj, H., & Emery, H. (2009). The arthropathy of Down syndrome: an underdiagnosed and under-recognized condition. The Journal of pediatrics, 154(2), 234–238. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.056
Kelley, S. P., & Wedge, J. H. (2013). Management of hip instability in trisomy 21. Journal of pediatric orthopedics, 33 Suppl 1, S33–S38. https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318281968e
Maranho, D. A., Fuchs, K., Kim, Y. J., & Novais, E. N. (2018). Hip Instability in Patients With Down Syndrome. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 26(13), 455–462. https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00179
Matsuda, Y., Sano, N., Watanabe, S., Oki, S., & Shibata, T. (1995). Atlanto-occipital hypermobility in subjects with Down's syndrome. Spine, 20(21), 2283–2286. https://doi.org/10.1097/00007632-199511000-00004.
Mendez, A. A., Keret, D., & MacEwen, G. D. (1988). Treatment of patellofemoral instability in Down's syndrome. Clinical orthopaedics and related research, (234), 148–158.
Merrick, J., Ezra, E., Josef, B., Hendel, D., Steinberg, D. M., & Wientroub, S. (2000). Musculoskeletal problems in Down Syndrome European Paediatric Orthopaedic Society Survey: the Israeli sample. Journal of pediatric orthopedics. Part B, 9(3), 185–192. https://doi.org/10.1097/01202412-200006000-00008.
Olson, J. C., Bender, J. C., Levinson, J. E., Oestreich, A., & Lovell, D. J. (1990). Arthropathy of Down syndrome. Pediatrics, 86(6), 931–936.
Pizzutillo, P. D., & Herman, M. J. (2005). Cervical spine issues in Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 25(2), 253–259. https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000154227.77609.90.
Pueschel, S. M., Scola, F. H., Tupper, T. B., & Pezzullo, J. C. (1990). Skeletal anomalies of the upper cervical spine in children with Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 10(5), 607–611. https://doi.org/10.1097/01241398-199009000-00007.
Roberts, G. M., Starey, N., Harper, P., & Nuki, G. (1980). Radiology of the pelvis and hips in adults with Down's syndrome. Clinical radiology, 31(4), 475–478. https://doi.org/10.1016/s0009-9260(80)80199-1.
Sankar, W. N., Schoenecker, J. G., Mayfield, M. E., Kim, Y. J., & Millis, M. B. (2012). Acetabular retroversion in Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 32(3), 277–281. https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e31824b27fc.
Scollan, J. P., Alhammoud, A., Tretiakov, M., Hollern, D. A., Bloom, L. R., Shah, N. V., Naziri, Q., Diebo, B. G., Yoshihara, H., Scott, C. B., Hesham, K., & Paulino, C. B. (2018). The Outcomes of Posterior Arthrodesis for Atlantoaxial Subluxation in Down Syndrome Patients: A Meta-Analysis. Clinical spine surgery, 31(7), 300–305. https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000658
Shaw, E. D., & Beals, R. K. (1992). The hip joint in Down's syndrome. A study of its structure and associated disease. Clinical orthopaedics and related research, (278), 101–107.
Taggard, D. A., Menezes, A. H., & Ryken, T. C. (2000). Treatment of Down syndrome-associated craniovertebral junction abnormalities. Journal of neurosurgery, 93(2 Suppl), 205–213. https://doi.org/10.3171/spi.2000.93.2.0205.
Tönnis, D., & Heinecke, A. (1999). Acetabular and femoral anteversion: relationship with osteoarthritis of the hip. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 81(12), 1747–1770. https://doi.org/10.2106/00004623-199912000-00014.
Visser, J. D., & Jonkers, A. (1980). A method for calculating acetabular anteversion, femur anteversion and the instability index of the hip joint. The Netherlands journal of surgery, 32(4), 146–149.
Weng, M. S., & Haynes, R. J. (1996). Flexion and extension cervical MRI in a pediatric population. Journal of pediatric orthopedics, 16(3), 359–363. https://doi.org/10.1097/00004694-199605000-00013.

Winders, P., Wolter-Warmerdam, K., & Hickey, F. (2019). A schedule of gross motor development for children with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 63(4), 346-356.
Woolf, S. K., & Gross, R. H. (2003). Posterior acetabular wall deficiency in Down syndrome. Journal of pediatric orthopedics, 23(6), 708–713. https://doi.org/10.1097/00004694-200311000-00005.

Pulmonologie

Respiratoire problemen zijn verantwoordelijk voor het grootste deel van de morbiditeit en ziekenhuisopnames bij kinderen met downsyndroom. Recidiverend piepen (recurrent wheeze) komt vaak voor bij kinderen met het downsyndroom – tot 36% is beschreven – en is gerelateerd zowel aan een doorgemaakte RSV infectie als ook aan andere factoren zoals de afwijkende anatomie en afweer. Belangrijke downsyndroom specifieke afwijkingen aan de luchtwegen zijn vooral de anatomische onderste luchtweg afwijkingen, zoals tracheolaryngomalacie, longhypoplasie en subpleurale cysten.

Zie de module Antibioticaprofylaxe voor recidiverende luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom voor een uitgebreide beschrijving.

Aanbeveling
Extra aandacht dient besteed te worden aan respiratoire problemen.

RSV-infecties

Kinderen met downsyndroom hebben een verhoogd risico op infecties van de lagere luchtwegen, bronchiolitis of longontsteking, geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Bepalend hierbij zijn de bij downsyndroom passende hypotonie, immunologische afwijkingen, anatomische afwijkingen, zowel craniofaciale als alveolaire en pulmonale hypoplasie en andere bij downsyndroom geassocieerde pathologie. Kinderen met downsyndroom (met en zonder aangeboren hartafwijkingen) hebben een hoger risico op RSV-infecties, vergeleken met kinderen zonder downsyndroom, en met een aanzienlijke morbiditeit, met een langere opnameduur en een grotere kans op opname op de intensive care.

Aanbeveling
Adviseer bij alle kinderen met downsyndroom bij een leeftijd ≤ 24 maanden, een profylaxe van RSV-infecties met palivizumab. Hierbij moet er rekening mee gehouden worden dat palivizumab op dit moment nog niet vergoed wordt door alle zorgverzekeraars voor alle kinderen met downsyndroom, waardoor een individuele aanvraag noodzakelijk is.

Recidiverende luchtweginfecties

Gedurende de eerste 5 levensjaren krijgen 15 tot 20% van de kinderen met downsyndroom terugkerende luchtweginfecties, dat betekent meer dan 6 tot 8 episodes per jaar. Dit betreft meestal een infectie in de bovenste luchtwegen, maar ook in 10 tot 30% de onderste luchtwegen. Kinderen met downsyndroom hebben ten opzichte van kinderen zonder downsyndroom vooral in de eerste levensjaren meer luchtweginfecties en KNO-klachten. We gaan ervan uit dat dat komt, doordat de luchtwegen nauwer zijn en er vaker anatomische afwijkingen zijn, zowel craniofaciaal als van de longen. Ook hypotonie en een afwijkende immunologische afweer is een risico voor het ontstaan van virale en bacteriële infecties. Het is de vraag of het zinvol is om een langdurige antibioticumkuur te geven om de frequentie van deze infectieperiodes te verminderen en milder te laten verlopen, gedurende een periode van bijvoorbeeld drie tot zes maanden in najaar en winter, als de infectiedruk hoog is.

Aanbevelingen

De werkgroep heeft geen unanieme mening over het nut van voorschrijven van antibioticaprofylaxe bij recidiverende luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom. Er is geen onderzoek naar effectiviteit van antibioticaprofylaxe. Mocht voor antibioticaprofylaxe gekozen worden, dan dienen de volgende aspecten in acht te worden genomen:

Alleen als sprake is van recidiverende of langdurig voortdurende luchtweginfecties, die een negatief effect hebben op het welzijn van het kind of zijn/haar ontwikkeling zou dit overwogen kunnen worden. Daarbij is het van belang dat:

- dit bij voorkeur voor de winterperiode is, gezien er dan de hoogste infectiedruk is;
- onderliggende KNO-pathologie is uitgesloten;
- het ontbreken van bewijs en de mogelijk optredende bijwerkingen expliciet met de ouders worden besproken;
- het effect na 4-6 weken wordt geëvalueerd. Behandeling wordt gestaakt indien het gewenste effect niet is bereikt;
- als antibioticaprofylaxe wordt gecontinueerd, overweeg dan jaarlijks op proef te staken.

De behandeling van voorkeur is cotrimoxazol.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

RSV-immunoprofylaxe met palivizumab bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Is het effectief om kinderen met downsyndroom palivizumab te geven ter profylaxe van RSV-infecties?

Aanbeveling

Adviseer bij alle kinderen met downsyndroom bij een leeftijd ≤ 24 maanden, een profylaxe van RSV-infecties met palivizumab. Hierbij moet er rekening mee gehouden worden dat palivizumab op dit moment nog niet vergoed wordt door alle zorgverzekeraars voor alle kinderen met downsyndroom, waardoor een individuele aanvraag noodzakelijk is.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Downsyndroom is een onafhankelijke risicofactor voor RSV-infectie en hospitalisatie (Bloemers, 2007; Galleguillos, 2016). Galleguillos (2016) liet zien dat kinderen met downsyndroom vatbaarder zijn voor ernstige luchtweginfecties ten gevolge van het RS-virus, en dat ze ook significant meer risico op een ernstiger beloop hiervan lopen. Dit geldt voor de kinderen met downsyndroom met en zonder een hartafwijking. Kinderen met downsyndroom hebben een significant langere opnameduur (Galleguillos, 2016). Dit verschil werd nog duidelijker als alleen gekeken werd naar de kinderen jonger dan 1 jaar, met een opnameduur van gemiddeld 11 dagen voor kinderen met downsyndroom, vergeleken met een opnameduur van 5 dagen voor kinderen zonder downsyndroom. Kinderen met downsyndroom werden significant vaker opgenomen op de kinder-IC, hadden vaker beademing nodig en werden vaker behandeld met antibiotica of glucocorticoïden. Ook na correctie voor congenitale hartafwijkingen bleven deze resultaten significant (Galleguillos, 2016). Manzoni (2017) vond in zijn literatuuronderzoek dat de opname-incidentie voor RSV-infecties liep van 6-20 % onder kinderen met downsyndroom < 3 jaar, terwijl dat in de niet-downsyndroom groep 1 tot 2 % bedraagt. Chan (2017) vond vergelijkbare cijfers, en deze bevindingen werden ook gestaafd door een meta-analyse van Beckhaus (2018) van 12 studies, waarvan 10 cohortstudies, totaal 3662 kinderen met downsyndroom en ruim 1 miljoen kinderen zonder downsyndroom: voor de gehele groep kinderen met downsyndroom bestaat een significant hoger risico op hospitalisatie, mortaliteit, langere opname duur, grotere kans op extra zuurstofbehoefte en IC opname. In deze analyse werd niet een duidelijk onderscheid gemaakt tussen kinderen met downsyndroom mét en zonder risicofactoren. Mitra (2018) maakte dit onderscheid wel in zijn meta-analyse en systematische review van 10 studies (8 overlappend met Beckhaus) betreffende 1.748.209 kinderen in totaal; hij laat een hospitalisatie van 12,6% voor RSV-infecties zien bij de kinderen met downsyndroom tot 2 jaar met een relatief risico van 6.06 (Mitra, 2018). Ook de kinderen zonder hartafwijking hadden een significant hoger risico op RSV gerelateerde opnames (RR 6.31). Bij de subgroep < 1 jaar bleef dit effect, RR 6.25 (Mitra, 2018).

Het effect van palivizumab op opnamefrequentie is maar in één studie gemeten. Yi (2014) toonde aan dat kinderen met downsyndroom die niet behandeld werden met palivizumab een IRR van 3,63 voor ziekenhuisopname hadden ten opzichte van kinderen met downsyndroom die wel de behandeling kregen. Bijna een derde van alle opnames voor luchtweginfecties betrof een RSV-infectie bij de onbehandelde groep, bij de behandelde groep was dat 10%. In het eerste levensjaar is de IRR 5,25 voor de onbehandelde groep.

Het RS-virus geeft dus ernstiger ziektelast bij kinderen met downsyndroom, vergelijkbaar met kinderen met *congenital heart disease* (CHD) en *chronic lung disease* (CLD), en inmiddels is duidelijk geworden, dat palivizumab veilig gegeven kan worden (Kashiwagi, 2017), en de ziektelast significant vermindert. Palivizumab heeft dus een positief effect bij downsyndroom, net als bij andere aandoeningen met risicofactoren, mits tijdig en regelmatig gegeven (Manzoni, 2017). De American Academy of Pediatrics (AAP) laat alleen kinderen met downsyndroom met de bekende risicofactoren in aanmerking komen voor profylaxe, plus diegenen die moeite hebben met klaren van slijm (lees: ernstige hypotonie of aanlegproblemen van de luchtwegen). De Europese expert-consensusgroep beveelt nu echter aan om de totale groep kinderen met downsyndroom in aanmerking te laten komen voor profylaxe met palivizumab in hun eerste en tweede levensjaar (Sanchez-Luna, 2020). Overigens beveelt deze expertgroep, net als de AAP, aan om kinderen met een neuromusculaire stoornis profylaxe te geven tot de leeftijd ≤ 24 maanden, vanwege de hypotonie. De in 2019 verschenen aanbeveling passieve immunoprofylaxe tegen RSV-ziekte met palivizumab van de RSV-werkgroep NVK (in samenwerking met de secties kinderpulmonologie, kindercardiologie en de sectie kinder-infectieziekten van de NVK) benoemen deze inmiddels opgestarte Europese werkgroep als belangrijke maatgever.

De beslissing om palivizumab te gebruiken voor prematuren is gebaseerd op het verminderen van hospitalisatiefrequentie van rond de 10%. De hospitalisatie bij kinderen met downsyndroom is minstens even hoog en is op basis daarvan geen reden anders te handelen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en hun verzorgers)
Vanuit de downsyndroom patiëntenvereniging is er ook behoefte aan de immunoprofylaxe met palivizumab, vooral ook omdat dit een vermindering geeft van de ziektelast van de kinderen met downsyndroom, zoals het directe effect de vermindering van het aantal ziekenhuisopnames en verkorting van de duur van die opnames indien toch nodig.

Maar ook voor het verbeteren van gevolgen op langere termijn, vooral de impact van ziekte op stagnatie van de al achterlopende psychomotore ontwikkeling.

Kosten (middelenbeslag)
De kosteneffectiviteit is gebleken lastig te meten te zijn. Vergelijkende studies met en zonder profylaxe met palivizumab zijn behoudens de studie van Yi (2014) niet voorhanden en lijken ook niet ethisch verantwoord om op te zetten. Ook is dit lastig bij de interpretatie van kosteneffectiviteit studies bij grotere groepen, zoals bij de prematuren zo blijkt uit de richtlijn palivizumab uit 2019 van de NVK in Nederland. Hierbij speelt het gebrek aan eenduidigheid, omdat studies onderling niet goed vergelijkbaar zijn en omdat elk land zijn eigen kosteneffectiviteitsdrempels heeft.

Aan het voorschrijven van palivizumab zit een kostenplaatje, echter de kosten van een ziekenhuisopname dan wel een kinder-IC opname als ook de duur van de opnames als gevolg van RSV-infecties moeten ook worden bekostigd. Bij kinderen met downsyndroom en aangeboren hartafwijkingen en prematuren wordt de profylaxe met palivizumab al toegepast conform de richtlijn RSV in Nederland en vergoed in het basispakket.

Uiteindelijk komt ongeveer 50% van het geboortecohort (180 in 2018) in aanmerking voor de palivizumab toediening conform het huidige advies, de andere 50% werd reeds vergoed.

Implementatie, aanvaardbaarheid en toepasbaarheid
Het aantal kinderen met downsyndroom dat naar aanleiding van deze aanbeveling gevaccineerd moeten worden, is een klein percentage ten opzichte van de groep die deze profylaxe al krijgt, hetgeen maakt dat deze aanbeveling haalbaar is om uit voeren en geen capaciteitsproblemen geeft.

Tot nu toe wordt profylaxe van RSV-infectie met palivizumab vergoed voor patiënten met downsyndroom en hartafwijking en de kinderen in de palivizumab aanbeveling van de NVK 2019. Downsyndroom zonder hartafwijking komt als indicatie voor profylaxe met palivizumab nog niet voor vergoeding in aanmerking. Dit kan invloed hebben op de implementatie van de aanbevelingen. Voor de implementatie van dit advies is het noodzakelijk dat de vergoeding van profylaxe met palivizumab voor alle patiënten met downsyndroom is geregeld.

Op basis van een grote vermindering van de morbiditeit (aantal opnames, opname duur, IC dagen, medicatie en medicalisering) lijkt vergoeding binnen de huidige reguliere zorg een aanvaardbaar /logisch gevolg van het advies in deze aanbeveling.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie
Kinderen met downsyndroom, met en zonder een congenitale hartafwijking, zijn vatbaarder voor RSV-infecties en lopen significant meer kans op een ernstiger beloop hiervan. Profylaxe van RSV-infecties met palivizumab wordt echter standaard toegepast enkel bij kinderen met downsyndroom < 2 jaar met een congenitale hartafwijking. Vanwege een gebrek aan vergelijkend onderzoek kan nog geen eenduidige uitspraak worden gedaan over een eventueel positief effect van palivizumab bij kinderen met downsyndroom zonder een hartafwijking. Op basis van de systematische literatuursearch lijkt palivizumab bij kinderen met downsyndroom zonder risicofactoren een positief effect te hebben op RSV opname frequentie. De bestaande literatuur geeft wel eenduidig een hoge hospitalisatie en een ernstiger ziektebeloop weer, ongeacht co-morbiditeit. Aanvullende goed opgezette studies zijn zeer wenselijk. Ondanks het ontbreken van gedegen wetenschappelijk onderzoek is de werkgroep op basis van ervaring uit de klinische praktijk van mening dat de immunoprofylaxe met palivizumab tot de standaard goede zorg voor kinderen met downsyndroom behoort, ongeacht de aanwezigheid van congenitale hartafwijkingen. Verder komt dit overeen met de Europese expert richtlijn waar immunoprofylaxe met palivizumab bij alle kinderen met downsyndroom ≤ 24 maanden wordt geadviseerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Kinderen met downsyndroom hebben een verhoogd risico op infecties van de lagere luchtwegen, bronchiolitis of longontsteking, geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Bepalend hierbij zijn de bij downsyndroom passende hypotonie, immunologische afwijkingen, anatomische afwijkingen, zowel craniofaciale als alveolaire en pulmonale hypoplasie en andere bij downsyndroom geassocieerde pathologie. Kinderen met downsyndroom (met en zonder aangeboren hartafwijkingen) hebben een hoger risico op RSV-

infecties, vergeleken met kinderen zonder downsyndroom, en met een aanzienlijke morbiditeit, met een langere opnameduur en een grotere kans op opname op de intensive care. Kinderen met downsyndroom jonger dan 2 jaar met aangeboren hartafwijkingen hebben al een indicatie voor immunoprofylaxe van RSV-infecties met palivizumab. Het is onduidelijk of het gebruik van palivizumab bij kinderen met downsyndroom zonder aangeboren hartafwijkingen de mortaliteit en morbiditeit door RSV-infecties zou kunnen verminderen.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	It is uncertain whether the incidence of RSV-hospitalizations is decreased in children with Down syndrome who receive RSV-immunoprophylaxis with palivizumab in the first two years of life, compared to children with Down syndrome who do not receive palivizumab. *Sources: (Yi, 2014)*

Very low GRADE	It is uncertain whether the mean duration of RSV-hospitalizations is decreased in children with Down syndrome who receive RSV immunoprophylaxis with palivizumab in the first two years of life, compared to children with Down syndrome who did not receive palivizumab. *Sources: (Yi, 2014)*

Very low GRADE	It is uncertain whether the rate of IC-admissions is decreased in children with Down syndrome who receive RSV immunoprophylaxis with palivizumab in the first two years of life, compared to children with Down syndrome who did not receive palivizumab. *Sources: (Yi, 2014)*

- GRADE	No conclusions could be drawn about the safety of RSV-immunoprophylaxis with palivizumab and the effect of palivizumab on mortality and severity of RSV-infection in children with Down syndrome under two years old.

Samenvatting literatuur

Description of studies

The included study was a cohort study, comparing children with Down syndrome < 2 years old from two cohorts: the Canadian RSV Evaluation Study of Palivizumab (CARESS) and the Dutch prospective national birth cohort of children with Down syndrome (Yi, 2014). The Canadian study included children with Down syndrome who had received immunoprophylaxis with palivizumab during RSV seasons from 2005 to 2012 (n=532). Children included from the Dutch birth cohort (n=233) comprised the group with no immunoprophylaxis and were followed from 2003 to 2005. The groups differed statistically significantly with respect to prematurity (gestational age ≤ 35 weeks), birth weight, gestational age, ethnicity and proportions of underlying risk factors for RSV hospitalization (Yi, 2014). The number of children with no risk factors for severe RSV infections was higher in the palivizumab-treated group compared to the untreated group (n=196 (36.8%) versus n=67 (28.8%), respectively; p=0.03; Yi, 2014). The study assessed the incidence rate ratio (IRR)

of RSV hospitalizations, controlling for observation length and known risk factors for severe RSV infections, and also reported on the duration of RSV hospitalizations and the number of intensive care admissions per group.

Results

The results are presented by outcome measure starting with critical outcomes.

Incidence of RSV hospitalizations (critical outcome)

There were 31 RSV hospitalizations in total (23 in the untreated and 8 in the treated group) among children < 2 years old. After adjustment for covariates, the analysis showed that children with Down syndrome who had not received palivizumab during RSV seasons had a 3.63-fold higher incidence of RSV-hospitalizations than children who received palivizumab (IRR 3.63, 95% CI 1.52 to 8.66); Yi, 2014). A subgroup analysis in children who additionally qualified for prophylaxis by standard indications also found a difference in IRR between palivizumab-treated (n = 228) and untreated (n = 94) children (IRR 3.39 (95% CI 1.02 to 11.25), Yi, 2014). No statistically significant IRR differences were found between treated and untreated children with no risk factors (IRR 6.57 (95% CI 0.70 to 62.16); untreated, n = 67; treated, n = 196), but in the presence of hemodynamically insignificant congenital heart disease there was a trend towards a lower risk of hospitalizations in the treated group (IRR 4.46 (95% CI 0.94 to 21.29); untreated, n=117; treated, n=279; Yi, 2014).

IC admissions (critical outcome)

There were no IC admissions during RSV hospitalizations in the palivizumab group (Yi, 2014). Among the 23 RSV hospitalizations in the untreated group there were 4 IC admissions (Yi, 2014).

Mortality (critical outcome)

The systematic literature search returned no comparative studies investigating the effect of immunoprophylaxis with palivizumab on mortality in children with Down syndrome.

Severity of RSV-infection (critical outcome)

The systematic literature search returned no comparative studies investigating the severity of RSV-infections in palivizumab-treated and untreated children with Down syndrome.

Side-effects of palivizumab treatment (critical outcome)

The systematic literature search returned no comparative studies reporting on the safety of immunoprophylaxis with palivizumab (adverse events and complications) in children with Down syndrome.

Duration of RSV hospitalizations (important outcome)

The mean duration of RSV hospitalizations among the children with Down syndrome who had not received immunoprophylaxis was twice as long as in children who received palivizumab, but the differences were not statistically significant (12.4 ± 16.2 versus 6.4 ± 4.5 days, p=0.48; Yi, 2014).

Level of evidence of the literature

Starting at the ‘low’ level of the quality of evidence for observational studies, the quality of evidence regarding the outcome measures ‘incidence of RSV hospitalizations’, ‘IC- admissions’ and ‘duration of RSV-

hospitalizations' was downgraded to a 'very low' level of evidence, because of the limitations in study design (risk of selection bias), imprecision (results from one study and a limited number of events) and indirectness (intervention group from another cohort).

Due to the absence of comparative studies, the level of evidence for the critical outcome measures 'mortality', 'severity of RSV-infection' and 'safety of palivizumab treatment' could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What are the (un)favorable effects of immunoprophylaxis of RSV-infections with palivizumab on mortality, severity of RSV infections, incidence of RSV hospitalizations, intensive care (IC) admissions and the duration of RSV hospitalizations in children with Down syndrome < 2 years old, compared to no immunoprophylaxis?

P: (patients) children with Down syndrome < 2 years old (with and without a congenital heart defect);
I: (intervention) prophylaxis with palivizumab;
C: (control) no prophylaxis with palivizumab;
O: (outcome measures) mortality, severity of RSV-infection, incidence of RSV hospitalizations, duration of RSV hospitalizations, intensive care (IC) admissions, side effects of palivizumab treatment.

Relevant outcome measures
The guideline development group considered mortality, severity of RSV-infection, incidence of RSV hospitalizations, IC admissions and side effects of palivizumab treatment as critical outcome measures for decision making; and the duration of RSV hospitalizations as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a 30% reduction in the incidence of RSV-related hospitalizations as a minimal clinically important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 1999 up to the 31st of July 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 56 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, randomized controlled trials and comparative prospective observational (case-control and cohort) studies, investigating relevant outcome measures in children with Down syndrome who had received immunoprophylaxis with palivizumab, compared with untreated children with Down syndrome. Five studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 4 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 1 study was included.

Results

Only one observational comparative study answered the PICO and was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Beckhaus, Andrea A., and Jose A. Castro-Rodriguez. "Down syndrome and the risk of severe rsv infection: a meta-analysis." Pediatrics 142.3 (2018).
Bloemers, B. L., Van Furth, A. M., Weijerman, M. E., Gemke, R. J., Broers, C. J., Van Den Ende, K.,... & Bont, L. J. (2007). Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis—a prospective birth-cohort study. Pediatrics, 120(4), e1076-e1081.
Carbonell-Estrany, X., Rodgers-Gray, B. S., & Paes, B. (2020). Challenges in the prevention or treatment of RSV with emerging new agents in children from low-and middle-income countries. Expert Review of Anti-infective Therapy.
Chan, M., Park, J. J., Shi, T., Martinón–Torres, F., Bont, L., & Nair, H. (2017). The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: A systematic review and meta–analysis. Journal of global health, 7(2).
Galleguillos, C., Galleguillos, B., Larios, G., Menchaca, G., Bont, L., & Castro-Rodriguez, J. A. (2016). Down's syndrome is a risk factor for severe lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus. Acta Paediatrica, 105(11), e531-e535.
Kashiwagi, T., Okada, Y., & Nomoto, K. (2018). Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with immunocompromised conditions or down syndrome: a multicenter, post-marketing surveillance in Japan. Pediatric Drugs, 20(1), 97-104.
Luna, M. S., Manzoni, P., Paes, B., Baraldi, E., Cossey, V., Kugelman, A.,... & Carbonell-Estrany, X. (2020). Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. Paediatric respiratory reviews, 33, 35-44.
Manzoni, P., Paes, B., Lanctôt, K. L., Dall'Agnola, A., Mitchell, I., Calabrese, S.,... & Li, A. (2017). Outcomes of infants receiving palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada and Italy. The Pediatric infectious disease journal, 36(1), 2-8.
Mitra, S., El Azrak, M., McCord, H., & Paes, B. A. (2018). Hospitalization for respiratory syncytial virus in children with down syndrome less than 2 years of age: a systematic review and meta-analysis. The Journal of pediatrics, 203, 92-100.
NVK. Aanbeveling passieve immunoprofylaxe tegen RSV-ziekte met Palivizumab NVK 2019.
Yi, H., Lanctôt, K. L., Bont, L., Bloemers, B. L., Weijerman, M., Broers, C.,... & Paes, B. (2014). Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: a prospective cohort study. Pediatrics, 133(6), 1031-1037.

Antibioticaprofylaxe voor recidiverende luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van antibioticaprofylaxe voor recidiverende luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

De werkgroep heeft geen unanieme mening over het nut van voorschrijven van antibioticaprofylaxe bij recidiverende luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom. Er is geen onderzoek naar effectiviteit van antibioticaprofylaxe. Mocht voor antibioticaprofylaxe gekozen worden, dan dienen de volgende aspecten in acht te worden genomen:

Alleen als sprake is van recidiverende of langdurig voortdurende luchtweginfecties, die een negatief effect hebben op het welzijn van het kind of zijn/haar ontwikkeling zou dit overwogen kunnen worden. Daarbij is het van belang dat:

- onderliggende KNO-pathologie is uitgesloten;
- het ontbreken van bewijs en de mogelijk optredende bijwerkingen expliciet met de ouders worden besproken;
- het effect na 4-6 weken wordt geëvalueerd. Behandeling wordt gestaakt indien het gewenste effect niet is bereikt;
- dit bij voorkeur voor de winterperiode is, gezien er dan de hoogste infectiedruk is.

De behandeling van voorkeur is cotrimoxazol.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs
Het effect van antibioticaprofylaxe ter voorkoming van luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom is niet onderzocht. Evenmin waren er andere studies die richting kunnen geven aan de besluitvorming bij deze vraag. De NVK heeft recent als een van de 10 kennishiaten uit de kennisagenda NVK 2020 tot 2023 gedefinieerd: wat is het effect van antibioticaprofylaxe bij kinderen met ernstige meervoudige beperkingen op de frequentie en ernst van luchtweginfecties?

Bij kinderen specifiek met downsyndroom wordt een hogere incidentie van luchtweginfecties gevonden (McDowell, 2011; Weijerman, 2011; Weijerman, 2010). Eén van de oorzaken van de verhoogde incidentie van bovenste luchtweginfecties is een anatomisch nauwere gehoorgang, waardoor er een verhoogd risico is op zowel een otitis media acuta als een otitis media externa. De richtlijn otitis media bij kinderen in de tweede lijn geeft aan dat het opvallend is dat deze patiëntengroep in systematische reviews naar OME en OMA vrijwel altijd wordt geëxcludeerd. Men moet daarom voorzichtig zijn met extrapolatie van adviezen uit deze richtlijn naar kinderen met downsyndroom. De verhoogde incidentie van lagere luchtweginfecties bij downsyndroom wordt beïnvloed door het vaker voorkomen van luchtweg malacie, maar ook andere anatomische afwijkingen en de hypotonie. Tenslotte is de incidentie van immuunafwijkingen hoger bij

kinderen met downsyndroom (McDowell, 2011; Weijerman, 2011; Weijerman, 2010). Aanvullend onderzoek in deze patiëntengroep toont vaker kwantitatieve en kwalitatieve afwijkingen van T- en B-cellen en gestoorde chemotaxis, dan in de populatie gezonde kinderen. (Bloemers, 2010; Broers, 2012; Kusters, 2012; Kusters, 2013; McDowell, 2011; Verstegen, 2014; Weijerman, 2011; Weijerman, 2010).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en hun verzorgers)
Nadelen van het gebruik van antibioticaprofylaxe bij recidiverende luchtweginfecties kunnen bijwerkingen zijn zoals diarree, oppervlakkige gist- en schimmelinfecties en afhankelijk van het gekozen middel andere bijwerkingen. Daarnaast kan veelvuldig antibioticagebruik leiden tot toegenomen resistentieontwikkeling in de populatie.

Daarnaast is het onduidelijk wat het effect van antibioticum profylaxe zou kunnen hebben op het zich ontwikkelend microbioom.

Het is daarom raadzaam terughoudend te zijn met antibiotica.

Anderzijds hebben sommige kinderen/ouders en de bij hen betrokken kinderartsen de indruk, dat een periode profylactisch antibiotica een positieve invloed heeft. Het kind lijkt minder of minder ernstige met name bovenste luchtweginfecties te krijgen. Minder infecties heeft, zo lijkt het, een positief effect op de ontwikkeling van het jonge kind en op ziekteverzuim later op school.

Kosten (middelenbeslag)
De kosten van het meest gebruikte profylactisch antibioticum (cotrimoxazol) zijn beperkt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Gegeven de ontbrekende kennis blijft het al dan niet voorschrijven van profylactische antibiotica een individuele keuze, die ouders en kinderarts in gezamenlijk overleg moeten maken. Eventueel kan in deze besluitvorming een andere specialist, zoals de KNO-arts, betrokken worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Gedurende de eerste 5 levensjaren krijgen 15 tot 20% van de kinderen met downsyndroom terugkerende luchtweginfecties, dat betekent meer dan 6 tot 8 episodes per jaar. Dit betreft meestal een infectie in de bovenste luchtwegen, maar ook in 10 tot 30% de onderste luchtwegen (Schaad, 2016). Kinderen met downsyndroom hebben ten opzichte van kinderen zonder downsyndroom vooral in de eerste levensjaren meer luchtweginfecties en KNO-klachten (McDowell, 2011; Weijerman, 2011; Weijerman, 2010). We gaan ervan uit dat dat komt, doordat de luchtwegen nauwer zijn en er vaker anatomische afwijkingen zijn, zowel craniofaciaal als van de longen. Ook hypotonie en een afwijkende immunologische afweer is een risico voor het ontstaan van virale en bacteriële infecties. Het is de vraag of het zinvol is om een langdurige antibioticumkuur te geven om de frequentie van deze infectieperiodes te verminderen en milder te laten verlopen, gedurende een periode van bijvoorbeeld drie tot zes maanden in najaar en winter, als de infectiedruk hoog is.

Conclusies / Summary of Findings

- **GRADE**	The risk of recurrent respiratory tract infections when using no antibiotic prophylaxis, compared to using antibiotic prophylaxis, in children with Down syndrome is unknown. There were no studies addressing the association between antibiotic prophylaxis in children with Down syndrome and the number of respiratory tract infections.

- **GRADE**	The risk of emergency hospital visits due to recurrent respiratory tract infections when using no antibiotic prophylaxis, compared to using antibiotic prophylaxis, in children with Down syndrome is unknown. There were no studies addressing the association between antibiotic prophylaxis in children with Down syndrome and the number of emergency hospital visits due to respiratory tract infections.

- **GRADE**	The risk of hospital admissions due to recurrent respiratory tract infections when using no antibiotic prophylaxis, compared to using antibiotic prophylaxis, in children with Down syndrome is unknown. There were no studies addressing the association between antibiotic prophylaxis in children with Down syndrome and the number of hospital admissions due to respiratory tract infections.

Samenvatting literatuur

There were no studies addressing the association between antibiotic prophylaxis in children with Down syndrome and the outcome measures “number of respiratory tract infections”, “number of emergency hospital visits”, and “number of hospital admissions”.

Level of evidence of the literature

Due to the absence of relevant studies, the level of evidence for the outcome measures “number of respiratory tract infections”, “number of emergency hospital visits” and “number of hospital admissions” could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
P: children with Down syndrome;
I: antibiotic prophylaxis;
C: no antibiotic prophylaxis;
O: recurrent respiratory tract infections.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the number of respiratory tract infections, the number of emergency hospital visits due to respiratory infections, the number of hospital admissions due to respiratory infections as critical outcome measures for decision making.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until September 11th 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 60 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs) and comparative observational studies, investigating the number of respiratory tract infections, the number of emergency hospital visits and the number of hospital admissions in children with Down syndrome, aged under 18 years, who received antibiotic prophylaxis, as compared to children with Down syndrome who did not receive antibiotic prophylaxis. After reading title and abstracts, no studies were included.

Results

The systematic literature search returned no studies investigating antibiotic prophylaxis in children with Down syndrome that addressed the crucial outcome measures.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bloemers, B. L., Broers, C. J., Bont, L., Weijerman, M. E., Gemke, R. J., & van Furth, A. M. (2010). Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. Microbes and infection, 12(11), 799–808. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.05.007

Broers, C. J., Gemke, R. J., Weijerman, M. E., Kuik, D. J., van Hoogstraten, I. M., & van Furth, A. M. (2012). Frequency of lower respiratory tract infections in relation to adaptive immunity in children with Down syndrome compared to their healthy siblings. Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992), 101(8), 862–867. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02696.x.

Kusters, M. A., Manders, N. C., de Jong, B. A., van Hout, R. W., Rijkers, G. T., & de Vries, E. (2013). Functionality of the pneumococcal antibody response in Down syndrome subjects. Vaccine, 31(52), 6261–6265. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.070.

Kusters, M. A., Bok, V. L., Bolz, W. E., Huijskens, E. G., Peeters, M. F., & de Vries, E. (2012). Influenza A/H1N1 vaccination response is inadequate in down syndrome children when the latest cut-off values are used. The Pediatric infectious disease journal, 31(12), 1284–1285. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182737410

McDowell, K. M., & Craven, D. I. (2011). Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. The Journal of pediatrics, 158(2), 319–325. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.023.

Schaad, U. B., Esposito, S., Razi, C. H. (2016). Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. Arch Pediatr Infect Dis 4(1):e31039.

Verstegen, R., Driessen, G. J., Bartol, S., van Noesel, C., Boon, L., van der Burg, M., van Dongen, J., de Vries, E., & van Zelm, M. C. (2014). Defective B-cell memory in patients with Down syndrome. The Journal of allergy and clinical immunology, 134(6), 1346–1353.e9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.015.

Weijerman, M. E., Brand, P. L., van Furth, M. A., Broers, C. J., & Gemke, R. J. (2011). Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma?. Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992), 100(11), e194–e197. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02367.x.

Weijerman, M. E., & de Winter, J. P. (2010). Clinical practice. The care of children with Down syndrome. European journal of pediatrics, 169(12), 1445–1452. https://doi.org/10.1007/s00431-010-1253-0.

Slaap en OSA bij kinderen met downsyndroom

Klachten van vermoeidheid bij kinderen met downsyndroom zijn veel gehoord in de spreekkamer. Dit kan gepaard gaan met een door ouders bemerkt afwijkend slaappatroon - slecht inslapen, veel wakker in de nacht, of dutten overdag. Naast gedragsmatige en opvoedingsaspecten zijn hiervoor ook lichamelijke oorzaken aan te wijzen. Ouders melden frequent snurken, soms met duidelijke ademstop, en ook een onrustige beweeglijke slaap, afwijkend gedrag tijdens de slaap en een afwijkende slaaphouding (zittend, op de knieën voorover liggend) komen veel voor.

In het algemeen zijn bij kinderen de belangrijkste aanwijzingen voor Obstructief Slaap Apneu (OSA): frequent snurken of zwaar ademen, stokkende of volledig stoppende ademhaling in slaap, onrustige slaap, gedrags- of concentratieproblemen en slaperigheid overdag. Overige symptomen die kunnen wijzen op OSA zijn abnormale slaaphouding, overmatig transpireren in slaap, bedplassen, mondademhaling, en ochtendhoofdpijn. Bevindingen bij het lichamelijk onderzoek die de kans op OSA verhogen zijn vergrote tonsillen, open mondademhaling en in ernstige gevallen failure to thrive.

In de literatuur zijn aanwijzingen dat bij kinderen met downsyndroom vaker OSA voorkomt zonder dat er duidelijke klinische symptomen zijn, soms met ernstige desaturaties. De richtlijn van de American Academy of Pediatrics adviseert om elk kind met downsyndroom te screenen op OSA door middel van een polysomnografie (PSG) bij de leeftijd van 4 jaar (Bull & Committee on Genetics, 2011). De multidisciplinaire Nederlandse richtlijn OSAS bij kinderen (CBO, 2013) benadrukt het frequent voorkomen van OSA en de moeilijke herkenning van symptomen en stelt dat "…*kinderen met het syndroom van Down om de 1 tot 2 jaar gescreend moeten worden op de symptomen van OSAS door gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek (…). Bij persisterende symptomen na adenotonsillectomie of onduidelijke symptomen (zoals vermoeidheid) zonder duidelijke oorzaak dient laagdrempelig een PSG verricht te worden."* Daarnaast is het advies om ook alle kinderen met downsyndroom zonder klachten maar met een bijkomende risicofactor op OSA (zoals morbide obesitas) te verwijzen voor screening middels PSG. Daarbij wordt PSG type 1 aangeraden, dat wil zeggen een volledig door een laborant of video geobserveerde, in een slaaplaboratorium uitgevoerde PSG, de gouden standaard voor de diagnose OSA.

Het lijkt erop dat adviezen voor laagdrempelige verwijzing voor diagnostiek en/of behandeling in de Nederlandse praktijk niet stringent worden gevolgd, met mogelijke onderdiagnostiek en onderbehandeling tot gevolg. Meerdere factoren spelen hierbij mogelijk een rol. Ten eerste is de beschikbaarheid van PSG (in de regio van de patiënt) beperkt. Ten tweede worden symptomen van OSA vaak onvoldoende onderkend door ouders, met name als deze mild en aspecifiek zijn. Ook door behandelaars wordt bij klachten in het functioneren overdag, niet altijd gedacht aan evaluatie van de nachtslaap. Zij hebben wellicht te weinig kennis over de potentiële negatieve gevolgen van OSA en verstoorde slaap op de gezondheid, ontwikkeling en het gedrag van kinderen met downsyndroom, en de potentiële voordelen van adequate behandeling.

Voor een inschatting van de ernst van de OSA is de AHI (apneu-hypopneu-index) een belangrijke parameter: Een AHI> 1/uur (ook wel > 1.5 /uur) wordt als pathologisch gezien maar is zonder klachten niet meteen verontrustend; een AHI> 5 wijst op matige OSA waar behandeling zeker moet worden overwogen, een AHI > 10 op ernstige OSA. Voor de indicatiestelling tot behandeling zijn ook andere zaken dan de AHI van belang:

de ernst van de klinische klachten ’s nachts en overdag; de diepte van desaturaties; de hoogte van de capillair, arterieel transcutaan of end-tidal gemeten CO2 waarde; de kwaliteit van slaap; het aantal arousals en awakenings; de aanwezigheid van cardiovasculaire comorbiditeit (OSAS bij Kinderen, CBO 2013).

De vraag is of er nu, 7 jaar na het verschijnen van de OSAS-richtlijn, nieuwe informatie is die behandelaars van kinderen met downsyndroom kan helpen. Wat is de effectiviteit en te verwachten gezondheidswinst van behandeling? Is adenotonsillectomie (ATE) afdoende? Is continuous positive airway pressure (CPAP) een haalbaar en effectief alternatief? Tenslotte zijn er vragen over het nut van screening en wat daarvoor de beste methode zou zijn. Kunnen we volstaan met een anamnese, is er toegevoegde waarde van saturatiemeting of polygrafie (PG)? Of bestaat er een strikte indicatie om te screenen met type 1 PSG, zoals de meest gebruikte internationale richtlijn van de American Academy of Pediatrics adviseert?

Deze vragen worden in de volgende modules uitgewerkt, zich richtend op:

- Incidentie van een verstoord slaappatroon/OSA bij kinderen met downsyndroom en de negatieve effecten van een verstoorde slaap.
- De behandeling van een verstoord slaappatroon/OSA bij kinderen met downsyndroom.
- De waarde van verschillende diagnostische mogelijkheden, met name PSG en saturatiemeting, en de indicatie voor screening.

Voor afkortingen en uitleg van een aantal begrippen zie bijlagen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Slaappatroon bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Is het slaappatroon bij kinderen met downsyndroom afwijkend in vergelijking met zich normaal ontwikkelende kinderen:

1. Komt er meer OSA (Obstructief Slaap Apneu) voor bij kinderen met downsyndroom, vergeleken met kinderen zonder downsyndroom?
2. Is er vaker sprake van nachtelijke hypoxemie bij kinderen met downsyndroom, vergeleken met kinderen zonder downsyndroom?
3. Is er vaker sprake van insomnie bij kinderen met downsyndroom, vergeleken met kinderen zonder downsyndroom?
4. Is de slaappositie bij kinderen met downsyndroom anders, vergeleken met kinderen zonder downsyndroom?

Aanbeveling

Aanbeveling-1
Wees er alert op dat kinderen met downsyndroom een risico op slaapstoornissen, en in het bijzonder obstructief slaapapneusyndroom (OSA), kunnen hebben. Heb bij kinderen met downsyndroom in de anamnese en in de follow-up aandacht voor de slaap (inclusief omgevings- en pedagogische factoren), en het mogelijke verband met de ontwikkeling en het functioneren overdag.

Voor behandeladviezen: zie de module 'Behandeling van OSA'.

Voor screeningsadviezen: zie de module 'Screening op slaapproblemen en OSA'.

Aanbeveling-2
Een afwijkende slaaphouding komt vaak ter sprake tijdens het spreekuurbezoek, maar kan niet gezien worden als een bewijs voor het bestaan van OSA en heeft op zich geen diagnostische of therapeutische waarde.

Overwegingen

De kwaliteit van het bewijs
Op basis van de geëvalueerde literatuur met gecontroleerde studies konden geen harde conclusies getrokken worden ten aanzien van het voorkomen van OSA bij kinderen met downsyndroom in vergelijking met kinderen zonder downsyndroom. Ook op de uitkomstmaten (de)saturaties in slaap, slaapefficiëntie en totale slaaptijd, slaapgedrag en slaappositie waren niet voldoende gecontroleerde studies om significantie aan te tonen. Belangrijk is te realiseren dat de meeste vergelijkende studies tussen kinderen met en zonder downsyndroom niet primair waren opgezet om prevalenties van bovengenoemde uitkomstmaten te vergelijken. Zij waren bedoeld om specifieke aspecten van OSA bij kinderen met downsyndroom te vergelijken met OSA bij kinderen zonder downsyndroom. Er werden in een paar studies kinderen vergeleken enerzijds zonder downsyndroom maar (mede) geselecteerd op basis van snurken of verdenking op OSA,

anderzijds ongeselecteerde kinderen mét downsyndroom, (Joyce, 2017; Ng,2006); in andere studies waren beide groepen (deels) geselecteerd (Levanon, 1999; Senthilvel, 2011; Lin, 2014). Op die manier trachtten de auteurs voldoende kinderen zonder downsyndroom met OSA in hun studies te includeren. Een dergelijke selectie kan leiden tot een overschatting van OSA bij de groep kinderen zonder downsyndroom, waardoor dan lijkt of het verschil in het voorkomen van OSA bij kinderen met downsyndroom versus normaal ontwikkelende kinderen minder groot is. Desondanks werd een trend gezien met een hogere AHI bij de kinderen met downsyndroom (Joyce & Dimitriou, 2017; Ng, 2006). Een aantal grotere case series over OSA bij kinderen met downsyndroom zijn in deze PICO buiten beschouwing gebleven omdat een controle groep ontbrak (Austeng, 2014; de Miguel-Díez, 2003; Dyken, 2003; Hill, 2016), zie volgende paragraaf.

Overige relevante literatuur

Het literatuuronderzoek (PICO) kon geen overtuigend verschil aantonen in de prevalentie van OSA en andere slaapproblemen tussen kinderen met en zonder downsyndroom. De ervaring in de klinische praktijk daarentegen leert dat OSA en slaapproblemen vaker voorkomen bij kinderen met downsyndroom. Vele prevalentiestudies uitgevoerd binnen populaties van kinderen met downsyndroom ondersteunen dit, al lopen de berekende prevalenties sterk uiteen. Wanneer voor de definitie van OSA een AHI van > 1 wordt gehanteerd, dan lopen de prevalentieschattingen uiteen van 20 (Dahlqvis, 2003)tot 80%, waarbij de meer recente studies allemaal prevalenties hoger dan 50% rapporteren (Austeng, 2014; de Miguel-Díez, 2003; Dyken, 2003; Hill, 2016; Lin., 2014; Maris, 2016; Ng, 2006). Ter vergelijking wordt aangenomen dat binnen een ongeselecteerde populatie van kinderen zonder downsyndroom de prevalentie van OSA tussen de 1 en 4% ligt (CBO, 2013b).

Een recente meta-analyse door Lee (2018) vatte de data van 18 studies sinds 1997 samen (1200 kinderen met downsyndroom, gemiddelde leeftijd 8 jaar, deels geselecteerde populaties) en concludeerde dat de prevalentie van OSA 69% was (bij AHI >1) en dat 34% voldeed aan de criteria van ernstig OSA (AHI >10). De spreiding in de gerapporteerde prevalentie lijkt afhankelijk van kenmerken van de populatie (onder andere leeftijd) en methode, met name ook van gehanteerde criteria voor een diagnostische PSG en/of at random screening. Een constante bevinding uit niet-vergelijkende studies bij kinderen met downsyndroom blijft dat zelfs bij de meest conservatieve analyse het voorkomen van OSA sterk verhoogd is. In een prospectieve studie met een groot cohort kinderen met downsyndroom (n= 122 kinderen) was de overall prevalentie van OSA 66% (Maris, 2016). Deze kinderen waren deels geïncludeerd op basis van leeftijd (namelijk ouder dan 4 jaar en daarmee in aanmerking komend voor screening), deels geselecteerd op basis van klachten van snurken en vermoeden van apneu (alle kinderen onder 4 en de helft van de kinderen ouder dan 4 jaar). In de groep met klachten (n= 70) had 75,6 % OSA en van hen 30% een AHI> 5 en 45% een AHI> 10. In de groep zonder klachten (n=52) had 53.8% een AHI> 2; helaas werd niet precies gerapporteerd hoeveel van hen meer dan een milde OSA had (dus een AHI > 5).

In de prospectieve studie van Hill (2016) in een groep heel jonge ongeselecteerde kinderen met downsyndroom van 6 maanden tot 6 jaar downsyndroom (n=188) had 73 % een AHI > 1, 44% een AHI> 2, 14% een AHI > 5 en 8% een AHI > 10. 1 op de 7 kinderen onder de 6 jaar had dus duidelijke aanwijzingen voor een significante OSAS.

Een verhoogde kans op het ontwikkelen van OSA bij kinderen met downsyndroom kan goed verklaard

worden door verschillende predisponerende factoren: midfaciale hypoplasie, macroglossie, retrognatie, verkorte pharynxgboog, glossoptosis, mandibulaire hypoplasie, laryngomalacie, en bovenal algehele hypotonie. Ook komt hypertrofie van de tongamandelen meer voor. Obesitas wordt net als bij normaal ontwikkelende (NO) kinderen gezien als belangrijke risicofactor (Basil, 2016; Chamseddin, 2019; Shires, 2010).

Studies binnen het literatuuronderzoek (PICO) naar de gemiddelde nachtelijke O2-saturatie laten geen klinisch significante verschillen zien tussen kinderen met en zonder downsyndroom. De oxygen desaturation Index (ODI) is een maat voor het aantal saturatiedalingen ten opzichte van baseline van 3 of 4% per uur. Twee van de 3 studies in de PICO die deze uitkomstmaat rapporteerden vonden een significant toename van de ODI in de downsyndroom-groep. Een saturatiedaling van 3 tot 4% ten opzichte van baseline heeft echter niet in alle gevallen klinische consequenties. In de klinische praktijk wordt de ODI daarom weinig gebruikt; voor de definitie van OSA en de bepaling van ernst wordt eigenlijk alleen gekeken naar de AHI. De tijdsduur van ernstiger desaturaties, bijvoorbeeld tot onder de 90%, wordt wel als klinisch relevant gezien, maar deze kon binnen de PICO niet beschreven worden door het ontbreken van gegevens. Dat de O2-saturatie bij kinderen met downsyndroom en OSA langdurig laag kan zijn is wel eerder beschreven. In een retrospectieve beschrijvende case serie uit een 3e-lijnscentrum met 142 PSG's bij kinderen met downsyndroom bedroeg de gemiddelde tijdsduur met een O2-saturatie onder 88 % 14,3 minuten (SD 28,5 min.) per nacht - sommige kinderen hadden vele uren per nacht dergelijk lage waardes. Dergelijke lage O2-saturatiewaarden zijn eerder significant gecorreleerd aan hogere AHI-scores (Fan, 2017).

Met betrekking tot slaapefficiëntie, totale slaaptijd en wakker worden gedurende de nacht, werden bij binnen het literatuuronderzoek opgenomen studies wisselende resultaten gevonden, waarbij ook weer opgemerkt moet worden dat de controlegroep meestal bestond uit kinderen zonder downsyndroom met OSA-klachten.

Fernandez (2017) beschreef 66 jonge kinderen met downsyndroom (5 tot 67 maanden) en vergeleek ze met leeftijd gematchte kinderen zonder downsyndroom uit de algemene bevolking. Hij vond bij actigrafie in de downsyndroom-groep een significant meer gefragmenteerde slaap en een significant kortere slaapduur (> 30 min korter). Een kortere slaapduur bij jonge kinderen met downsyndroom werd ook gezien in gecontroleerd onderzoek met behulp van de Brief Infant Sleep Questionnaire - BISQ (Yau, 2019). Rosen (2020) vond bij een geselecteerde groep kinderen met downsyndroom een prevalentie van restless legs (periodic movements of limbs in sleep PMLS) van 33,1% (normaal 1,2 tot 7,7%).

Vragenlijsten zijn goed bruikbaar voor het in kaart brengen van de door ouders ervaren slaapproblemen bij hun kinderen. Veelgebruikt en gevalideerd voor kinderen van 4 tot 10 jaar in de Nederlandse situatie is de Child Sleep Habits Questionnaire, ofwel "Slaapgewoonte vragenlijst" (van Litsenburg, 2010). Deze is onder andere te vinden via de Richtlijn Gezonde slaap en slaapproblemen bij kinderen (NCJ, 2017). Hierin staat overigens heel veel lezenswaardigs over voorkomen, signalering en aanpak van slaapproblematiek bij kinderen in het algemeen, plus advisering van ouders, ook vaak goed van toepassing bij kinderen met een beperking: https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/?richtlijn=40&rlpag=1888.

Bij kinderen met downsyndroom wordt bij driekwart of méér slaapproblematiek in de klinische range gerapporteerd, tegenover bij ongeveer de helft van de groep zonder downsyndroom (Maris, 2016; Carter,

2009). Er is vaker angst en onwil om naar bed te gaan, bij ongeveer een derde co-slapen met een ouder, bij meer dan de helft rusteloze slaap, en vaker tussendoor ontwaken en ’s nachts wisselen van bed; parasomnieën als tandenknarsen en praten in de slaap komen ook bij ongeveer een derde van de kinderen met downsyndroom voor; dit alles gaat gepaard met toegenomen slaperigheid overdag en vaker overdag indutten bijvoorbeeld tijdens autoritten 60% (Breslin, 2014).

De oorzaak van de insomnie lijkt met name gerelateerd aan neurocognitieve factoren zoals prikkelverwerkingsproblematiek en omgevings- plus opvoedingsaspecten. Anders dan misschien verwacht kan geen eenduidige relatie gelegd worden met voorkomen of ernst van OSA en de door ouders gerapporteerde slaapproblematiek, zelfs niet met symptomen als snurken en gaspen (Maris, 2016; Yau, 2019) - zie ook de module 'Screening op slaapproblemen en OSA'.

De werkgroep heeft de ervaring dat afwijkende slaaphoudingen door ouders van kinderen met downsyndroom vaker in de spreekkamer worden gerapporteerd dan door ouders van kinderen zonder downsyndroom. Echter, systematisch literatuuronderzoek is schaars; er zijn aanwijzingen dat er meer op de buik wordt geslapen of voorover vanuit zittende positie (Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011). Dergelijke afwijkende slaaphoudingen worden ook vaker gezien bij kinderen met OSA (met of zonder downsyndroom), mogelijk om de mate van obstructie te verminderen (CBO, 2013). Kuroda (2017) vond in een groep van 1149 kinderen en jongvolwassenen met downsyndroom dat maar liefst 42% een afwijkende slaaphouding vertoonde volgens de ouders, en dat er een significante relatie was met door ouders bemerkte tekenen van OSA en nachtelijk ontwaken. Bij PSG werd echter geen significant verschil gevonden in de AHI tussen de verschillende slaaphoudingen. Het blijft dus onduidelijk of een afwijkende slaaphouding gerelateerd is aan (het verminderen van) OSA, of dat het meer als een typische parasomnie bij downsyndroom moet worden gezien.

Gevolgen van slaapstoornissen voor patiënten en hun verzorgers - klinische relevantie van symptomen
Voor kinderen met downsyndroom, die toch al intellectueel en fysiek beperkt zijn, is het belangrijk om de gevolgen van slaapstoornissen te voorkómen of te verminderen. Onderstaande paragrafen behandelen de relatie tussen verstoorde slaap en OSA met gevolgen voor ontwikkeling, gedrag, lichamelijke functies en gezin.

Ook de kwaliteit van leven van ouders van kinderen met downsyndroom en OSA is vaak beperkt door de gevolgen van OSA (Choi, 2019). Behandeling kan leiden tot een verbetering van de kwaliteit van leven van gezinnen met kinderen met downsyndroom.

Ontwikkeling en gedrag
Verstoorde slaap is geassocieerd met leer- en gedragsproblemen (CBO, 2013), en uit veel studies blijkt deze relatie ook bij kinderen met downsyndroom aantoonbaar. Problemen die worden beschreven zijn onder andere: opstandig gedrag en angst (Esbensen, 2018), een minder goede concentratie (Esbensen, 2018), hyperactiviteit en impulsiviteit (Esbensen, 2018), verminderde capaciteiten in het dagelijks functioneren (Churchill, 2015) op vrijwel alle levensterreinen, onder andere communicatie, zelfverzorging, school, recreatie, mobiliteit, maaltijdgebruik en cognitief functioneren (Breslin, 2014; Marchal, 2013). Een studie door Breslin (2014) toonde dat het verbale IQ van kinderen met downsyndroom met OSA (AHI> 1,5 /u) gemiddeld 9

punten lager lag dan bij kinderen zonder OSA. Een significante associatie tussen OSA en verminderde executieve functies wordt beschreven door Breslin (2014) en Joyce (2019). Brooks (2015) vond geen negatief verband tussen OSA en neurocognitief functioneren, maar zag wel een significante verbetering in concentratie (Connors vragenlijst) binnen de kleine groep (N=5) wiens OSA succesvol werd behandeld middels tonsillectomie of CPAP.

Lichamelijke gevolgen: Cardiale gevolgen en pulmonale hypertensie (PH)
OSA kan bij gezonde kinderen leiden tot systemische hypertensie (Kwok, 2008) en bij hoogrisico-groepen is er ook een verband met pulmonale hypertensie aangetoond (Ismail, 2015). Kinderen met downsyndroom hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van pulmonale hypertensie, onafhankelijk van congenitale hartafwijkingen, en lijken in dat opzicht extra kwetsbaar. Er zijn aanwijzingen dat de kans op cardiovasculaire complicaties door OSA bij downsyndroom iets hoger ligt dan in de algemene populatie (Horne, 2019).

Kosten (middelenbeslag)
Als bij kinderen met downsyndroom systematischer aandacht komt voor slaapstoornissen, zal de vraag naar vervolgonderzoek toenemen. Dit zal extra kosten met zich meebrengen voor onderzoek en zo nodig behandeling. Anderzijds, als er daadwerkelijk sprake is van slaapstoornissen, dan zou behandeling kunnen leiden tot een verbetering van fysiek, sociaal en cognitief functioneren.

Rationale
Aanbeveling-1
Op basis van de in de PICO geëvalueerde literatuur met gecontroleerde studies konden geen harde conclusies getrokken worden ten aanzien van het voorkomen van OSA, nachtelijke hypoxemie, insomnie en een afwijkende slaaphouding bij kinderen met downsyndroom in vergelijking met kinderen zonder downsyndroom. Echter, de controlegroepen van kinderen zonder downsyndroom waren bij vrijwel alle studies geselecteerd op het voorkomen van klachten in verband met OSA, evenals een deel van de patiënten met downsyndroom. Op basis van de ervaring van de werkgroep en een groot aantal beschrijvende studies, ook cross-sectioneel in de populatie kinderen met downsyndroom, is er een sterk vermoeden dat de prevalentie van slaapproblemen verhoogd is bij kinderen met downsyndroom. Voor OSA wordt geschat dat de helft van de kinderen met downsyndroom hiermee te maken krijgt.

Er is in veel studies gevonden dat OSA en een verstoorde slaap bij kinderen geassocieerd is met klachten van vermoeidheid, verminderd neurocognitief functioneren, verminderde schoolprestaties, en in enkele gevallen, bij zeer ernstig OSA, het ontstaan van pulmonale hypertensie. De studies die zijn verricht bij kinderen met downsyndroom lijken deze associaties te bevestigen, ook een mogelijk verhoogd risico op de zeldzame complicatie van pulmonale hypertensie. OSA bij kinderen met downsyndroom lijkt bovendien gecorreleerd met een mindere kwaliteit van leven van ouders. Adequate signalering van slaapproblemen en OSA is derhalve essentieel.

Aanbeveling-2
Een afwijkende slaaphouding (zittend of vanuit zit voorover met het hoofd op de matras) wordt bij kinderen met downsyndroom in een hoog percentage gemeld. Het is niet duidelijk of deze afwijkende houding gerelateerd is aan OSA, een bescherming vormt tegen OSA, of moet worden gezien als een parasomnie

specifiek voor downsyndroom.

Onderbouwing

Achtergrond

Verstoorde slaap kan leiden tot uiteenlopende klachten, zoals concentratieproblemen, gedragsproblemen, vermoeidheid en slaperigheid. Bij kinderen met downsyndroom worden dit soort klachten veel in de spreekkamer genoemd. In de literatuur wordt een verhoogd voorkomen van slaapproblemen en slaapademhalingsstoornissen frequent beschreven, in het bijzonder OSA. In deze module proberen we een antwoord te vinden op de vraag hoe vaak OSA en andere slaapproblemen voorkomen bij kinderen met downsyndroom in vergelijking met kinderen zonder downsyndroom, op basis van goed opgezette en gecontroleerde studies.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	It is uncertain whether AHI/RDI is increased in children with DS compared to TD children *Sources: (Dahlqvist, 2003; Joyce & Dimitriou, 2017; Levanon, 1999; Ng, 2006; Senthilvel & Krishna, 2011)*

Very low GRADE	It is uncertain whether ODI is increased in children with DS, as compared to TD children *Sources: Joyce & Dimitriou, 2017; Lin, 2014; Ng, 2006)*

Very low GRADE	It is uncertain whether nocturnal saturation is decreased in children with DS, as compared to TD children *Sources: (Levanon, 1999; Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011)*

Very low GRADE	It is uncertain whether total sleep time is decreased in children with DS, as compared to TD children *Sources: (Levanon, 1999; Lin, 2014; Miano, 2008; Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011)*

Very low GRADE	It is uncertain whether sleep efficiency is decreased in children with DS, as compared to TD children *Sources: (Levanon, 1999; Lin, 2014; Miano, 2008; Ng, 2006; Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011)*

Very low GRADE	It is uncertain whether children with DS experience an elevated percentage of wake after sleep onset, compared to TD children *Sources: (Lin, 2014; Miano, 2006)*

Very low GRADE	It is uncertain whether CSHQ is increased in children with DS, as compared to TD children *Sources: (Maris, 2016)*

Very low GRADE	It is uncertain whether sleeping in prone or leaning forward position is more frequent in children with DS, as compared to TD children *Sources: (Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011)*

Samenvatting literatuur

Description of studies

Five studies reported on AHI. These studies differ in the source of the population, location of measurement (for example clinical or at home) and type of measurement. These studies also have differences in the way AHI is presented. An overview of source population, measurements and outcome measures is presented in table 1.

Six studies reported on nocturnal desaturation (Joyce & Dimitriou, 2017; Levanon, 1999; Lin, 2014; Ng, 2006; Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011), measured either by PG at home (Joyce & Dimitriou, 2017), or by clinical PSG (Levanon, 1999; Lin, 2014; Ng, 2006; Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011). Nocturnal saturation was expressed as a mean saturation during sleep (Levanon, 1999; Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011), or as an ODI, expressed as the number of times/h that oxygen saturation drops by 3 or more percent (Joyce & Dimitriou, 2017), or 4 or more percent (Lin, 2014; Ng, 2006). An overview of source population, measurements and outcome measures is also presented in table 1.

Table 1 Studies reporting on apnea-hypopnea events and desaturations during sleep

reference	source population	exposed	non-exposed	measurement	Apnea-hypopnea measurement	Desaturation measurement
Dahlqvist et al. (2003)	Population based cohort study	DS 2-10y	Siblings of DS children	Clinical PG, TST by pressure sensitive bed measurements	AHI -	X
Joyce & Dimitriou (2017)	Population based cohort study	DS	TD via nurseries, and posters, recruiting "children who snore"	Home PG, Sleep diary	AHI	ODI >=3%
Levanon et al. (1999)	Sleep center cohort study	DS breathing difficulties during sleep	TD snorers	Questionnaire, Clinical PSG	RDI	Mean saturation
Lin et al. (2014)	Sleep center cohort study	DS <= 18y, suspected OSA	TD suspected OSA	Clinical PSG, Transcutaneous CO2	X	ODI >=4% -
Miano et al. (2008)	Clinical cohort study	DS	TD	Clinical PSG	X	X
Ng et al. (2006)	Population based cohort study	DS via Down Syndrome Association	Snoring TD	Clinical PSG	AHI	ODI>=4%
Nisbet et al. (2014)	Sleep center case- control study	DS	TD from same clinic	Clinical PSG	X	Mean saturation
Senthilvel & Krishna (2011)	Sleep center cohort study	DS 2-18y	TD suspected OSA	Clinical video PSG	AHI	Mean saturation

DS: Down syndrome, TD: typical developing children
PG: polygraphy, PSG: polysomnography
AHI: apnea-hypopnea index, RDI: respiratory disturbance index

Clinical PSG recordings of TST were presented by 5 authors (Levanon, 1999; Lin, 2014; Miano, 2008; Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011). All studies were derived from a clinical setting. All studies, except the study by Nisbet (2014), used a cohort design.

The 5 studies mentioned above also present data on SE. Additionally, Ng (2006) presents data on SE in a population based sample. This sample was drawn from the Hong Kong Down Syndrome Association. Cases were recruited by mail.

Two studies reported on wake after sleep onset (Lin, 2014; Miano, 2008). Lin (2014) reported results of a sleep center case control study comparing DS children with TD children. Controls were matched for sex, age, OSA severity and year of PSG. Despite matching, cases and controls differed significantly on OAHI. However, differences in OAHI were not clinically relevant.

Miano (2008) describes a clinically cohort study, comparing DS children attending a neurological clinic with TD, matched for age and gender from the same urban area. Subjects being obese or having signs of sleep disordered breathing were excluded. Main characteristics regarding TST, SE and wake after sleep onset are summarized in table 2.

Table 2 studies reporting on sleeping time and awakenings

reference	source population	exposed	non-exposed	measurement	TST	Sleep efficiency	Awakenings
Levanon et al. (1999)	Sleep center cohort study	DS, breathing difficulties during sleep	TD, snorers	Questionnaire, Clinical PSG	TST	SE	X
Lin et al. (2014)	Sleep center cohort study	DS, <= 18y, suspected OSA	TD, suspected OSA	Clinical PSG, Transcutaneous CO2	TST	SE	WASO
Miano et al. (2008)	Clinical cohort study	DS	TD	Clinical PSG	TST	SE	WASO
Ng et al. (2006)	Population based cohort study	DS, via Down Syndrome Association	Snoring TD	Clinical PSG	X	SE	X
Nisbet et al. (2014)	Case- control sleep center study	DS	TD, from same clinic	Clinical PSG	TST	SE	X
Senthilvel & Krishna (2011)	Sleep center cohort study	DS 2-18y	TD, suspected OSA	Clinical video PSG	TST	SE	X

DS: Down syndrome, TD: typical developing children
PG: polygraphy, PSG: polysomnography
TST: total sleep time, SE: sleep efficiency, WASO: wake after sleep onset, A/Aw index: arousal/awakenings index

Results from the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) are presented by Maris (2016). In this clinical cohort study, children with DS < 12.9 years, visiting the ENT-department of a university hospital, are compared to healthy school-aged TD children.

Finally, sleep position is addressed by 3 authors (Dahlqvist, 2003; Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011). Dahlqvist (2003) presents a population-based cohort study, comparing 2- to 10-year-old DS children with siblings of these children. Children with DS had higher BMI and larger tonsils. Also, some DS children underwent tonsillectomy or a heart operation, in contrast to controls.

Nisbet (2014) reports a retrospective case-control chart review study. Children were included if they had a PSG between August 2008 and January 2013. DS children are compared to healthy TD children, matched for age, gender, AHI and year of PSG. Despite matching, AHI differed significantly, although difference seem not clinically relevant.

Senthilvel & Krishna (2011) compared DS children, aged 2 to 18 years, visiting a sleep center, with age and gender matched healthy children, suspected of having OSA. In this study, children with DS had a significant higher BMI than controls. Also, a history of hypothyroidy was significantly more present in the DS group.

Results

OSA

Studies investigating AHI were heterogeneous. Two studies (Dahlqvist, 2003; Senthilvel & Krishna, 2011) did not find a difference in AHI between children with DS and controls. Joyce & Dimitriou (2017) found a significant higher AHI in DS children, when using home PG measurement. Ng (2006) and Senthilvel & Krishna (2011) described a higher median AHI, measured by PSG, in univariate analysis. Levanon (1999) reported RDI, but defined this identical to AHI, as the amount of obstructive, central and mixed apneas and hypopneas per hour of sleep. Outcome measures are summarized in table 3. Studies did either not differ regarding AHI, or showed a higher AHI, sometimes significantly, in children with DS. Thereby it should be noted that 4 out of 5 of these studies (all but Dahlqvist (2003) preferentially sampled TD children with snoring or other symptoms suggestive of OSA. Measurement by PG might underestimate AHI, when compared to measurement by PSG.

Table 3 AHI, mean and median values

Reference	Measurement	DS children / Controls
Dahlqvist et al. (2003)	Clinical PG AHI (mean (Sd))	1.2 (1.5) / 0.8 (0.5)
Joyce & Dimitriou (2017)	Home PG AHI (mean (Sd))	4.03 (1.40) / 1.31 (0.38) p 0.07
Levanon et al. (1999)	PSG RDI (mean (Sd))	2.8 (2.3) / 0.6 (0.4) p <0.05
Ng et al. (2006)	PSG AHI (median (range))	1.80 (0.40-7.10) / 0.50 (0.00-2.03) p 0.041
Senthilvel & Krishna (2011)	PSG AHI (median (IQR)	4.3 (3.0-7.8) / 5.1 (1.9-9.6)

DS: Down syndrome, TD: typical developing children
PG: polygraphy, PSG: polysomnography
AHI: apnea-hypopnea index, oAHI: obstructive apnea-hypopnea index, RDI: respiratory disturbance index

Nocturnal desaturation and ODI

The 6 studies investigating nocturnal desaturation are heterogeneous. Many different outcome measures are used to classify nocturnal desaturation. When looking at ODI, by home-PG measurement, Joyce found cases with DS had significant higher ODI than TD children. A significant higher nocturnal ODI was also found by Ng (2006), when using measurement by clinical PSG. In contrary, Lin (2014) did not find any differences in ODI, by clinical PSG. Outcome measures a summarized in table 4.

Regarding nocturnal saturation, 2 studies (Levanon, 1999, Senthilvel & Krishna, 2011) reported no differences between DS and TD children. Nisbet (2014) did report a significant, but clinically only slightly lowered, nocturnal saturation for DS children compared to TD children, while matching the 2 groups for OSA severity. Outcome measures a summarized in table 4.

Table 4 ODI and nocturnal saturation

Reference	Measurement	DS children / Controls
Joyce & Dimitriou (2017) (population based)	Home PG; ODI >=3% (mean (Sd))	8.06 (2.20) / 1.64 (0.42) p 0.009
Lin et al., 2014) (sleep center based)	Clinical PSG ODI >=4% (mean (Sd))	2.4 (0.8-9.3) / 1.5 (0.4-6.0)
Ng et al. (2006) (population based)	Clinical PSG ODI >=4% (median (IQR))	2.75 (0.65-14.18) / 0.30 (0.00-0.53) p 0.001*
Levanon et al. (1999) (sleep center based)	PSG (mean (Sd)) Nocturnal saturation	94 (4.3) / 96.6 (1.3)
Nisbet et al. (2014) (sleep center based)	PSG Nocturnal saturation (median (IQR))	96 (95, 97) / 97 (96, 98) p < 0.001
Senthilvel & Krishna (2011) (sleep center based)	PSG (median (IQR) Nocturnal saturation (median,IQR))	95 (94-96) / 96 (95-97)

Total sleep time, sleep efficiency and wake after sleep onset
Five studies ((Levanon, 1999; Lin, 2014; Miano, 2008; Nisbet, 2014; Senthilvel & Krishna, 2011) report on TST for DS children, compared to TD children. All are sleep center studies, using clinical PSG. 4 of 5 studies (Levanon, 1999; Lin, 2014; Miano, 2008; Senthilvel & Krishna, 2011) found no differences in TST between DS and TD children. In contrast, Nisbet (2014) reported a lower TST in DS children (median 430min (IQR 391 to 468.5)) compared to TD children (median 442.5min (IQR 79.7 to 91.7) p 0.03). As this difference is less than 15 minutes, it cannot be considered clinically relevant.

SE was reported on by 6 authors. Levanon (1999), Lin (2014), Ng (2006) and Senthilvel & Krishna (2011) did not find differences between DS and TD children. Miano (2008) reported lower mean SE in DS children (80.8% (Sd 10.84%), compared to controls (93.5%, (Sd 4.43%)). Nisbet (2014) described lower median SE in DS, 83% (IQR 73.8 to 88.4)) compared to TD children (87.7 (IQR 79.7 to 91.7)).

Regarding wake after sleep onset (WASO), no differences between DS and TD were described by (Lin (2014). In contrary, Miano (2008) found a higher mean percentage WASO in children with DS (13.5 (Sd 8.40)) compared to TD children (2.2 (Sd 2.18)).

CSHQ
Maris (2016) found an increased CSHQ median total score for children with DS (44.0, range 40.0 to 48.0) compared to controls 38 (36.0 to 42.0).

Sleeping position
When looking at sleeping in prone position, no difference between DS and TD children was found by Senthilvel & Krishna, 2011). However, Nisbet (2014) reported that DS children slept more often in prone position as percentage of TST (median 12.6 (IQR 0, 41.9)), compared to controls (median 3.9 (IQR 0, 22)).

Only Senthilvel & Krishna, 2011) described sleeping in leaning forward position. This was seen more often in children with DS (9 individuals (53%), compared to TD children.

Level of evidence of the literature
Starting with a high level of evidence for prognostic observational studies, the level of the quality of evidence regarding the outcome measures AHI, ODI, nocturnal saturation, TST, SE, WASO, CSHQ and sleeping position was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias); applicability (bias due to indirectness); and number of included patients (imprecision).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

1. Is OSA more frequent in children with Down syndrome (DS) compared to typical developing (TD) children.
2. Is nocturnal oxygen desaturation more frequent in children with DS compared to TD children.
3. Do children with DS experience more insomnia, compared to TD children.
4. Is sleeping position different in children with DS compared to TD children.

P: children with DS;
I:` -;
C: TD children;
O:
1. (obstructive) apnea-hypopnea index ((O)AHI)/ respiratory disturbance index (RDI).
2. nocturnal desaturation, lowered oxygen desaturation index (ODI).
3. total sleep time (TST), sleep efficiency (SE), wake after sleep onset (WASO), total Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) score.
4. sleeping in prone or leaning forward position.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered (O)AHI, RDI, nocturnal oxygen desaturation, ODI, SE, TST and sleeping position as critical outcome measures for decision making; and WASO and CSHQ total score as important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 26th 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 330 hits. Studies were selected based on the following criteria: original research comparing children with DS with normal developing children, reporting the outcome on sleep disorders in general and on sleep apnea, nocturnal hypoxia, insomnia and sleeping position. 22 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 13 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 9 studies were included.

Results
Nine studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Austeng, M. E., Øverland, B., Kværner, K. J., Andersson, E.-M., Axelsson, S., Abdelnoor, M., & Akre, H. (2014). Obstructive sleep apnea in younger school children with Down syndrome. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 78(7), 1026–1029.
Basil, J. S., Santoro, S. L., Martin, L. J., Healy, K. W., Chini, B. A., & Saal, H. M. (2016). Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. The Journal of pediatrics, 173, 143–148.
Breslin, J., Spanò, G., Bootzin, R., Anand, P., Nadel, L., & Edgin, J. (2014). Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome. Developmental Medicine & Child Neurology, 56(7), 657–664.
Brooks, L. J., Olsen, M. N., Bacevice, A. M., Beebe, A., Konstantinopoulou, S., & Taylor, H. G. (2015). Relationship between sleep, sleep apnea, and neuropsychological function in children with Down syndrome. Sleep and Breathing, 19(1), 197–204.
Bull, M. J., & Committee on Genetics. (2011). Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics, 128(2), 393–406. https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605.
Carter, M., McCaughey, E., Annaz, D., & Hill, C. M. (2009). Sleep problems in a Down syndrome population. Archives of disease in childhood, 94(4), 308–310.
CBO. (2013). OSAS bij kinderen—Korte beschrijving—Richtlijn—Richtlijnendatabase. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/osas_bij_kinderen/osas_bij_kinderen_-_korte_beschrijving.html.
Chamseddin, B. H., Johnson, R. F., & Mitchell, R. B. (2019). Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: Demographic, clinical, and polysomnographic features. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 160(1), 150–157.

Choi, E. K., Jung, E., Van Riper, M., & Lee, Y. J. (2019). Sleep problems in Korean children with Down syndrome and parental quality of life. Journal of Intellectual Disability Research, 63(11), 1346–1358.
Churchill, S. S., Kieckhefer, G. M., Bjornson, K. F., & Herting, J. R. (2015). Relationship between sleep disturbance and functional outcomes in daily life habits of children with Down syndrome. Sleep, 38(1), 61–71.
Dahlqvist, A., Rask, E., Rosenqvist, C.-J., Sahlin, C., & Franklin, K. A. (2003). Sleep apnea and Down's syndrome. Acta Oto-Laryngologica, 123(9), 1094–1097.
de Miguel-Díez, J., Villa-Asensi, J. R., & Álvarez-Sala, J. L. (2003). Prevalence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: Polygraphic findings in 108 children. Sleep, 26(8), 1006–1009.
Dyken, M. E., Lin-Dyken, D. C., Poulton, S., Zimmerman, M. B., & Sedars, E. (2003). Prospective polysomnographic analysis of obstructive sleep apnea in down syndrome. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 157(7), 655–660.
Esbensen, A. J., Hoffman, E. K., Beebe, D. W., Byars, K. C., & Epstein, J. (2018). Links between sleep and daytime behaviour problems in children with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research: JIDR, 62(2), 115–125.
Fan, Z., Ahn, M., Roth, H. L., Li, L., & Vaughn, B. V. (2017). Sleep apnea and hypoventilation in patients with Down syndrome: Analysis of 144 polysomnogram studies. Children, 4(7), 55.
Fernandez, F., Nyhuis, C. C., Anand, P., Demara, B. I., Ruby, N. F., Spanò, G., Clark, C., & Edgin, J. O. (2017). Young children with Down syndrome show normal development of circadian rhythms, but poor sleep efficiency: A cross-sectional study across the first 60 months of life. Sleep Medicine, 33, 134–144.
Hill, C. M., Evans, H. J., Elphick, H., Farquhar, M., Pickering, R. M., Kingshott, R., Martin, J., Reynolds, J., Joyce, A., & Rush, C. (2016). Prevalence and predictors of obstructive sleep apnoea in young children with Down syndrome. Sleep medicine, 27, 99–106.
Horne, R. S., Wijayaratne, P., Nixon, G. M., & Walter, L. M. (2019). Sleep and sleep disordered breathing in children with Down syndrome: Effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system. Sleep medicine reviews, 44, 1–11.
Ismail, K., Roberts, K., Manning, P., Manley, C., & Hill, N. S. (2015). OSA and pulmonary hypertension: Time for a new look. Chest, 147(3), 847–861.
Joyce, A., & Dimitriou, D. (2017). Sleep-disordered breathing and cognitive functioning in preschool children with and without Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 61(8), 778–791.
Joyce, A., Elphick, H., Farquhar, M., Gringras, P., Evans, H., Bucks, R. S., Kreppner, J., Kingshott, R., Martin, J., & Reynolds, J. (2019). Obstructive sleep apnoea contributes to executive function impairment in young children with Down syndrome. Behavioral Sleep Medicine, 1–11.
Kuroda, H., Sawatari, H., Ando, S., Ohkusa, T., Rahmawati, A., Ono, J., Nishizaka, M., Hashiguchi, N., Matsuoka, F., & Chishaki, A. (2017). A nationwide, cross-sectional survey on unusual sleep postures and sleep-disordered breathing-related symptoms in people with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 61(7), 656–667.
Kwok, K., Ng, D. K., & Chan, C. (2008). Cardiovascular changes in children with snoring and obstructive sleep apnoea. Ann Acad Med Singapore, 37(8), 715–721.
Lee, C.-F., Lee, C.-H., Hsueh, W.-Y., Lin, M.-T., & Kang, K.-T. (2018). Prevalence of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: A meta-analysis. Journal of Clinical Sleep Medicine, 14(5), 867–875.
Levanon, A., Tarasiuk, A., & Tal, A. (1999). Sleep characteristics in children with Down syndrome. The Journal of pediatrics, 134(6), 755–760.
Lin, S. C., Davey, M. J., Horne, R. S., & Nixon, G. M. (2014). Screening for obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. The Journal of pediatrics, 165(1), 117–122.
Marchal, J. P., Maurice-Stam, H., Hatzmann, J., van Trotsenburg, A. P., & Grootenhuis, M. A. (2013). Health related quality of life in parents of six to eight year old children with Down syndrome. Research in developmental disabilities, 34(11), 4239–4247.
Maris, M., Verhulst, S., Wojciechowski, M., Van de Heyning, P., & Boudewyns, A. (2016). Sleep problems and obstructive sleep apnea in children with Down syndrome, an overview. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 82, 12–15.
Miano, S., Bruni, O., Elia, M., Scifo, L., Smerieri, A., Trovato, A., Verrillo, E., Terzano, M. G., & Ferri, R. (2008). Sleep phenotypes of intellectual disability: A polysomnographic evaluation in subjects with Down syndrome and Fragile-X syndrome. Clinical neurophysiology, 119(6), 1242–1247.
Ng, D. K., Hui, H. N., Chan, C. H., Kwok, K. L., Chow, P. Y., Cheung, J. M., & Leung, S. Y. (2006). Obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome. Singapore medical journal, 47(9), 774.
Nisbet, L. C., Phillips, N. N., Hoban, T. F., & O'Brien, L. M. (2014). Effect of body position and sleep state on obstructive sleep

apnea severity in children with Down syndrome. Journal of Clinical Sleep Medicine, 10(1), 81–88.
Rosen, D., Berbert, L., & Weller, E. (2020). High prevalence of periodic limb movements of sleep in children with Down syndrome. Journal of Clinical Sleep Medicine, 16(3), 347–352.
Senthilvel, E., & Krishna, J. (2011). Body position and obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. Journal of Clinical Sleep Medicine, 7(2), 158–162.
Shires, C. B., Anold, S. L., Schoumacher, R. A., Dehoff, G. W., Donepudi, S. K., & Stocks, R. M. (2010). Body mass index as an indicator of obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 74(7), 768–772.
van Litsenburg, R. R. L., Waumans, R. C., van den Berg, G., & Gemke, R. J. (2010). Sleep habits and sleep disturbances in Dutch children: A population-based study. European journal of pediatrics, 169(8), 1009–1015.
Yau, S., Pickering, R. M., Gringras, P., Elphick, H., Evans, H. J., Farquhar, M., Martin, J., Joyce, A., Reynolds, J., & Kingshott, R. N. (2019). Sleep in infants and toddlers with Down syndrome compared to typically developing peers: Looking beyond snoring. Sleep medicine, 63, 88–97.

Behandeling van obstructief slaap apneu (OSA) bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Welke behandeling dient gebruikt te worden voor slaapstoornissen op basis van OSA bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Aanbeveling-1
Bespreek in het overleg met ouders ATE als eerste behandeloptie bij het vermoeden van OSA:

- op grond van symptomen van OSA;
- bij matig tot ernstig OSA (AHI > 5/uur) aangetoond met PSG en/of ernstige desaturaties bij PSG of oximetrie;
- bij mild OSA (AHI 1-5/uur) aangetoond met PSG met duidelijke symptomen.

Individuele factoren die de kans op succesvolle operatie en het risico op complicaties beïnvloeden moeten hierbij meegewogen worden.

Aanbeveling-2
Bij kinderen met downsyndroom:

- met persisterende matige tot ernstige OSA na ATE; of
- met milde OSA met blijvende significante symptomen na ATE; of
- bij wie van ATE werd afgezien

is overleg over behandeling met CPAP met een ervaren multidisciplinair team danwel een centrum gespecialiseerd in slaapstoornissen bij kinderen geïndiceerd.

Overwegingen

De kwaliteit van het bewijs
Zoals beschreven voldeed slechts één studie aan de inclusiecriteria van deze PICO (Sudarsan, 2014). Naast de reeds benoemde beperkingen zijn in deze studie kinderen met downsyndroom en Mucopolysaccharidose tezamen geanalyseerd en zijn resultaten niet naar deze subgroepen uitgesplitst. Bovendien moet men zich realiseren dat de AHI vóór adenotonsillectomie of CPAP in deze studie relatief laag is: 75% van de kinderen had slechts een mild OSA (AHI < 5/uur). Tenslotte is het, door het ontbreken van een placebo of “watchful waiting” groep, niet uit te sluiten dat verbetering in AHI en symptomen in beide groepen (deels) gerelateerd is aan een gunstig natuurlijk beloop en dus ook zonder behandeling zou zijn opgetreden. Ondanks al deze en eerder vermeldde beperkingen biedt de studie van Sudarsan ondersteunend bewijs voor het nut van zowel ATE als CPAP bij OSA in kinderen met downsyndroom of Mucopolysaccharidose, zonder een duidelijke voorkeur voor een van de twee behandelmodaliteiten.

Overige relevante literatuur

Het effect van ATE bij kinderen met OSA is eerder overtuigend aangetoond in een RCT met n=400 kinderen (Marcus, 2013). In deze studie werd significant vaker een normalisering van PSG (gedefinieerd als een AHI < 2 events/uur én obstructieve apneu hypopneu index (OAHI) < 1 events/uur) gevonden 7 maanden na ATE, vergeleken met de groep waarin werd afgewacht (79% versus 46%, P< 0.001). Meerdere auteurs beschrijven echter een mogelijk verlaagde effectiviteit van ATE bij kinderen met downsyndroom ten opzichte van kinderen zonder downsyndroom (Farhood, 2017; Ingram, 2017; Maris, 2017; Merrell & Shott, 2007; Shete, 2010; Thottam, 2015). Deze uitsluitend retrospectieve studies includeerden alleen kinderen met downsyndroom die op klinische gronden verwezen werden voor ATE, waardoor er een risico op selectiebias bestaat. Een gepoolde analyse van 3 studies (n=68 totaal) toonde een halvering van de preoperatief gemeten AHI na ATE (-51% AHI ($CI_{95\%}$ -46% tot -55%); slechts een kwart van de kinderen bereikte hierdoor normalisering van AHI (AHI < 1) (Nation & Brigger, 2017). Shete (2010) vergeleek de effecten van ATE op OSA bij 11 kinderen met downsyndroom en 9 kinderen zonder downsyndroom retrospectief en beschreef een normalisering bij 18% van de kinderen met downsyndroom versus 55% bij de kinderen zonder downsyndroom (Shete, 2010). Op basis van deze observationele data vermeldt de ERS Task Force Report voor OSAS bij kinderen, downsyndroom als een belangrijke risicofactor voor persisterende OSA na ATE (Kaditis, 2017). De meeste klinische richtlijnen adviseren om bij kinderen met downsyndroom standaard een controle PSG te verrichten na ATE (CBO, 2013; Kaditis, 2017; Marcus, 2013). Ook na een aanvankelijke goede verbetering na ATE kan bij kinderen met downsyndroom na verloop van tijd OSA opnieuw optreden; risicofactoren voor dergelijke recidieven zijn niet goed bekend en regelmatige her-evaluatie van symptomen blijft dus belangrijk (Nehme., 2019).

Een lagere effectiviteit van ATE bij downsyndroom ten opzichte van normaal ontwikkelende kinderen zou deels verklaard kunnen worden door een hogere BMI, hetgeen een onafhankelijke risico factor is voor persisterende OSA na ATE (Costa & Mitchell, 2009). Naast de hypertrofie van adenoïd en/of tonsillair weefsel komt bij kinderen met downsyndroom ook vaker hypertrofie van de tongtonsillen voor (Fricke, 2006). Ook kunnen een of meerdere van de volgende bijzonderheden een rol spelen in de obstructie van de bovenste luchtweg: algehele hypotonie, midfaciale hypoplasie, verkortte pharynxboog, macroglossie, glossoptosis, retrognatie, mandibulaire hypoplasie en laryngomalacie. Hierdoor is het aannemelijk dat er bij downsyndroom vaker multilevel chirurgie nodig is om de obstructie volledig te verhelpen, zoals verwijderen van tongtonsillen, supraglottoplastiek, pharyngoplastiek, of maxillomandibulaire advancement (Ong, 2018). Merrell & Shott (2007) onderzocht retrospectief het effect van een laterale pharyngoplastiek in aanvulling op klassieke ATE bij kinderen met downsyndroom en OSA, maar vond daarvan geen verbetering in postoperatief gemeten AHI (Merrell & Shott, 2007). Prosser (2017) beschreef wel een significante verbetering in AHI na verwijderen van tongtonsillen bij 21 kinderen met downsyndroom die persisterende OSA hadden na eerdere ATE (Prosser, 2017). Skirko (2018) beschreef dat het verwijderen van tongtonsillen bij downsyndroom kinderen een veilige ingreep is; van de 29 kinderen die na een andere KNO-ingreep onvoldoende waren opgeknapt verbeterde de AHI bij 26; bij slechts 17% bleek de OSA nadien geheel te zijn verdwenen (Skirko, 2018). Om een inschatting te maken waar in de luchtweg zich de meest kritische vernauwing bevindt, is gesuggereerd dat slaap geïnduceerde endoscopie (DICE) bijdragend kan zijn in de evaluatie van kinderen met downsyndroom met OSA. Wootten, (2014) (n=11) en Akkina (2018) (n=24) beschreven de resultaten van DICE-gestuurde chirurgische correctie bij kinderen met downsyndroom met OSA; beide studies toonden een

verbeterende trend, maar geen significante verbetering in postoperatieve AHI (Akkina, 2018; Wootten, 2014). Er is in Nederland geen expertisecentrum dat zich specifiek toelegt op de diagnostiek en behandeling van multilevel luchtwegobstructie bij kinderen met downsyndroom.

Ten aanzien van behandeling met CPAP is een belangrijke overweging dat deze alleen effectief kan zijn wanneer deze door kind en familie langdurig worden geaccepteerd en toegepast. Eerdere literatuur toonde aan dat bij normaal ontwikkelende kinderen slechts de helft compliant was met ten minste 4 uur per nacht CPAP-therapie (Marcus, 2006). Het wordt vaak aangenomen dat compliance bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand lager is, maar die aanname wordt niet bevestigd in de beschikbare literatuur. Educatie voorafgaand en ondersteuning tijdens de CPAP-behandeling zal specifiek gericht moeten zijn op kinderen met een verstandelijke beperking. Dudoignon (2017) beschreef dat met een specialistisch team voor ondersteuning een compliance met > 4 uur CPAP per nacht bereikt kon worden bij 9 van de 11 kinderen met downsyndroom (82%) met beschikbare data 2 jaar na starten van therapie. In een studie door Trucco (2018) voldeden na 2 jaar 11 van de 24 kinderen (45%) met CPAP aan het criterium van > 4 uur per nacht (Trucco, 2018). Een vergelijkende (matched-control) studie bij volwassenen toonde aan dat met een intensief trainingsprogramma van de groep met verstandelijke beperking een vergelijkbaar acceptatiepercentage bereikt konden worden als bij de groep zonder intellectuele beperking na 6 weken (60 versus 71%) en na 6 maanden (65% versus 50%) (Luijks, 2017). Recent onderzoek onder kinderen en volwassenen met een verstandelijke beperking bevestigt dat slechts een kwart stopt met CPAP vanwege intolerantie voor de behandeling, en dat 67% van de 9 kinderen doorzetten en dit ook adequaat doet (gemiddeld 8,7 u/nacht) (van den Broek, 2020). Op basis van de beschikbare literatuur lijkt het derhalve aannemelijk dat met intensieve educatie en ondersteuning vergelijkbare slagingspercentages te behalen zijn voor CPAP-therapie bij kinderen met en zonder downsyndroom.

Naast chirurgisch ingrijpen en CPAP is er beperkte ervaring met andere behandelmodaliteiten bij kinderen met downsyndroom. In de praktijk lijkt bevorderen van slapen in zijligging verbetering van OSA te geven, maar hierover is geen literatuur bij kinderen met downsyndroom bekend. Medicamenteuze behandeling met nasale corticosteroïden bij milde OSAS lijkt bij kinderen met downsyndroom geen verbetering te geven, in tegenstelling tot de ervaring bij kinderen zonder downsyndroom (Howard, 2020; Yu, 2020). Bij volwassenen met OSA is hypoglossusstimulatie een nieuwe behandelmodaliteit. De eerste resultaten van hypoglossusstimulatie in 20 kinderen en adolescenten met downsyndroom van 10 tot 21 jaar met persisterende ernstige OSA na ATE, die geen CPAP konden verdragen, lijken positief (Caloway, 2020). De implantatieprocedure kende minimale complicaties en de patiënten tolereerden stimulatie over het algemeen goed. De gemiddelde AHI daalde van 24 vóór therapie naar 3, gemeten bij een korte nachtelijke PSG na 2 maanden follow up; 4 kinderen hielden ernstig OSA, 2 verbeterden naar matig OSA (AHI 5 tot 10), de overige 14 (70%) hadden een AHI < 5. Er was bovendien een significante verbetering in de kwaliteit van leven, bleek uit vragenlijsten voor ouders.

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)</u>
Voor ouders en patiënten kan een belangrijk voordeel van chirurgische behandeling zijn dat er met een eenmalige ingreep in potentie normalisatie van AHI kan worden bereikt. Door postoperatieve zwelling kan aanvankelijk een verslechtering van AHI optreden, maar na ongeveer 6 weken wordt er een positief effect op

AHI verwacht. Belangrijke nadelen van chirurgische correctie zijn de stress en pijn gerelateerd aan opname, anesthesie en chirurgie, alsook infrequente ernstigere complicaties van nabloeding en acute bovenste luchtwegobstructie.

Complicaties van behandeling met CPAP zijn over het algemeen mild en niet levensbedreigend (nasale obstructie, epistaxis, huidirritatie, midfaciale retrusie). Een belangrijk voordeel is dat met CPAP luchtweg collaps op meerdere niveaus tegelijkertijd behandeld kan worden en dit maakt dat effectieve behandeling mogelijk is bij een deel van de kinderen met residuele afwijkingen na eerdere ATE. Het evidente nadeel van CPAP is dat behandeling iedere nacht geïnitieerd en geaccepteerd moet worden door kind en familie en dat deze in principe voor onbepaalde tijd moet worden gecontinueerd. Beschikbare literatuur suggereert dat goede compliance bij kinderen met downsyndroom wel haalbaar is bij intensieve professionele begeleiding.

Het vooruitzicht van langdurige, potentieel levenslange, indicatie voor CPAP maakt dat er in de meeste gevallen primair wordt gekozen voor chirurgisch ingrijpen, en dat non-invasieve ademhalingsondersteuning alleen wordt overwogen bij kinderen met persisterend matig (AHI 5 tot 10 met significante desaturaties en/of subjectieve klachten) of ernstig OSA (AHI > 10). Dit is ook de aanpak die in internationale richtlijnen beschreven/geadviseerd wordt (Kaditis, 2017). Voor- en nadelen van beide behandelmethodes zouden besproken moeten worden met ouders (en kind) om een weloverwogen persoonlijke afweging te kunnen maken tussen de beschikbare behandelmodaliteiten.

Kosten (middelenbeslag)
Het is aannemelijk dat levenslange CPAP-therapie en bijbehorende ondersteuning duurder is dan eenmalige curatieve operatieve ingreep. Voor een goede inschatting hiervan zal een complexe berekening gemaakt moeten worden met kostprijzen, slagingspercentages, risico op recidieven, et cetera. Dergelijke gedetailleerde data zijn niet voorhanden in de huidige literatuur.

Er bestaan geen gerandomiseerde trials over het effect van behandeling van OSA bij kinderen met downsyndroom. Op basis van de CHAT-studie is bekend dat behandeling van OSA bij normaal ontwikkelende kinderen gerelateerd is aan een significante verbetering van de kwaliteit van leven, verlaging van de AHI, en verbetering van de executieve functies, de aandacht, het gedrag en overmatige slaperigheid zoals gerapporteerd door ouders (Marcus, 2013). Dezelfde trend wordt gezien in beschrijvende studies in de groep kinderen met downsyndroom (zie de module 'Slaappatroon'). Op basis van deze evidence is er geen reden om aan te nemen dat gezondheidswinst van effectieve behandeling van OSA bij kinderen met downsyndroom lager is dan bij kinderen zonder downsyndroom. De werkgroep is derhalve van mening dat het te verantwoorden is dat kosten gemaakt worden om OSA adequaat te behandelen, ook bij kinderen met downsyndroom.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Wanneer diagnostiek en behandeling van OSA bij kinderen met downsyndroom laagdrempeliger wordt ingezet zal de huidige capaciteit bij de kindergeneeskundige centra voor thuisbeademing en slaapcentra ontoereikend zijn voor een gedegen instructie en begeleiding van CPAP-therapie bij alle kinderen met downsyndroom met persisterend of recidiverend matig tot ernstig OSA na ATE. Verwacht wordt dat

uitbreiding van capaciteit nodig wordt. Het betreft hier medisch geïndiceerde en verzekerde zorg. De inschatting van de werkgroep na overleg met enkele slaapcentra is dat uitbreiding van deze zorg realiseerbaar is.

Rationale

Aanbeveling-1

Op basis van slechts 1 beschikbare vergelijkende studie kan geen keuze worden gemaakt voor ATE of CPAP als voorkeursbehandeling. Er is geen systematische literatuuranalyse verricht naar de effecten van respectievelijk CPAP of ATE vergeleken met een placebogroep. Op basis van consensus in de werkgroep, aanvullende literatuur en in overeenstemming met adviezen uit internationale richtlijnen, wordt, in analogie met behandeling van OSA bij kinderen zonder downsyndroom, ATE als eerste behandeloptie geadviseerd bij matig tot ernstig OSA (AHI > 5/uur) en bij mild OSA (AHI 1 tot 5/uur) met duidelijke symptomen. Hierbij moet aangetekend worden dat de kans op volledig genezen van OSA na ATE bij kinderen met downsyndroom waarschijnlijk kleiner is dan bij normaal ontwikkelende kinderen. Individuele factoren die kans van slagen van operatie verkleinen (zoals obesitas, aanwijzingen voor multilevel obstructie) of het risico op complicaties vergroten (ernstig verhoogde preoperatieve AHI) dienen besproken en meegewogen te worden in de afweging om tot ATE over te gaan.

Aanbeveling-2

Bij kinderen met persisterende matig tot ernstige OSA (ernstige desaturaties bij oximetrie of AHI > 5/uur bij PSG) of milde OSA (AHI 1 tot 5/uur) en ernstige desaturaties na ATE, of waarbij van ATE werd afgezien, moet behandeling met non-invasieve ademhalingsondersteuning middels CPAP worden overwogen, in overleg mét en vervolgens uitgevoerd en begeleid door een specialistisch multidisciplinair team met specifieke ervaring in het behandelen van kinderen met een verstandelijke beperking.

Onderbouwing

Achtergrond

In Nederland is bij kinderen adenotonsillectomie (ATE) de behandeling van eerste keuze voor obstructief slaap apneu syndroom (OSA) bij zowel kinderen met als kinderen zonder downsyndroom. In tegenstelling tot de situatie bij volwassenen is er weinig ervaring met CPAP (continuous positive airway pressure) behandeling en andere operatieve technieken. Er zijn echter aanwijzingen dat behandeling met ATE bij kinderen met downsyndroom minder effectief is dan bij kinderen zonder downsyndroom, met name uitgedrukt als AHI (apneu-hypopneu index) voor en na de ingreep. Ten aanzien van CPAP-behandeling bestaat er twijfel of deze langdurige en intensieve behandeling wel geaccepteerd wordt door kinderen met downsyndroom.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	It is unclear whether upper airway surgery or non-invasive respiratory support is more beneficial, regarding AHI, in sleep disordered children with DS. *Sources: (Sudarsan, 2014)*

Very low GRADE	It is unclear whether upper airway surgery or non-invasive respiratory support is more beneficial, regarding ESS-C score, in sleep disordered children with DS. *Sources: (Sudarsan, 2014)*

Samenvatting literatuur

Description of studies

Sudarsan (2014) compared the efficacy of adenotonsillectomy (TA) and Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in children with either DS or Mucopolysaccharidoses (MPS). Children were aged 6 to 12 years and were recruited by an MPS support group, DS society and health care facilities. Individual referral cases were also included. All children presented at the department of Snoring & Sleep Disorders of the Madras ENT Research Foundation. Children were included when having possible OSA related complaints, when pretreatment polysomnography (PSG) was positive for OSA (AHI> 1) and when adenoids and tonsil size were > grade 2. The process of randomization is unclear. Follow-up by PSG and questionnaires was 2 years. It is unclear whether PSG results were assessed manually and whether this assessment was blinded for treatment group. Comorbidity was not accounted for.

Results

When comparing TA with CPAP in children with DS/MPS with OSA, after 12 months of treatment, both therapies were equal regarding AHI and ESS-C. AHI decreased from 3.83 (± 1.36) before TA to 1.06 (± 1.06) 12 months later. This decrease in AHI was statistically significant (p 0.001). For CPAP treatment AHI decreased from 3.46 (±1.67) to 1.07(±0.57) (p 0.001). When looking at ESS-C, this score decreased from 13.76 (±1.32) to 5.46 (±1.35) (p 0.001) after 12 months for TA, whereas it decreased from 14.44 (±2.18) to 7.86 (±1.69) for CPAP (p 0.001). After 12 months of therapy, the TA and CPAP treatment group did not differ in AHI (p 0.949) or ESS-C score (p 0.741). There was a 17 % failure and complication rate in the CPAP group, mostly by not tolerating the pressure of the interface. The contrasting feature, although not statistically significant, between the two groups was that CPAP use gave immediate sustained improvement while TA gave gradual progressive improvement of symptoms and AHI over a period of 1 year (Sudarsan, 2014).

Level of evidence of the literature

Starting with a high level of evidence for randomized controlled trials, the level of evidence regarding the outcome measures AHI and ESS-C score was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias), applicability (bias due to indirectness), and number of included patients (imprecision).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What are (un)favourable effects of upper airway surgery, when compared to treatment with non-invasive respiratory support in children with DS and sleeping disorders?

P: children with DS and OSA;
I: upper airway surgery;
C: non-invasive respiratory support;

O: Epworth Sleepiness Scale for Children (ESS-C) and Apnea-Hypopneu Index (AHI) during sleep.

Relevant outcome measures
The guideline development group considered AHI and ESS-C as critical outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 26th 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 330 hits. Studies were selected based on the following criteria: original research comparing upper airway surgery with non-invasive respiratory support in sleep disordered DS children, reporting the outcome on sleep disorders in general and on sleep apnea, AHI and ESS-C score. Twelve studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 11 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 1 study was included.

Results
Only one study fitted the PICO and was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Akina, S. R., Ma, C. C., Kirkham, E. M., Horn, D. L., Chen, M. L., & Parikh, S. R. (2018). Does drug induced sleep endoscopy-directed surgery improve polysomnography measures in children with Down Syndrome and obstructive sleep apnea? Acta oto-laryngologica, 138(11), 1009–1013.
Caloway, C. L., Diercks, G. R., Keamy, D., de Guzman, V., Soose, R., Raol, N., Shott, S. R., Ishman, S. L., & Hartnick, C. J. (2020). Update on hypoglossal nerve stimulation in children with down syndrome and obstructive sleep apnea. The Laryngoscope, 130(4), E263–E267.
CBO. (2013). OSAS bij kinderen—Korte beschrijving—Richtlijn—Richtlijnendatabase. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/osas_bij_kinderen/osas_bij_kinderen_-_korte_beschrijving.html.
Costa, D. J., & Mitchell, R. (2009). Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese children: A meta-analysis. Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 140(4), 455–460.
Dudoignon, B., Amaddeo, A., Frapin, A., Thierry, B., de Sanctis, L., Arroyo, J. O., Khirani, S., & Fauroux, B. (2017). Obstructive sleep apnea in Down syndrome: Benefits of surgery and noninvasive respiratory support. American Journal of Medical Genetics Part A, 173(8), 2074–2080.

Farhood, Z., Isley, J. W., Ong, A. A., Nguyen, S. A., Camilon, T. J., LaRosa, A. C., & White, D. R. (2017). Adenotonsillectomy outcomes in patients with D own syndrome and obstructive sleep apnea. The Laryngoscope, 127(6), 1465–1470.
Fricke, B. L., Donnelly, L. F., Shott, S. R., Kalra, M., Poe, S. A., Chini, B. A., & Amin, R. S. (2006). Comparison of lingual tonsil size as depicted on MR imaging between children with obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy and normal controls. Pediatric radiology, 36(6), 518.
Howard, J. J., Sarber, K. M., Yu, W., Smith, D. F., Tikhtman, R. O., Simakajornboon, N., & Ishman, S. L. (2020). Outcomes in children with down syndrome and mild obstructive sleep apnea treated non-surgically. The Laryngoscope, 130(7), 1828–1835.
Ingram, D. G., Ruiz, A. G., Gao, D., & Friedman, N. R. (2017). Success of tonsillectomy for obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. Journal of Clinical Sleep Medicine, 13(8), 975–980.
Kaditis, A. G., Alvarez, M. L. A., Boudewyns, A., Abel, F., Alexopoulos, E. I., Ersu, R., Joosten, K., Larramona, H., Miano, S., & Narang, I. (2017). ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1-to 23-month-old children. European Respiratory Journal, 50(6).
Luijks, K. A., Vandenbussche, N. L., Pevernagie, D., Overeem, S., & Pillen, S. (2017). Adherence to continuous positive airway pressure in adults with an intellectual disability. Sleep Medicine, 34, 234–239.
Marcus, C. L., Moore, R. H., Rosen, C. L., Giordani, B., Garetz, S. L., Taylor, H. G., Mitchell, R. B., Amin, R., Katz, E. S., & Arens, R. (2013). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. N Engl J Med, 368, 2366–2376.
Marcus, C. L., Rosen, G., Ward, S. L. D., Halbower, A. C., Sterni, L., Lutz, J., Stading, P. J., Bolduc, D., & Gordon, N. (2006). Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. Pediatrics, 117(3), e442–e451.
Maris, M., Verhulst, S., Wojciechowski, M., Van de Heyning, P., & Boudewyns, A. (2017). Outcome of adenotonsillectomy in children with Down syndrome and obstructive sleep apnoea. Archives of disease in childhood, 102(4), 331–336.
Merrell, J. A., & Shott, S. R. (2007). OSAS in Down syndrome: T&A versus T&A plus lateral pharyngoplasty. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 71(8), 1197–1203.
Nation, J., & Brigger, M. (2017). The efficacy of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: A systematic review. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 157(3), 401–408.
Nehme, J., LaBerge, R., Pothos, M., Barrowman, N., Hoey, L., Kukko, M., Monsour, A., & Katz, S. L. (2019). Treatment and persistence/recurrence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome. Pediatric pulmonology, 54(8), 1291–1296.
Ong, A. A., Atwood, C. M., Nguyen, S. A., Teufel, R. J., Lal, C., LaRosa, A. C., & White, D. R. (2018). Down syndrome and pediatric obstructive sleep apnea surgery: A national cohort. The Laryngoscope, 128(8), 1963–1969.
Prosser, J. D., Shott, S. R., Rodriguez, O., Simakajornboon, N., Meinzen-Derr, J., & Ishman, S. L. (2017). Polysomnographic outcomes following lingual tonsillectomy for persistent obstructive sleep apnea in down syndrome. The Laryngoscope, 127(2), 520–524.
Shete, M. M., Stocks, R. M. S., Sebelik, M. E., & Schoumacher, R. A. (2010). Effects of adeno-tonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: A comparative study with children without Down syndrome. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 74(3), 241–244.
Skirko, J. R., Jensen, E. L., & Friedman, N. R. (2018). Lingual tonsillectomy in children with Down syndrome: Is it safe? International journal of pediatric otorhinolaryngology, 105, 52–55.
Sudarsan, S. S., Paramasivan, V. K., Arumugam, S. V., Murali, S., & Kameswaran, M. (2014). Comparison of treatment modalities in syndromic children with obstructive sleep apnea—A randomized cohort study. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 78(9), 1526–1533.
Thottam, P. J., Trivedi, S., Siegel, B., Williams, K., & Mehta, D. (2015). Comparative outcomes of severe obstructive sleep apnea in pediatric patients with Trisomy 21. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 79(7), 1013–1016.
Trucco, F., Chatwin, M., Semple, T., Rosenthal, M., Bush, A., & Tan, H.-L. (2018). Sleep disordered breathing and ventilatory support in children with Down syndrome. Pediatric pulmonology, 53(10), 1414–1421.
van den Broek, N., Broer, L., Vandenbussche, N., Tan, I., Overeem, S., & Pillen, S. (2020). Obstructive sleep apnea in people with intellectual disabilities: Adherence to and effect of CPAP. Sleep and Breathing, 1–9.
Wootten, C. T., Chinnadurai, S., & Goudy, S. L. (2014). Beyond adenotonsillectomy: Outcomes of sleep endoscopy-directed treatments in pediatric obstructive sleep apnea. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 78(7), 1158–1162.
Yu, W., Sarber, K. M., Howard, J. J., Huang, G., Hossain, M. M., Heubi, C. H., Lu, X., & Simakajornboon, N. (2020). Children

with Down syndrome and mild OSA: Treatment with medication versus observation. Journal of Clinical Sleep Medicine, jcsm–8358.

Screening op slaapproblemen en OSA bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Is screening middels polysomnografie geïndiceerd bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

- Maak gebruik van een combinatie van onderzoeken om kinderen met downsyndroom te screenen op mogelijk onderliggend obstructief slaap apneusyndroom (OSA). Doe dit aan de hand van onderstaand screeningsvoorstel:
    - vraag bij ieder regulier follow up consult naar symptomen suggestief voor OSA, in ieder geval;
    - (luid en/of regelmatig) snurken;
    - schokkende of stokkende ademhaling;
    - onrustige slaap;
    - overmatige slaperigheid overdag.
- Verwijs bij een positieve respons en sterke verdenking op OSA direct naar de KNO-arts, ter overweging van adenotomie en/of tonsillectomie en/of aanvullende behandeling. Verricht een polysomnografie (PSG) indien bij suggestieve symptomen niet wordt overgegaan tot een ingreep.
- Verricht bij milde verdenking (bijvoorbeeld bij slechts 1 van bovengenoemde symptomen) laagdrempelig een nachtelijk saturatieprofiel.
- Overweeg in overleg met de ouders een standaard screening op OSA door middel van een nachtelijk saturatieprofiel, tenminste 1x/per 2 jaar. Doe dit vanaf een leeftijd van 1 jaar tot 8 jaar en daarna nog ten minste een keer na inzetten van de puberteit. Doe de meting zo mogelijk buiten een periode met tekenen van een virale infectie.
- Overweeg bij een saturatieprofiel sterk verdacht voor ernstige OSA (McGill score 3 tot 4, zie Tabel 2) rechtstreeks naar de KNO-arts te verwijzen of verricht aanvullend een PSG. Indien adenotonsillectomie al plaatsgevonden heeft, verwijzen naar gespecialiseerd centrum.
- Bij anderszins afwijkend saturatieprofiel overweeg verwijzing voor PSG:
    - McGill score 2 (zie tabel 2);
    - >4 desaturaties per uur van tenminste 4% ($ODI_{4\%}$ >4);
    - langdurige (> 2 minuten) desaturaties <90%;
    - anderszins visueel afwijkend saturatieprofiel.

Tabel 2 McGill score beoordeling nachtelijk saturatieprofiel

Oximetry Score	Comment	Criteria			
		No. of drops* in SaO_2 <90%	No. of drops* in SaO_2 <85%	No. of drops* in SaO_2 <80%	Other
1	Normal study/ inconclusive for OSA	<3	0	0	Baseline: stable (<3 clusters of desa-turation) and >95%
2	OSA, mild	≥3	≤3	0	Three or more clusters of desaturation events
3	OSA, moderate	≥3	>3	≤3	Three or more clusters of desaturation events
4	OSA, severe	≥3	>3	>3	Three or more clusters of desaturation events

Uit: Nixon (2004). Het aantal "drops" betreft het aantalclusters van saturatiedalingen per nacht.
(voor visuele voorbeelden: zie bijlage 'Mc Gill 1 tot en met 4')

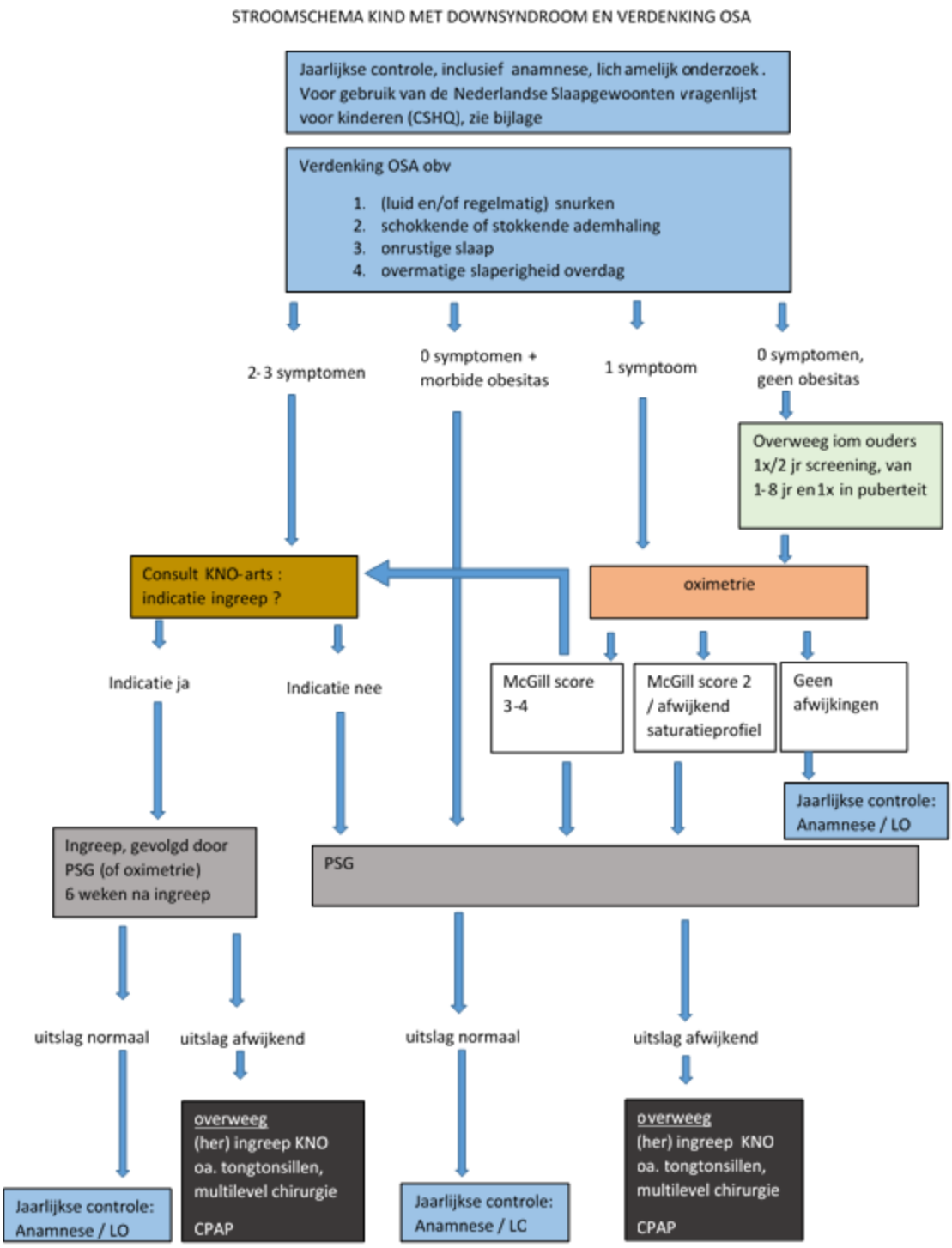
Aanbeveling-2
Verricht een polysomnografie (PSG) in de volgende additionele situaties:

1. na verrichten van ATE in verband met matig/ernstig OSA (ten minste 6 weken na ingreep);
2. bij het bestaan en/of ernstige toename van (morbide) obesitas;
3. na opstarten van CPAP-ondersteuning ter controle van het effect.

Eventueel kan voor punt 1 t/m 3 volstaan worden met een oximetriemeting.

Heb bij de jaarlijkse anamnese aandacht voor problemen van insomnie, gefragmenteerde slaap en matige slaapefficiëntie, waarbij gebruik gemaakt kan worden van de voor kinderen gevalideerde slaapgewoonten vragenlijst (CSHQ), eventueel tezamen met actigrafie. Start zonodig gedragsgerichte en/of pedagogische interventies.

Stroomschema kind met downsyndroom en verdenking OSA



Overwegingen

Hoewel de exacte prevalentie van obstructieve OSA (AHI> 1) bij kinderen met downsyndroom onbekend is, wordt deze geschat op meer dan 50% (Lee, 2018). Een verstoorde slaap door OSA is geassocieerd met verminderde cognitie, verstoorde spraaktaalontwikkeling, en toegenomen gedragsproblematiek. Er bestaat consensus onder internationale experts dat bij een AHI van > 5/uur behandeling geïndiceerd is, en er zijn goede behandelmogelijkheden bij kinderen met downsyndroom. Derhalve adviseren meerdere internationale

richtlijnen (Bull, 2011; Royal College of Paediatric and Child Health, 2009) actieve opsporing van OSA middels screening bij kinderen met downsyndroom. De vraag blijft echter wat de meest optimale methode van screening is.

De meest eenvoudige en goedkope manier van screening zou zijn op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek. Dit zou bovendien het grote voordeel hebben dat uitsluitend kinderen met aantoonbare klinische klachten van hun OSA gedetecteerd zouden worden. Helaas concludeert onder andere de Nederlandse OSAS richtlijn in 2013 (CBO, 2013) op basis van literatuuronderzoek dat “anamnese en lichamelijk onderzoek onbetrouwbaar zijn voor het stellen van de diagnose OSAS bij kinderen”. Een review van Brietzke (2004) rapporteerde dat gemiddelde sensitiviteit en specificiteit van de 4 meest voorkomende symptomen van OSA niet hoger bleek dan 65%, en dat de gemiddelde positief voorspellende waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek 56% was bij kinderen zonder downsyndroom. De in de literatuursamenvatting beschreven studie van Shott (2006) toont dat ook binnen de groep van kinderen met downsyndroom symptomen die suggestief zouden zijn voor OSA slechts een lage sensitiviteit en specificiteit hebben voor de diagnose van OSA, respectievelijk 23% en 61%. Een studie in België in een niet geselecteerde populatie van kinderen met downsyndroom liet zien dat 53% van de kinderen zonder symptomen toch een AHI > 1 scoorden (Maris, 2016).

Screening op OSA is relevant indien de gevonden afwijkingen ook behandelconsequenties hebben, volgens internationale consensus ligt de grens daarvoor bij een obstructieve AHI >5. De in de PICO beschreven studie door Shott (2006) toonde aan dat zelfs in de groep van de kinderen die een obstructieve AHI > 5 bleken te hebben, ouders geen regelmatig snurken rapporteerden in 46% van de gevallen. In dit kader is het van belang te realiseren dat ouders van kinderen met downsyndroom relatief weinig klachten lijken te rapporteren, ten opzichte van ouders van kinderen zonder downsyndroom, bij overigens vergelijkbare ernst van OSA geobjectiveerd met PSG (Lin, 2014). In de afweging of en wanneer screening op OSA moet plaats vinden dient men zich te realiseren dat ook op latere leeftijd OSA kan ontstaan, zelfs als een PSG eerder normaal is geweest. Hoewel in het algemeen behandeling wordt geadviseerd bij AHI > 5, blijken sommige kinderen met OSA gediagnostiseerd in het eerste levensjaar in de navolgende jaren spontaan over die symptomen heen te groeien (Rosen, 2011). Zoals in de module 'Behandeling van OSA' is beschreven hebben kinderen met downsyndroom een verhoogd risico op persisterende OSA na behandeling met ATE, waardoor richtlijnen adviseren om na operatief ingrijpen controle PSG te verrichten (ERS). Men moet er ook op bedacht zijn dat OSA op een later tijdstip kan recidiveren.

Als gevolg van deze complexe relatie tussen symptomen en de diagnose van OSA stellen (inter)nationale richtlijnen dat screening op OSA bij kinderen met downsyndroom middels anamnese en lichamelijk onderzoek alleen niet afdoende is (Bull, 2011; CBO, 2013; Hill, 2018; Kaditis, 2016; Royal College of Paediatric and Child Health, 2009). De meest toonaangevende Amerikaanse richtlijn uit 2011 adviseert dat alle kinderen met downsyndroom tenminste een PSG dienen te ondergaan vóór de leeftijd van 5 jaar, en eerder bij suggestieve symptomen (AAP) (Bull, 2011). Hoewel PSG geaccepteerd is als de enige gouden standaard voor de diagnose van OSA zitten er evidente nadelen aan. PSG wordt vaker slecht verdragen door kinderen met downsyndroom, het is arbeidsintensief en duur. Bovendien vereist het vaak een ziekenhuisopname, met

grote kans dat het slaapverloop anders is dan gebruikelijk. De OSAS richtlijn uit 2013 (CBO, 2013) stelt dat polysomnografie voor kinderen niet overal beschikbaar is in Nederland en dat de arts de diagnose OSA dan toch zal moeten overwegen op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek.

Goedkopere, minder belastende en beter beschikbare alternatieven voor PSG zijn onderzocht. De in de literatuursamenvatting beschreven studie van Hill (2018) beschrijft oximetrie, in het bijzonder de uitkomstmaten delta12s index en de ODI, als een sensitieve maat om bij kinderen met downsyndroom te screenen op matige tot ernstige OSA. Een dergelijk screeningsbeleid werd reeds in 2009 door de UK consensus groep geadviseerd (Hill, 2018; Royal College of Paediatric and Child Health, 2009). Hoewel de screening met deze parameters tot een acceptabele sensitiviteit leidt (92%), is de consequentie dat bij ongeveer de helft van alle kinderen met downsyndroom alsnog een PSG zal moeten worden verricht om een vals positief resultaat uit te sluiten. Exacte data over de Nederlandse situatie ontbreken, maar een dergelijk beleid zou een forse toename betekenen ten opzichte van het huidige verwijsbeleid voor PSG bij downsyndroom. Een eerder gebruikte methode om nachtelijke oximetrie te analyseren is de McGill score (Nixon, 2004), gebaseerd op het aantal clusters van saturatiedalingen < 90, 85 en 80% gedurende de nacht. Een hoge McGill score (≥ 3) heeft een specificiteit van 98% voor het bestaan van OSA, maar de lage sensitiviteit (geschat 25% op basis van Coverstone (2014)) maakt deze score ongeschikt als screeningtool.

Bij NO kinderen zijn de waarden van biomarkers in urine een maat gebleken voor het bestaan van OSA, maar deze methode is vanwege een ander biomarkerprofiel bij kinderen met downsyndroom (onafhankelijk van het bestaan van OSA) niet bruikbaar (Elsharkawi, 2017; Skotko, 2017). Over dit type onderzoek werden geen vergelijkende studies gevonden.

Brockmann (2016) liet zien dat polysomnografie in de thuissituatie met een draagbare device in 83% van kinderen met downsyndroom na eenmalig onderzoek bruikbare resultaten gaf (n= 37, gemiddelde leeftijd 3 jaar), en dit resultaat werd bevestigd door Ikizoglu (2019). De groep van Hill deed onderzoek naar polygrafie (PG) in de thuissituatie en rapporteerde gemiddeld 1,3 studies nodig te hebben voor een bruikbare registratie, tegenover 1,2 studie per kind in een intramurale setting (Kingshott, 2019).

Andere slaapproblemen
Naast OSA heeft een groot deel van de kinderen met downsyndroom slaapproblemen zoals insomnie, rusteloze slaap, parasomnieën en slaperigheid overdag. Vragenlijsten kunnen gedrag gerelateerde insomnie, parasomnieën en slaperigheid overdag goed detecteren (Bassell, 2015; Esbensen, 2017; Nixon, 2004). De Children's Sleep Habits Questionnaire(CSHQ) is ook voor Nederland gevalideerd (Waumans, 2010). Het is belangrijk dat zorgverleners hier aandacht aan besteden, omdat er een duidelijke relatie bestaat met gedragsproblemen en neurocognitieve vermogens (zie de module 'Slaappatroon'). Ook voor deze problematiek blijkt dat ouders minder vaak spontaan melding maken van symptomen, dan wanneer er systematisch navraag naar wordt gedaan (Hoffmire, 2014). Actigrafie geeft beter dan vragenlijstresultaten aan wat het rust- en activiteitenpatroon is als een weerspiegeling van het slaap-waak ritme (Ashworth, 2013). Een combinatie van vragenlijsten en actigrafie kan dus inzicht geven in verschillende aspecten van de slaap(problematiek) (Esbensen, 2018), maar is weinig bijdragend in de diagnostiek van OSA.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Screening op en behandeling van slaapproblematiek bij kinderen met downsyndroom verhoogt kosten. Echter, de verwachting is dat bij een aanzienlijk deel van de kinderen sprake is van klinisch relevante slaapproblematiek en dat adequate diagnostiek en behandeling hiervan leidt tot beter gedragsmatig, cognitief en sociaal functioneren in het dagelijks leven. De winst van screening weegt daarmee op tegen de toegenomen kosten. Een nadeel inherent aan screening is dat een deel van de kinderen zonder klinisch relevante pathologie worden blootgesteld aan medische onderzoeken. Naast anamnese wordt nu oximetrie geadviseerd als screenende test; over het algemeen wordt dit onderzoek als weinig belastend ervaren en wordt het goed verdragen door kinderen met downsyndroom.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Het is mogelijk dat bij de introductie van deze screening weerstand ontstaat bij ouders op basis van de angst te veel te medicaliseren. Anderzijds zullen ouders tevreden zijn wanneer gezondheidswinst behaald wordt.

Haalbaarheid en implementatie
Er zal een implementatiefase nodig zijn waarbij er binnen de 2e lijns zorg beschikbaarheid van devices voor thuisoximetrie gaan komen, en de kennis bij kinderartsen ten aanzien van het interpreteren van de uitslagen op peil komt. Ook informatie rond dit onderwerp voor ouders en andere hulpverleners in de zorg voor kinderen met downsyndroom is van groot belang.

Onze verwachting is dat er opschaling zal moeten plaatsvinden van capaciteit voor PSG bij slaappoli's en expertisecentra en in enige mate ook voor CPAP. Dit is mogelijk via de reguliere financiering verzekerde zorg.

Aanbevelingen ten aanzien van screening op OSA:
De huidige literatuur maakt duidelijk dat een beleid om OSA bij kinderen met downsyndroom actief op te sporen wenselijk is. Verschillende recente buitenlandse richtlijnen adviseren ook in afwezigheid van klachten standaard screening met PSG of oximetrie te verrichten. Hoewel exacte aantallen ontbreken, is het aannemelijk dat er momenteel in Nederland sprake is van onderdiagnostiek ten aanzien van OSA bij kinderen met downsyndroom. Derhalve formuleren wij een nieuw voorstel voor screening bij downsyndroom in Nederland.

Wij baseren dit voorstel (zie aanbevelingen) op de volgende uitgangspunten:

- Prevalentie van matig tot ernstig OSA (obstructieve AHI > 5) lijkt verhoogd bij kinderen met downsyndroom, onder andere 14% in studie van Hill (2014) in ongeselecteerde kinderen met downsyndroom (Hill, 2014) tot mogelijk meer dan 30% (Lee, 2018), zie de module 'Slaappatroon'.
- Symptomen en lichamelijk onderzoek zijn onvoldoende sensitief om matig tot ernstig OSA te diagnosticeren.
- Er bestaat internationale consensus dat bij matig tot ernstig OSA een indicatie bestaat voor behandeling en er zijn goede opties voor behandeling bij kinderen met downsyndroom (zie de module 'Behandeling van OSA').
- OSA kan bij downsyndroom op iedere leeftijd ontstaan en de ernst kan variëren in de tijd.
- Na een aanvankelijke verbetering bijvoorbeeld door ATE kan later opnieuw OSA ontstaan.
- PSG is duur, belastend onderzoek en is beperkt beschikbaar.

- In andere landen is de ervaring met PSG en oximetrie in de groep downsyndroom groter (VS, UK, Australië, België).

Onderbouwing

Achtergrond

In Nederland wordt bij verdenking op slaapproblematiek/ slaapapneu weinig gebruik gemaakt van polysomnografie om het probleem te kwantificeren, vanwege de moeilijke uitvoerbaarheid/grote belasting voor de patiënt. Is er sprake van onderdiagnostiek? De vraag is of er op andere wijze dan met polysomnografie ook een goed beeld te krijgen is over de aard en ernst van de slaapproblemen.

Conclusies / Summary of Findings

Low GRADE	It is not certain whether measurement of delta 12s index, as measured by home pulse oximetry, could be used as a screening tool for OSA in children with Down syndrome, compared to polygraphy. *Sources: (Hill, 2018)*

Very low GRADE	It is unsure whether using a non-validated parental questionnaire, could be used as a screening tool for sleep problems in children with Down syndrome, compared to polysomnography. *Sources: (Shott, 2006)*

Samenvatting literatuur

Description of studies

The study by Hill (2018), investigated whether home pulse oximetry could be a screening tool for discriminating children at moderate to high risk of OSA, who need further diagnostic sleep study. In a cross-sectional prospective study, children with Down syndrome, aged 0.5 to 6 years, were included via paediatricians, advertising to local support groups, the Down Syndrome Association website and word of mouth between parents. All children were analysed by home pulse oximetry and polygraphy. Based on ROC-curves, cut off points for oxygen desaturation measures were defined. Threshold choices prioritised sensitivity over specificity to identify as many true positives as possible. Cut off for OSA diagnosis was ≥ 5 obstructive events/hour. Data were analysed blinded to the child's clinical status. As a validation sample, the author's analysed single-centre retrospective clinical data from 57 children with Down syndrome, clinically evaluated for OSA in Southampton.

The second study, by Shott (2006), aimed to determine the incidence of OSA in children with Down syndrome by non-validated parental questionnaire. In a prospective cohort study in a tertiary pediatric referral center, 65 children with Down syndrome, aged 2 years or younger at study entry, were included in the study. Of these, 56 were able to complete a full sleep study. It is unclear what questionnaire was used and when results

of this index test were considered positive. Results of the questionnaire were compared to results of PSG. PSG was considered abnormal if: obstructive index > 1, or CO_2 level > 45 mm Hg for more than 2/3 of the study, or pCO_2 > 50 mm Hg for >10% of the study, or - hypoxemia < 92% during sleep, or repeated intermittent desaturations < 90%, or arousal index > 10 and associated with increased work of breathing.

Results

In the study by Hill (2018), the prevalence of moderate to severe OSA (obstructive AHI > 5) in an unselected population of DS children was 14% (140/1000). The best predictor of OSA by home pulse oximetry (HPO) was "delta 12 s index", which was defined as the absolute difference between successive 12 s interval recordings, which serves as a measure of baseline SpO2 variability. Sensitivity and specificity for delta 12s index were 92% (95% CI: 74 to 99%) and 65% (95% CI: 57 to 73%), respectively. Predicting OSA status, by delta 12s index, in the validation sample yielded the same sensitivity (92%) and similar specificity (63% versus 65%). When combining these sensitivity and specificity with a prevalence (pre-test probability) of OSA in children with Down syndrome of 14% (Hill, 2016), values in table 1 can be calculated: per 1000 children with Down syndrome, home pulse oximetry identifies 129 children correctly as having OSA, 11 children will be incorrectly identified as healthy. Also, 301 children will be incorrectly classified by HPO as having OSA.

Table 1 Test characteristics when predicting OSA using delta 12s index by home pulse oximetry

Uitkomst	**Effect per 1.000 patients tested**
	Pre-test probability 14%
True positive (DS children with OSA)	129 (104 to 139)
False negative (DS childern with OSA, incorrectly classified as not having OSA)	11 (1 to 36)
True negative (DS children without OSA)	559 (490 to 628)
False positieve (DS children without OSA, incorrectly classified as having OSA)	301 (232 to 370)

Hill (2018) also calculated sensitivity and specificity for 3% oxyhaemoglobin desaturation index (3% ODI). These were comparable to delta 12s index in the original study: 92% (95% CI: 74 to 99%) and 63% (95% CI: 55 to 71%). However, specificity was lower in the validation sample (39% (95% CI: 24 to 57%)). Other measures of HPO showed lower sensitivity in the original study: SpO_2 < 90% min/AF hour (60% (39 to 79%)), mean spO_2 (72% (51 to 88%)) and minimum SpO_2 (84% (64 to 95%)).

When using a parental questionnaire as a screening tool for sleep problems in children with Down syndrome, Shott (2006), found a sensitivity and specificity of 0.23 and 0.61 respectively. These values are of no clinical significance. Confidence intervals were not described.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the diagnostic accuracy of home pulse oximetry was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias) and number of included patients (imprecision).

The level of evidence regarding the diagnostic accuracy of a non-validated parental questionnaire on sleep problems was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias); applicability (bias due to indirectness) and number of included patients (imprecision).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the value of available screening methods for the detection of sleep disorders in children with Down syndrome, compared to the gold standard of poly(somno)graphy?

P: children with Down syndrome;
I: screening tests on sleep disorders (sleep efficiency, sleep apnea, insomnia, sleep disturbance, sleep position, snoring) other than poly(somno)graphy;
C: screening by poly(somno)graphy as (surrogate) gold standard;
O: diagnostic accuracy of index test (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, true positives, true negatives, false positives, and false negatives).

Relevant outcome measures
The guideline development group considered sensitivity and specificity as a critical measure for decision making and tolerance as important outcome measures for decision making.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 1st 1999 until September 3rd 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 124 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review, meta-analysis, randomized controlled trial, or comparative observational study. The patient population consisted of Down syndrome patients, aged 0 to 18 years, and compared the index test to polygraphy or polysomnography. Thirty-three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 31 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 2 studies were included.

Results
Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ashworth, A., Hill, C. M., Karmiloff-Smith, A., & Dimitriou, D. (2013). Cross syndrome comparison of sleep problems in children with Down syndrome and Williams syndrome. Research in developmental disabilities, 34(5), 1572–1580.
Bassell, J. L., Phan, H., Leu, R., Kronk, R., & Visootsak, J. (2015). Sleep profiles in children with Down syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A, 167(8), 1830–1835.
Brietzke, S. E., Katz, E. S., & Roberson, D. W. (2004). Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 131(6), 827–832.
Brockmann, P. E., Damiani, F., Nunez, F., Moya, A., Pincheira, E., Paul, M. A., & Lizama, M. (2016). Sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: Usefulness of home polysomnography. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 83, 47–50.
Bull, M. J., & Committee on Genetics. (2011). Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics, 128(2), 393–406. https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605.
CBO. (2013). Richtlijn non-invasieve beademing tijdens acute respiratoire insufficiëntie bij COPD.
Coverstone, A. M., Bird, M., Sicard, M., Tao, Y., Grange, D. K., Cleveland, C., Molter, D., & Kemp, J. S. (2014). Overnight pulse oximetry for evaluation of sleep apnea among children with trisomy 21. Journal of Clinical Sleep Medicine, 10(12), 1309–1315.
Elsharkawi, I., Gozal, D., Macklin, E. A., Voelz, L., Weintraub, G., & Skotko, B. G. (2017). Urinary biomarkers and obstructive sleep apnea in patients with Down syndrome. Sleep medicine, 34, 84–89.
Esbensen, A. J., & Hoffman, E. K. (2017). Reliability of parent report measures of sleep in children with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 61(3), 210–220.
Esbensen, A. J., & Hoffman, E. K. (2018). Impact of sleep on executive functioning in school-age children with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 62(6), 569–580.
Hill, C. M., Elphick, H. E., Farquhar, M., Gringras, P., Pickering, R. M., Kingshott, R. N., Martin, J., Reynolds, J., Joyce, A., Gavlak, J. C., & Evans, H. J. (2018). Home oximetry to screen for obstructive sleep apnoea in Down syndrome. Archives of Disease in Childhood, 103(10), 962–967. https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314409
Hill, C. M., Evans, H. J., Elphick, H., Farquhar, M., Pickering, R. M., Kingshott, R., Martin, J., Reynolds, J., Joyce, A., & Rush, C. (2016). Prevalence and predictors of obstructive sleep apnoea in young children with Down syndrome. Sleep medicine, 27, 99–106.
Hoffmire, C. A., Magyar, C. I., Connolly, H. V., Fernandez, I. D., & van Wijngaarden, E. (2014). High prevalence of sleep disorders and associated comorbidities in a community sample of children with Down syndrome. Journal of Clinical Sleep Medicine, 10(4), 411–419.
Ikizoglu, N. B., Kiyan, E., Polat, B., Ay, P., Karadag, B., & Ersu, R. (2019). Are home sleep studies useful in diagnosing obstructive sleep apnea in children with down syndrome? Pediatric pulmonology, 54(10), 1541–1546.
Kaditis, A. G., Alvarez, M. L. A., Boudewyns, A., Alexopoulos, E. I., Ersu, R., Joosten, K., Larramona, H., Miano, S., Narang, I., & Trang, H. (2016). Obstructive sleep disordered breathing in 2-to 18-year-old children: Diagnosis and management. European Respiratory Journal, 47(1), 69–94.
Kingshott, R. N., Gahleitner, F., Elphick, H. E., Gringras, P., Farquhar, M., Pickering, R. M., Martin, J., Reynolds, J., Joyce, A., & Gavlak, J. C. (2019). Cardiorespiratory sleep studies at home: Experience in research and clinical cohorts. Archives of disease in childhood, 104(5), 476–481.
Lee, C.-F., Lee, C.-H., Hsueh, W.-Y., Lin, M.-T., & Kang, K.-T. (2018). Prevalence of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: A meta-analysis. Journal of Clinical Sleep Medicine, 14(5), 867–875.
Lin, S. C., Davey, M. J., Horne, R. S., & Nixon, G. M. (2014). Screening for obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. The Journal of pediatrics, 165(1), 117–122.
Maris, M., Verhulst, S., Wojciechowski, M., Van de Heyning, P., & Boudewyns, A. (2016). Prevalence of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. Sleep, 39(3), 699–704.
Nixon, G. M., Kermack, A. S., Davis, G. M., Manoukian, J. J., Brown, K. A., & Brouillette, R. T. (2004). Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: The role of overnight oximetry. Pediatrics, 113(1), e19–e25.
Rosen, D. (2011). Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies. Current opinion in pulmonary medicine, 17(6), 431–436.
Royal College of Paediatric and Child Health. (2009). Working Party on Sleep Physiology and Respiratory Control Disorders in

Childhood. Standards for Services for Children with Disorders of Sleep Physiology. Royal College of Paediatrics and Child Health London.
Shott, S. R., Amin, R., Chini, B., Heubi, C., Hotze, S., & Akers, R. (2006). Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery, 132(4), 432–436. https://doi.org/10.1001/archotol.132.4.432
Skotko, B. G., Macklin, E. A., Muselli, M., Voelz, L., McDonough, M. E., Davidson, E., Allareddy, V., Jayaratne, Y. S., Bruun, R., & Ching, N. (2017). A predictive model for obstructive sleep apnea and Down syndrome. American journal of medical genetics Part A, 173(4), 889–896.
Waumans, R. C., Terwee, C. B., Van den Berg, G., Knol, D. L., Van Litsenburg, R. R., & Gemke, R. J. (2010). Sleep and sleep disturbance in children: Reliability and validity of the Dutch version of the Child Sleep Habits Questionnaire. Sleep, 33(6), 841–845.

Tandheelkunde

Uitgangsvraag

Wat is de optimale zorg rondom tandafwijkingen en erosie bij kinderen met downsyndroom?

Aanbeveling

Laat kinderen vanaf jonge leeftijd minimaal elk half naar de tandarts gaan voor periodieke controle en om angstreductie te bewerkstelligen. Wees alert op het ontstaan en de progressie van parodontitis.

Verwijs naar de tandarts-pedodontoloog of tandarts gehandicaptenzorg indien goed mondonderzoek en preventieve begeleiding bij een reguliere tandarts niet lukt vanwege angst of gedragsproblemen of de behandeling complex is.

De groeiontwikkeling van de boven- en onderkaak en de doorbraak van de elementen worden door de tandarts beoordeeld. Daarbij hoort het vastleggen van de kaakrelatie, occlusie, eruptie, crowding en slijtage.

Volg de eruptie van de blijvende elementen nauwkeurig. Begin met tandheelkundig röntgenonderzoek op de leeftijd van 6 jaar.

Voer tandheelkundig röntgenonderzoek uit bij meer dan 6 maanden verschil tussen wisselen van symmetrische elementen, om te verifiëren of het element agenetisch is, geïmpacteerd, of een infauste ligging heeft.

Verwijs wanneer nodig tijdig naar de orthodontist. Meestal rond de leeftijd van 8-9 jaar.
Gedurende de fase van het melk-/wisselgebit is de tandarts attent op de aanwezigheid van een dwangbeet. Deze kan, indien aanwezig, door middel van inslijpen op de melkelementen opgeheven worden.

Verwijs een kind met hypotonie van de mondspieren, open mond gedrag en interdentale tongplaatsing naar gespecialiseerde logopedie voor oromyofunctionele therapie (OMFT).

Adviseer ouders/verzorgers om gebruik te maken van een elektrische tandenborstel, afhankelijk van de individuele mogelijkheden en voorkeuren. Een driekopstandenborstel kan ook een goede optie zijn. Door de vaak aanwezige verminderde senso-motoriek hebben kinderen met downsyndroom altijd ondersteuning bij het tandenpoetsen nodig van hun verzorgers (ouders en/of personeel).

Besteed rond het 13^{e} levensjaar extra aandacht aan tandvleesontstekingen. Plaquebeheersing is uitermate belangrijk; 3-maandelijkse controleafspraken bij een mondhygiëniste met scaling en rootplaning (reinigen boven en onder het tandvlees) kunnen de parodontitis beperken.

Verwijs bij bruxisme met slijtage voor het maken van een mondplaat en het (herhaaldelijk) afdekken van blootliggend dentine met composiet als slijtlaag, afhankelijk van de behoeften en mogelijkheden van het individu.

Overwegingen

Craniofaciale groei

Vanaf de geboorte is bij veel baby's met downsyndroom een onderontwikkeling van het naso-maxillaire complex waarneembaar, wat zich uit in een vlak aangezicht. Verder valt binnen de mond het hypoplastische palatum op, met de relatief te grote hypotone tong. Gedurende de craniofaciale ontwikkeling, met daarin de zich ontwikkelende dentitie, wordt de reeds bestaande groeiretardatie van het naso-maxillaire complex nog duidelijker. Het groeipatroon is regelmatig maar hypoplastisch, en de maxilla verplaatst zich niet naar ventraal. Op 14-jarige leeftijd komt de lengte van het palatum bij een kind met downsyndroom over een met die van een 5-jarig kind zonder downsyndroom (Fischer-Brandies, 1986). Ook de onderkaak is hypoplastisch, maar ten opzichte van de bovenkaak minder aangedaan. Hierdoor kan er bij 38,5-61% van de kinderen met downsyndroom een pseudo- (uitsteken van de kin) ontstaan (Fischer-Brandies, 1988; Oliveria, 2008; Quintanilla, 2002). Door de geringe transversale groei van het palatum ontstaan er kruisbeten, variërend van 31-100% (zowel in het front als ook posterior). Open beten komen voor bij 21-56%. Deze kunnen onder andere ontstaan door afwijkende mondgewoonten, zoals een tongpers bij 38% (Oliveira, 2008).
Naast suturale groei en remodelling van het botoppervlak komt de verticale en sagittale ontwikkeling van het aangezicht mede tot stand door de zich ontwikkelende dentities (melk- en blijvend gebit) in de kaken (Proffit, 2004). Door de geringe skeletale verticale ontwikkeling van het middengezicht is het van groot belang om er voor te zorgen dat de gebitselementen zo gunstig mogelijk erupteren om maximaal te profiteren van de alveolaire botvorming die gedurende het eruptieproces plaats vindt (2-4 mm botopbouw). De ontwikkeling van de gebitselementen is verantwoordelijk voor de vorming van de processus alveolaris, maar ook voor de verticale hoogtetoename van de processus alveolaris (Van der Linden, 1979). Verticale groei van de processus alveolaris heeft tot gevolg dat de afstand tussen de kaken toeneemt: de tanden uit de bovenkaak en onderkaak verdelen deze ruimte gelijkmatig. De eruptie van een tand gaat door tot hij tegengehouden wordt door tegengestelde krachten, bijvoorbeeld door de occlusie. Het evenwicht dat ontstaat, geldt voor de lange duurmomenten, dus vooral voor de rust fases (dus niet tijdens slikken en kauwen). Het feit dat personen met downsyndroom vaak gedurende de rustmomenten de hypotone tong tussen de kiezen hebben, kan er voor zorgen dat de processus alveolaris laag blijft. Hierdoor roteert de onderkaak te veel naar voren en er ontstaat een progenie (naar voren staan onderkaak). Malocclusie Angle class III komt vaker voor (Doriguêtto, 2019). Orthodontische interventie kan in een vroeg stadium geïndiceerd zijn (Ondarza, 1995). Voor het verbreden van het smalle palatum (oorzaak van veel kruisbeten) is de optimale leeftijdsgrens tussen de 8-9 jaar (Lagravere, 2005). De sutuur van het palatum is dan nog niet geossificeerd en eenvoudiger te verbreden met behulp van orthodontische apparatuur. Daarna is chirurgische expansie nog een mogelijkheid. Ook tijdens de puberale groeispurt kunnen orthodontisctische ingrepen nuttig zijn. Wanneer er sprake is van een dwangbeet is het inslijpen van de melkelementen van belang om te voorkomen dat dit blijft bestaan in het blijvende gebit (Harrison, 2001).

Mondmusculatuur

De hypotonie in de mondmusculatuur zorgt voor een open mondhouding bij 68% van de populatie (Carlstedt, 2003; Oliveira, 2008). Mondademhaling is dan eenvoudig en kan leiden tot respiratoire infecties (Mitchell, 2003). Door de hypotone tong, die relatief groot is voor de mondholte en laag op de mondbodem ligt, kan de onderlip in eversie geduwd worden en mondsluiting worden bemoeilijkt (Asokan, 2008).
Door een aanwezige tongpers kunnen er behoorlijke krachten op de gebitselementen worden uitgeoefend.

Bij slikken kan de tong tussen de elementen worden geplaatst en zo kan er een open beet ontstaan (Chawla, 2006; Hennequin, 1999; Shapira, 1996). Open beten kunnen in een groot aantal gevallen behandeld worden door een logopediste met behulp van oromyofunctionele therapie (OMFT).
Lopez-Perez e.a. konden geen verband constateren tussen een open beet en spraakafwijkingen bij kinderen met downsyndroom (López-Pérez, 2008). Alleen een gestoorde spraak blijkt geen indicatie voor vroege orthodontische behandeling. Eerder werd bij een zeer ernstige vergrote tong een chirurgische verkleining van de tong verricht. Er werd daarbij geen verbetering van hypotonie, spraak-taal, functionaliteit of open mond ademhaling gezien.

Afwijkingen aan de tanden en vertraagde eruptie
Melkgebit
De melkelementen – behalve de tweede melkmolaar (melkkies) – zijn groter bij kinderen met downsyndroomDS, terwijl er in het blijvende gebit sprake is van microdontie (Townsend, 1983). De eruptie van de melkelementen kan vertraagd zijn en de volgorde wat afwijkend. In het algemeen is de frequentie van agenesieën (niet aangelegd of niet tot ontwikkeling gekomen gebitselementen) in het melkgebit gering (11-17 %) (Cohen, 1971).

Blijvend gebit
De eruptie van de blijvende elementen is vaak vertraagd. De vertraagde eruptie bij kinderen met downsyndroom is waarschijnlijk niet het gevolg van vertraagde gebitsontwikkeling, maar van andere processen binnen het element (Van der Linden, 2017). In principe behoren de elementen meer of minder symmetrisch te wisselen. Is er meer dan 6 maanden verschil, dan is röntgendiagnostiek raadzaam om te verifiëren of het element agenetisch of geïmpacteerd is, of een infauste ligging heeft. Impactie (niet doorkomen) van cuspidaten (hoektanden) en premolaren (kleine kiezen) in de nauwe bovenkaak komt veel voor (Reuland-Bosma, 2010; Shapira, 2000). In al deze gevallen kan extractietherapie geïndiceerd zijn. Nauwe samenwerking met de orthodontist is raadzaam.
Interventies door tandarts en/of orthodontist kunnen plaatsvinden op het moment van de normale gebitsontwikkeling, aangezien klinische eruptie vertraagd kan zijn.

Naast de microdontie zijn de klinische kronen vaak korter en conisch (Abeleira, 2014). Kegeltandjes en schepvormige incisieven (snijtanden) worden vaak gezien (Desai, 1997). Verstoringen in de mineralisatie veroorzaken hypoplasie en hypocalcificatie, resulterend in een dunnere glazuurkap. Daarnaast komt taurodontie (vergrote pulpakamers waarbij de bodem naar apicaal is verplaatst) het meest voor bijdownsyndroom in 2de molaren (Bell, 2001; de Moraes, 2007).

Agenesieën komen in het blijvende gebit bij ongeveer 60% van de mensen met downsyndroom voor (Palaska, 2016). Er is sprake van oligodontie (het ontbreken van 6 of meer elementen) bij 11% (Kalf-Scholte, 2024; Reuland-Bosma, 2010). Ten opzichte van de algemene bevolking (waar oligodontie voorkomt bij 0,14%) is dit percentage hoog (Polder, 2004). Opvallend is dat de agenesieën symmetrisch voorkomen. De meest voorkomende agenesieën zijn de laterale incisieven in de bovenkaak (11%%), de tweede premolaren in de onderkaak (11%) en de 2de premolaren in de bovenkaak (5,9%). Agenesieën kunnen een negatief effect hebben op de kaakontwikkeling (Endo, 2004; Endo, 2006; van Marrewijk, 2016).

Wanneer 31 en 41 (centrale snijtanden onder in het blijvend gebit) afwezig zijn, is dit een grote predictor voor de patiënt om oligodontie (ontbreken van 6 op meer elementen) te ontwikkelen (Kalf-Scholte, 2024; Reuland-Bosma, 2010).
De Tooth Agenesis Code (TAC) is een elegante methode om combinaties van agenesieën per kwadrant in de kaak aan te geven en kan een snelle inschatting geven voor behandelplanning bij oligodontie patiënten (van Wijk, 2006). In het algemeen is voor deze groep behandeling in een centrum waar een afdeling voor maxillo-faciale prothethiek aanwezig is en het gebruik van implantaten tot de mogelijkheden behoren, geïndiceerd (Lustig, 2002). Implantaten kunnen pas na het 21ste jaar geplaatst worden; de aanwezigheid van parodontitis is in principe een contra-indicatie (Karoussis, 2007).
Bij hypothyreoïdie is er mogelijk meer kans op agenesieën (Reuland-Bosma, 2010). Wanneer er hartafwijkingen aanwezig zijn dan is er mogelijk meer kans op impactie (niet doorkomen) van de premolaren (kleine kiezen) en cuspidaten (hoektanden) in de smalle bovenkaak.
Kortere wortels worden vaker gezien bij kinderen met downsyndroom. Waar bij kinderen in de reguliere populatie de verhouding kroon: wortel meestal 1/3: 2/3 is, kan deze bij kinderen met downsyndroom gereduceerd zijn tot 1: 1 (Desai, 1997). Korte wortels zijn nadelig voor het aangaan van een orthodontische behandeling en het bieden van houvast voor prothetische constructies. Verder leidt het tot sneller verlies van de elementen, wanneer zich later parodontale problemen voordoen.

Gebitsverzorging

Cariësprevalentie en erosies

Kinderen met downsyndroom hebben een geringer risico op cariës. De incidentie van caries in de downsyndroompopulatie is 49.9%, tegenover 63,4% in de controle populatie (Martins,2022). Verschillende oorzaken liggen hier aan ten grondslag: verlate eruptie, de aanwezigheid van diastemen (ruimte tussen de tanden) door de agenesieën en microdontie, de aanwezigheid van een vlak fissuur patroon, maar vooral ook een gezond voedingspatroon met beperkte tussendoortjes. Afwijkende speekselfactoren kunnen een belangrijke rol spelen; tenslotte is speeksel de verdediger van de mondholte (Amerongen, 2002).
Door de hypotonie van de oesophagus hebben kinderen met downsyndroom meer kans op reflux (Bell, 2002). Medicatie tegen reflux kan naast ontstekingen aan de oesophagus, erosies van het tandmateriaal tegengaan. Ook zure frisdranken (met name die met appelzuur) geven een verlengde zuurproductie en erosies kunnen het gevolg zijn. Erosies in combinatie met bruxisme kunnen ernstige gebitsslijtage veroorzaken. Doordat de glazuurkap dun is, komt het veel zachtere dentine gauw bloot te liggen en dient tijdig afgedekt te worden met composiet.

Parodontopathieën

Parodontitis komt veel voor bij mensen met downsyndroom (33-49 %) (Goud, 2021). Gingivitis wordt al op jonge leeftijd gezien en wordt ernstiger met toenemen van de leeftijd (Cheng, 2007; Scalioni, 2024; Sakellari, 2005). Vanaf het 15de jaar kan parodontale afbraak gezien worden, welke gepaard kan gaan met horizontaal botverlies en toename van pocketvorming. Op latere leeftijd ontstaan er angulaire defecten met ernstige parodontitis. Verlies van elementen wordt bespoedigd door de geringe wortellengte. Ook onder omstandigheden met dezelfde hoeveelheid plaque, ontwikkelen kinderen met downsyndroom meer en ernstiger gingivitis. Een afwijkende afweer als ook de aanwezigheid van meer pathogene subgingivale bacteriën, zouden verantwoordelijk kunnen zijn voor het verschil in het ontwikkelen van parodontitis (Amano, 2000; Sakellari, 2005). De meeste elementen bij mensen met Downsyndroom gaan verloren door

parondontale afbraak. Hierdoor is er ook veel verlies van de processus alveolaris. Het maken van een gebitsprothese is daarom technisch moeilijk door het gebrek aan retentie als gevolg van de vlakke bovenkaak (Chaushu, 2007; Zigmond, 2006).
Heel precieze en meer frequente supragingivale plaque beheersing (eventueel chemisch) kan de subgingivale plaque beïnvloeden (Sakellari, 2005; Teitelbaum, 2009; Yoshihara, 2005; Zaldivar-Chiapa, 2005). Met behulp van de DPSI (Dutch Periodontal Screenings Index) kan de behandelbehoefte worden ingeschat (van der Velden, 2009). Een DPSI-meting in het wisselgebit geeft vals-positieve uitslagen bij melkelementen tov blijvende elementen (Sakellari, 2005).

Bruxisme
Bruxisme (tandenknarsen) komt bij 42%-67% van de jonge kinderen met downsyndroom voor, met een piek in het wisselgebit (Bell, 2002; Lopez-Perez, 2007). Na het 12e jaar lijkt de prevalentie af te nemen (Luconi, 2021). Er bestaat geen relatie met het niveau van functioneren. In het jonge kind met het melkgebit vereist bruxisme geen actieve behandeling. Stress en persoonlijkheid als mogelijke etiologische factoren leveren tegenstrijdige resultaten op. Het lijkt erop dat bruxisme vooral centraal wordt gereguleerd en niet perifeer (Lobbezoo, 2000). Bruxisme kan enorme slijtage aan het gebit veroorzaken en symptomatische behandeling met behulp van een mondplaat zal de gewoonte niet veranderen maar geeft wel bescherming voor gebitsslijtage. In overleg met de orthodontist kan worden bepaald of een eventuele tand of kaakstandsverandering nog een positieve bijdrage kan leveren. Afhankelijk van de behoeften en mogelijkheden van het individu kan een mondplaat gemaakt worden. Ook kan bruxeren en het bijten op duimen en vingers tot doel hebben zichzelf een sensomotorische stimulus toe te dienen (prikkelverwerking)). Er is geen bewezen effectieve behandeling.

Onderbouwing

Achtergrond

Bijna alle mensen met downsyndroom hebben tandheelkundige afwijkingen. Hierbij spelen de afwijkende craniofaciale groei, hypotonie, gebitsontwikkeling, bruxisme en klemmen van de kaken een rol. Het is raadzaam om kinderen vanaf jonge leeftijd elk half jaar naar de tandarts te laten gaan om hiermee angstreductie te bewerkstelligen. Indien behandeling bij een reguliere tandarts niet lukt vanwege angst of gedragsproblemen, verdient het aanbeveling te verwijzen naar de kindertandarts of tandarts gehandicaptenzorg.
Hoe dient er rekening gehouden te worden met de tandheelkundige afwijkingen bij kinderen met downsyndroom?

Zoeken en selecteren

No systematic review was performed as no reasonable comparative study was deemed realistic.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Abeleira MT, Outumuro M, Ramos I, Limeres J, Diniz M, Diz P. Dimensions of central incisors, canines, and first molars in subjects with Down syndrome measured on cone-beam computed tomographs. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2014 Dec;146(6):765-75. doi: 10.1016/j.ajodo.2014.08.016. PMID: 25432258
Acerbi AG, de Freitas C, de Magalhães MH. Prevalence of numeric anomalies in the permanent dentition of patients with Down syndrome. Spec Care Dentist. 2001 Mar-Apr;21(2):75-8. doi: 10.1111/j.1754-4505.2001.tb00230.x. PMID: 11484586.
Amano A, Kishima T, Kimura S, Takiguchi M, Ooshima T, Hamada S, Morisaki I. Periodontopathic bacteria in children with Down syndrome. J Periodontol. 2000 Feb;71(2):249-55. doi: 10.1902/jop.2000.71.2.249. PMID: 10711615.Amerongen, 2002
Asokan S, Muthu MS, Sivakumar N. Oral findings of Down syndrome children in Chennai city, India. Indian J Dent Res. 2008 Jul-Sep;19(3):230-5. doi: 10.4103/0970-9290.42956. PMID: 18797100.
Bell E, Townsend G, Wilson D, Kieser J, Hughes T. Effect of Down syndrome on the dimensions of dental crowns and tissues. Am J Hum Biol. 2001 Sep-Oct;13(5):690-8. doi: 10.1002/ajhb.1107. PMID: 11505477.Bell, 2002
Carlstedt K, Henningsson G, Dahllöf G. A four-year longitudinal study of palatal plate therapy in children with Down syndrome: effects on oral motor function, articulation and communication preferences. Acta Odontol Scand. 2003 Feb;61(1):39-46. doi: 10.1080/ode.61.1.39.46. PMID: 12635780.
Chaushu S, Chaushu G, Zigmond M, Yefenof E, Stabholz A, Shapira J, Merrick J, Bachrach G. Age-dependent deficiency in saliva and salivary antibodies secretion in Down's syndrome. Arch Oral Biol. 2007 Nov;52(11):1088-96. doi: 10.1016/j.archoralbio.2007.06.002. Epub 2007 Jul 20. PMID: 17658453.
Chawla HS, Suri S, Utreja A. Is tongue thrust that develops during orthodontic treatment an unrecognized potential road block? J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2006 Jun;24(2):80-3. doi: 10.4103/0970-4388.26021. PMID: 16823232.
Cheng RH, Leung WK, Corbet EF, King NM. Oral health status of adults with Down syndrome in Hong Kong. Spec Care Dentist. 2007 Jul-Aug;27(4):134-8. doi: 10.1111/j.1754-4505.2007.tb00335.x. PMID: 17972443.
Cohen MM Sr, Cohen MM Jr. The oral manifestations of trisomy G-1 (Down syndrome). Birth Defects Orig Artic Ser. 1971 Jun;7(7):241-51. PMID: 4281324.
de Moraes ME, de Moraes LC, Dotto GN, Dotto PP, dos Santos LR. Dental anomalies in patients with Down syndrome. Braz Dent J. 2007;18(4):346-50. doi: 10.1590/s0103-64402007000400014. PMID: 18278307.
Desai SS,. Down syndrome: a review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997 Sep;84(3):279-85. doi: 10.1016/s1079-2104(97)90343-7. PMID: 9377191.
Doriguêtto PV, Carrada CF, Scalioni FAR, Abreu LG, Devito KL, Paiva SM, Ribeiro RA. Malocclusion in children and adolescents with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. Int J Paediatr Dent. 2019 Jul;29(4):524-541. doi: 10.1111/ipd.12491. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30834602.
Endo T, Yoshino S, Ozoe R, Kojima K, Shimooka S. Association of advanced hypodontia and craniofacial morphology in Japanese orthodontic patients. Odontology. 2004 Sep;92(1):48-53. doi: 10.1007/s10266-004-0034-5. PMID: 15490305.
Endo T, Ozoe R, Yoshino S, Shimooka S. Hypodontia patterns and variations in craniofacial morphology in Japanese orthodontic patients. Angle Orthod. 2006 Nov;76(6):996-1003. doi: 10.2319/082905-303. PMID: 17090161.
Fischer-Brandies H, Schmid RG, Fischer-Brandies E. Craniofacial development in patients with Down's syndrome from birth to 14 years of age. Eur J Orthod. 1986 Feb;8(1):35-42. doi: 10.1093/ejo/8.1.35. PMID: 2937647.
Fischer-Brandies H,. Cephalometric comparison between children with and without Down's syndrome. Eur J Orthod. 1988 Aug;10(3):255-63. doi: 10.1093/ejo/10.3.255. PMID: 2972553.
Goud EVSS, Gulati S, Agrawal A, Pani P, Nishant K, Pattnaik SJ, Gupta S. Implications of Down's syndrome on oral health status in patients: A prevalence-based study. J Family Med Prim Care. 2021 Nov;10(11):4247-4252. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_885_21. Epub 2021 Nov 29. PMID: 35136797; PMCID: PMC8797122.Karoussis, 2007
Harrison JE, Ashby D. Orthodontic treatment for posterior crossbites. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000979. doi: 10.1002/14651858.CD000979. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD000979. doi: 10.1002/14651858.CD000979. PMID: 10796568.
Hennequin M, Faulks D, Veyrune JL, Bourdiol P. Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review.

Dev Med Child Neurol. 1999 Apr;41(4):275-83. doi: 10.1017/s0012162299000596. PMID: 10355815.
Kalf-Scholte SM, Wijk AV, Mayoral Trias A, Valkenburg C. Patterns of tooth agenesis in individuals with Down syndrome: A secondary analysis using the Tooth Agenesis Code. Spec Care Dentist. 2024 Nov-Dec;44(6):1718-1730. doi: 10.1111/scd.13042. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39039758.
Lagravere MO, Major PW, Flores-Mir C. Long-term dental arch changes after rapid maxillary expansion treatment: a systematic review. Angle Orthod. 2005 Mar;75(2):155-61. doi: 10.1043/0003-3219(2005)075<0151:LDACAR>2.0.CO;2. PMID: 15825776.
Lobbezoo F, Naeije M. Etiologie van bruxisme. Morfologische, pathofysiologische en psychologische factoren [Etiology of bruxism: morphological, pathophysiological and psychological factors]. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2000 Jul;107(7):275-80. Dutch. PMID: 11385781.
López-Pérez R, López-Morales P, Borges-Yáñez SA, Maupomé G, Parés-Vidrio G. Prevalence of bruxism among Mexican children with Down syndrome. Downs Syndr Res Pract. 2007 Jul;12(1):45-9. doi: 10.3104/reports.1995. PMID: 17692187.
López-Pérez R, Borges-Yáñez SA, López-Morales P. Anterior open bite and speech disorders in children with Down syndrome. Angle Orthod. 2008 Mar;78(2):221-7. doi: 10.2319/092006-379RR.1. PMID: 18251613.
Luconi E, Togni L, Mascitti M, Tesei A, Nori A, Barlattani A, Procaccini M, Santarelli A. Bruxism in Children and Adolescents with Down Syndrome: A Comprehensive Review. Medicina (Kaunas). 2021 Mar 1;57(3):224. doi: 10.3390/medicina57030224. PMID: 33804484; PMCID: PMC7999026.
Lustig JP, Yanko R, Zilberman U. Use of dental implants in patients with Down syndrome: a case report. Spec Care Dentist. 2002 Sep-Oct;22(5):201-4. doi: 10.1111/j.1754-4505.2002.tb00271.x. PMID: 12580359.
Mitchell RB, Call E, Kelly J. Ear, nose and throat disorders in children with Down syndrome. Laryngoscope. 2003 Feb;113(2):259-63. doi: 10.1097/00005537-200302000-00012. PMID: 12567079.
Oliveira AC, Paiva SM, Campos MR, Czeresnia D. Factors associated with malocclusions in children and adolescents with Down syndrome. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2008 Apr;133(4):489.e1-8. doi: 10.1016/j.ajodo.2007.09.014. PMID: 18405808.
Ondarza A, Jara L, Bertonati MI, Blanco R. Tooth malalignments in Chilean children with Down syndrome. Cleft Palate Craniofac J. 1995 May;32(3):188-93. doi: 10.1597/1545-1569_1995_032_0188_tmiccw_2.3.co_2. PMID: 7605785.
Palaska PK, Antonarakis GS. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in individuals with Down syndrome: a meta-analysis. Eur J Oral Sci. 2016 Aug;124(4):317-28. doi: 10.1111/eos.12282. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27311636.
Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. Community Dent Oral Epidemiol. 2004 Jun;32(3):217-26. doi: 10.1111/j.1600-0528.2004.00158.x. PMID: 15151692.
Proffit H, Fields W. Contemporary orthodontics. Third ed. St. Louis: Mosby. 2004.
Quintanilla JS, Biedma BM, Rodríguez MQ, Mora MT, Cunqueiro MM, Pazos MA. Cephalometrics in children with Down's syndrome. Pediatr Radiol. 2002 Sep;32(9):635-43. doi: 10.1007/s00247-002-0703-x. Epub 2002 Apr 5. PMID: 12195302.
Reuland-Bosma W, Reuland MC, Bronkhorst E, Phoa KH. Patterns of tooth agenesis in patients with Down syndrome in relation to hypothyroidism and congenital heart disease: an aid for treatment planning. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010 May;137(5):584.e1-9; discussion 584-5. doi: 10.1016/j.ajodo.2009.10.032. PMID: 20451772.
Sakellari D, Arapostathis KN, Konstantinidis A. Periodontal conditions and subgingival microflora in Down syndrome patients. A case-control study. J Clin Periodontol. 2005 Jun;32(6):684-90. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00737.x. PMID: 15882231.
Scalioni FAR, Carrada CF, Tavares MC, Abreu LG, Ribeiro RA, Paiva SM. Oral health characteristics in children and adolescents with Down syndrome. Spec Care Dentist. 2024 Mar-Apr;44(2):542-549. doi: 10.1111/scd.12883. Epub 2023 Jun 4. PMID: 37271587.
Shapira J, Stabholz A. A comprehensive 30-month preventive dental health program in a pre-adolescent population with Down's syndrome: a longitudinal study. Spec Care Dentist. 1996 Jan-Feb;16(1):33-7. doi: 10.1111/j.1754-4505.1996.tb01541.x. PMID: 9084333.
Shapira J, Chaushu S, Becker A. Prevalence of tooth transposition, third molar agenesis, and maxillary canine impaction in individuals with Down syndrome. Angle Orthod. 2000 Aug;70(4):290-6. doi: 10.1043/0003-3219(2000)070<0290:POTTTM>2.0.CO;2. PMID: 10961778.
Teitelbaum AP, Pochapski MT, Jansen JL, Sabbagh-Haddad A, Santos FA, Czlusniak GD. Evaluation of the mechanical and chemical control of dental biofilm in patients with Down syndrome. Community Dent Oral Epidemiol. 2009 Oct;37(5):463-7. doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00488.x. Epub 2009 Jul 22. PMID: 19681983.
Townsend GC,. Tooth size in children and young adults with trisomy 21 (Down) syndrome. Arch Oral Biol. 1983;28(2):159-66.

doi: 10.1016/0003-9969(83)90123-1. PMID: 6223615.
Van der Linden F,. Gebitsontwikkeling (deel I). Alphen aan den Rijn: Stafleu & Tholen. 1979.
van der Linden MS, Vucic S, van Marrewijk DJF, and Ongkosuwito EM. Dental development in Down syndrome and healthy children: a comparative study using the Demirjian method. Orthodontics and Craniofacial Research. 2017;00:1–6. doi: 10.1111/ocr.12139.
van Marrewijk DJF, van Stiphout MAE, Reuland-Bosma W, Bronkhorst EM, Ongkosuwito EM. The relationship between craniofacial development and hypodontia in patients with Down syndrome. Eur J Orthod. 2016 Apr;38(2):178-83. doi: 10.1093/ejo/cjv054. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26275771; PMCID: PMC4914765.
van Wijk AJ, Tan SP. A numeric code for identifying patterns of human tooth agenesis: a new approach. Eur J Oral Sci. 2006 Apr;114(2):97-101. doi: 10.1111/j.1600-0722.2006.00340.x. PMID: 16630299.
Waldron C, Nunn J, Mac Giolla Phadraig C, Comiskey C, Guerin S, van Harten MT, Donnelly-Swift E, Clarke MJ. Oral hygiene interventions for people with intellectual disabilities. Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 31;5(5):CD012628. doi: 10.1002/14651858.CD012628.pub2. PMID: 31149734; PMCID: PMC6543590.
Yoshihara T, Morinushi T, Kinjyo S, Yamasaki Y. Effect of periodic preventive care on the progression of periodontal disease in young adults with Down's syndrome. J Clin Periodontol. 2005 Jun;32(6):556-60. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00712.x. PMID: 15882211.
Zaldivar-Chiapa RM, Arce-Mendoza AY, De La Rosa-Ramírez M, Caffesse RG, Solis-Soto JM. Evaluation of surgical and non-surgical periodontal therapies, and immunological status, of young Down's syndrome patients. J Periodontol. 2005 Jul;76(7):1061-5. doi: 10.1902/jop.2005.76.7.1061. PMID: 16018747.
Zigmond M, Stabholz A, Shapira J, Bachrach G, Chaushu G, Becker A, Yefenof E, Merrick J, Chaushu S. The outcome of a preventive dental care programme on the prevalence of localized aggressive periodontitis in Down's syndrome individuals. J Intellect Disabil Res. 2006 Jul;50(Pt 7):492-500. doi: 10.1111/j.1365-2788.2006.00794.x. PMID: 16774634.

Urologie en nefrologie

Zie de module Urologische en nefrologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom voor een uitgebreide beschrijving.

Urologische en nefrologische afwijkingen

De gemiddelde prevalentie van congenitale nefrologische en urologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom is 2%. Deze worden grotendeels bij het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) bij 20 weken zwangerschap opgespoord of bij lichamelijk onderzoek gedetecteerd (niet scrotale testis en hypospadie/epispadie). Daarom wordt niet geadviseerd om screenend echografisch onderzoek te doen naar afwijkingen.

De volgende nefrologische en urologische afwijkingen kunnen gevonden worden: UPJ stenose, urethra kleppen, anterieure urethra obstructie, nieragenesie/dysplasie, cysteuze nier, hoefijzernier, mega-ureter, prune belly syndroom, hypospadie, epispadie en niet scrotale testis. Er werd geen verhoogd risico gevonden op VUR, ectopische nier of meatus urethra stenose.

Kinderen met downsyndroom hebben vaker dysfunctional voiding dan leeftijdsgenoten zonder downsyndroom.

Aanbevelingen
• Wees alert op nefrologische en urologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom gezien deze vaker voorkomen. • Beoordeel bij alle jongens met downsyndroom of er sprake is van niet scrotale testis en/of hypospadie/epispadie. Behandeling dient plaats te vinden volgens richtlijnen geldend in de algehele populatie.

Microlithiasis en testiskanker

Testiculaire microlithiasis is een beeld waarbij multipele kleine calcificaties aanwezig zijn in de ductuli seminiferi. De pathogenese van testiculaire microlithiasisis nog onduidelijk. Testiculaire microlithiasis wordt gedefinieerd als klassiek als 5 of meer microcalcificaties van 1 tot 3 mm gezien worden op een echografische doorsnede in één of beide testes. Patiënten die één of meer microcalcificaties hebben maar niet voldoen aan de criteria voor klassieke testiculaire microlithiasis hebben focale testiculaire microlithiasis.

De prevalentie van microlithiasis in jongens en mannen met downsyndroom is aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie (22,8 tot 36%). Dit is niet geheel te verklaren door het vaker voorkomen van niet-scrotale testis met of zonder orchidopexie. Het is nog onduidelijk of testiculaire microlithiasis een onafhankelijke risico factor voor testis kanker is of dat beiden ook bij mannen met downsyndroom een symptoom zijn van andere onderliggende afwijkingen.

Vanwege de lage frequentie van testiskanker bij mannen met downsyndroom, de goede prognose van testiskanker en de onduidelijkheid over de relatie tussen microlithiasis en testiskanker acht de werkgroep screening op microlithiasis bij mannen met downsyndroom niet geïndiceerd. Om dezelfde redenen wordt echografische screening van de testes na vastgestelde microlithiasis bij mannen met downsyndroom niet geadviseerd.

Mannen met downsyndroom hebben vanaf hun 15e een grotere kans op testiskanker, maar de kans hierop is ook voor hen nog steeds klein. Bekende risico factoren voor testis kanker, zoals componenten van het testiculair dysgenesie syndroom (niet-scrotale testis, hypospadie, verminderde spermatogenese, sub- or infertiliteit), komen vaker voor bij mannen met downsyndroom. Screening middels lichamelijk (zelf)onderzoek is belangrijk.

Aanbevelingen

- Screening op testiculaire microlithiasis middels echografisch onderzoek wordt niet aanbevolen in kinderen met downsyndroom.
- Maak het onderzoek van de testes een vast onderdeel van de jaarlijkse screening door de arts; in ieder geval vanaf de leeftijd van 15 jaar.
- Overleg met ouders/verzorgers de mogelijkheid dat een vertrouwd persoon elke 3 maanden manueel testis onderzoek verricht bij kinderen met downsyndroom. Dit onderzoek start op de leeftijd van 15 jaar.

Zindelijkheid

Kinderen met downsyndroom worden later zindelijk, met een grote spreiding. Het is nauw gerelateerd aan hun ontwikkelingsniveau. Incontinentie voor urine op grond van een anatomische of functionele afwijking komt vaker voor bij kinderen met downsyndroom.

Aanbevelingen

- Wijs ouders op het feit dat de zindelijkheid later kan optreden. Met creativiteit en geduld kunnen de gangbare methoden om zindelijk te worden, toegepast worden, vooral via instructie met visuele ondersteuning (zoals picto's).
- Wees zeker bij uitblijven van de zindelijkheid na een ontwikkelingsleeftijd van 3-4 jaar bedacht op het meer voorkomen van anatomische en functionele afwijkingen.
- Bij aanhoudende zindelijkheidsklachten kan verwezen worden naar een instelling die hulp biedt aan mensen met een verstandelijke beperking.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Urologische en nefrologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Hoe vaak komen urologische en nefrologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom voor?

Aanbeveling

Wees alert op nefrologische en urologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom gezien deze vaker voorkomen.

Beoordeel bij alle jongens met downsyndroom of er sprake is van niet scrotale testis en/of hypospadie/epispadie. Behandeling dient plaats te vinden volgens richtlijnen geldend in de algehele populatie.

Overwegingen

Prevalentie van nefrologische en urologische afwijkingen
Over afwijkingen aan de urinewegen bij downsyndroom is niet veel bekend uit onderzoek en tot nu toe is daar in geen enkele guideline melding van gemaakt. Torfs (1998) en Christianson vonden in een grote groep kinderen met downsyndroom tekenen van obstructieve uropathie ten hoogte van nierbekken, urethra en blaashals bij 1,8% (Torfs, 1998). Dit is 14 keer zo veel als zij bij de gehele populatie vonden.

Kupferman (2009) vergeleek het aantal aanlegstoornissen van de urinewegen bij een groot cohort kinderen met downsyndroom en kinderen zonder downsyndroom. Bij kinderen met downsyndroom hebben 3,2% een afwijking tegen 0,7% bij de anderen. Dat is 4,5 keer zo veel kans op een nier- of urinewegafwijking. Er werd een significant verhoogd risico gevonden op nieragenesie, cystenier, ectopische nier, hydronefrose, mega-ureter, obstructie van de overgang nierbekken-ureter, prune belly syndroom, urethra kleppen, anterieure urethra-obstructie en hypospadie. Er werd geen verhoogd risico op VUR, blaashalsobstructie en meatus urethra stenose gevonden. Hoewel de kans op een afwijking bij mensen met downsyndroom (veel) hoger is dan bij anderen, zijn de absolute prevalentie cijfers laag; alleen hydronefrose komt met 1,8% boven de 1% uit.

Tabel 1 toont prevalenties van de verschillende aandoeningen. Hierbij zijn ook data opgenomen van Eurocat (Morris, 2014), een Italiaans cohort (Petreschi, 2002) en een samenvoeging van landelijke registers uit Frankrijk, Italië en Zweden (Källén, 1996).

Tabel 1 Prevalentie (%) van congenitale afwijkingen van de nieren en urinewegen bij kinderen met downsyndroom

	Torfs 1998	Kupferman 2009	Morris 2014	Petreschi 2002	Kallen 1996
Total nefrologische/urologische afwijkingen		3,2			
Nier			1,92		
Obstructief defect van het nierbekken (incl. hydronefrose, mega-ureter)	1,8				
Hydronefrose		1,8	0,94		
UPJ stenose		0,03			
Mega-ureter		0,13			
Hoefijzer-/ bekkennier	0,07	0,03			
Cysteuze nieren		0,08			
Nier agenesie/ dysplasie	0,04	0,24	0,22		0,04
Genitaal					
Ureterkleppen/ prune belly syndroom		0,08	0,06		
Niet scrotale testis*	7,2			8,1	
Hypospadie/epispadie*	2,3	0,81	0,61	0,7	0,18

*** Prevalentie in jongens**

Kitamura (2014) toont aan dat kinderen met downsyndroom (zonder congenitale afwijkingen van de nieren en urinewegen) vaker dysfunctional voiding hebben dan leeftijdsgenoten zonder downsyndroom.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Het is van belang om nefrologische en urologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom te diagnosticeren en adequaat te behandelen. Zowel congenitale aandoeningen als functionele aandoeningen zoals nierfunctiestoornissen of dysfunctional voiding.

Haalbaarheid en implementatie
Huidige adviezen zijn reeds gebruikelijk in de standaard zorg.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie (per aanbeveling)
Bij structureel echoscopisch onderzoek (SEO) bij 20 weken zwangerschap worden met name nefrologische congenitale afwijkingen opgespoord.

Gezien de gemiddelde prevalentie van 2% van congenitale nefrologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom, waarbij deze grotendeels bij de SEO worden opgespoord, lijkt screenend postnatale echoscopie van de nieren niet aangewezen. Het is niet goed bekend welk aantal van de nefrologische

congenitale afwijkingen wordt gemist bij de SEO, dus alertheid blijft geboden.

Bij lichamelijk onderzoek wordt standaard beoordeeld of een jongen niet scrotale testis heeft en of er mogelijk sprake is van hypospadie/epispadie.

Op nierfunctiestoornissen en/of hypertensie wordt niet standaard gescreend en er is geen data bekend over de prevalentie hiervan in kinderen met downsyndroom.

Er is weinig bekend over dysfunctional voiding bij kinderen met downsyndroom. Mogelijk komt dit vaker voor. Onduidelijk is of het zinvol is om hier standaard op te screenen middels uroflowmeting.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij mensen met downsyndroom komt een aantal (ook ernstige) afwijkingen aan de urinewegen vaker voor. Een aantal kan, indien niet tijdig opgemerkt en behandeld, beschadiging van de nieren veroorzaken.

Conclusies / Summary of Findings

Moderate GRADE	Genitourinary anomalies/Renal and urinary tract anomalies/Urinary system defects Genitourinary and renal anomalies are probably more common in children with Down syndrome than in children without Down syndrome, based on two very large birth cohorts. *Sources: (Kupferman, 2009; Torfs, 1998)*

Very low GRADE	Urinary function It is uncertain if there is a difference in urination pattern between children with Down syndrome and children without Down syndrome, based on one study with few participants. *Sources: (Kitamura, 2014)*

Samenvatting literatuur

Description of studies

Kitamura (2014) assessed the lower urinary tract function in 55 children with Down syndrome and 35 typically developing children. They reported the prevalence of urinary problems, genitourinary anomalies, and the results of a uroflow-metrical analysis of urinary patterns.

Kupferman (2009) reported the prevalence of renal and urinary tract anomalies (RUTAs) in 3832 children with Down syndrome and 3411833 children without Down syndrome born from 1992 to 2004 in New York state, USA. The data was retrieved from the New York State Congenital Malformation Registry (NYS-CMR).

Torfs (1998) reported the prevalence of urinary system and genital anomalies in 2894 children with Down syndrome and 2490437 children without Down syndrome, born from 1983 to 1993 in California, USA. Data

was retrieved from the California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP).

Results

Genitourinary anomalies/Renal and urinary tract anomalies/Urinary system defects

Torfs (1998) did not report to total RUTAs. Undescended testicles (DS 7.22%, TD 0.19%, OR 40.6, 95% CI 33.4 to 49.4, only in boys), obstructive defects of renal pelvis, including hydronephrosis ureter, urethra and bladder neck (DS 1.83%, TD 0.13%, OR 14.5, 95% CI 11.0 to 19.0), horseshoe kidney (DS 0.07%, TD 0.01%, OR 11.7, 95% CI 2.9 to 47.3), and hypospadias and epispadias (DS 2.30%, TD 0.43%, OR 5.4, 95% CI 3.9 to 7.6, only in boys) were more prevalent in children with Down syndrome than in children without Down syndrome. Torfs (1998) found no significant differences between children with and without Down syndrome in the prevalence of exstrophy of the urinary bladder (DS 0.00%, TD 0.00%, OR 5.3, 95% CI 0.3 to 86.2), unilateral renal agenesis (DS 0.04%, TD 0.01%, OR 4.5, 95% CI 0.6 to 32.2), absence of bladder or urethra (DS 0.00%, TD 0.00%, OR 3.8, 95% CI 0.2 to 61.5), or bilateral renal agenesis (DS 0.00%, TD 0.01%, OR 3.0, 95% CI 0.2 to 48.5).

Kupferman (2009) reported that total RUTAs were more common in children with Down syndrome than typically developing children (DS 3.21%, TD 0.73%, OR 4.5, 95% CI 3.8 to 5.4). Anterior urethral obstruction (DS 0.03%, TD 0.00%, OR 29.7, 95% CI 4.0 to 217.7), prune belly syndrome (DS 0.03%, TD 0.00%, OR 11.9, 95% CI 1.6 to 85.4), hydronephrosis (DS 1.80%, TD 0.21%, OR 8.7, 95% CI 6.8 to 11.0), hydroureter (DS 0.13%, TD 0.02%, OR 8.5, 95% CI 3.5 to 20.4), posterior urethral valves (DS 0.05%, TD 0.01%, OR 7.1, 95% CI 1.8 to 28.8), renal agenesis (DS 0.24%, TD 0.04%, OR 5.4, 95% CI 2.8 to 10.4), cystic kidney (DS 0.08%, TD 0.02%, OR 4.5, 95% CI 1.5 to 14.1), hypospadias (DS 0.81%, TD 0.40%, OR 2.0, 95% CI 1.4 to 2.9, only in boys) were more prevalent in children with Down syndrome than children without Down syndrome. There was no significant difference between children with and without Down syndrome in the prevalence of ectopic kidney (DS 0.03%, TD 0.02%, OR 1.6, 95% CI 0.2 to 11.2) or ureteropelvic junction obstruction (DS 0.03%, TD 0.02%, OR 1.4, 95% CI 0.2 to 9.9).

Urinary function

One study (Kitamura 2014) examined urinary function in 55 children with Down syndrome and 35 children without Down syndrome but excluded children with known urologic disorders. They reported the presence of a number of behavioral and physiological measures but did not perform any statistical test to determine if differences in their sample were likely to reflect a difference in the population. They further reported results from a uroflowmetrical analysis, showing that children with Down syndrome were significantly more likely to have a non-bell-shaped urination pattern, as compared to age-matched control subjects (OR 12.3, 95% CI 3.54 to 42.5).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure Genitourinary anomalies/Renal and urinary tract anomalies/Urinary system defects started at low (observational studies) and was upgraded by one level to moderate because of large effect sizes.

The level of evidence regarding the outcome measure urinary function started at moderate and was downgraded by two levels because of imprecision (one study with few participants).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

P1: children with Down syndrome;
P2: children without Down syndrome/typically developing children;
I: -;
C: -;
O: renal anomalies; Urinary tract anomalies; Urological manifestations; Kidney diseases; Urologic diseases.

Relevant outcome measures
The guideline development group considered renal anomalies, urinary tract anomalies, urological manifestations, kidney diseases, urologic diseases as important outcome measures for decision making.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 236 hits. Studies were selected based on the following criteria: studies comparing the relevant outcomes in children with Down syndrome and children without Down syndrome, studies with a minimal number of participants of 21 participants. Fifteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 12 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 3 studies were included.

Results
Three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Källén, B., Mastroiacovo, P., & Robert, E. (1996). Major congenital malformations in Down syndrome. American journal of medical genetics, 65(2), 160–166. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19961016)65:2<160::AID-AJMG16>3.0.CO;2-O
Kitamura, A., Kondoh, T., Noguchi, M., Hatada, T., Tohbu, S., Mori, K. I., Matsuo, M., Kunitsugu, I., Kanetake, H., & Moriuchi, H. (2014). Assessment of lower urinary tract function in children with Down syndrome. Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society, 56(6), 902–908. https://doi.org/10.1111/ped.12367
Kupferman, J. C., Druschel, C. M., & Kupchik, G. S. (2009). Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. Pediatrics, 124(4), e615–e621. https://doi.org/10.1542/peds.2009-0181.
Morris, J. K., Garne, E., Wellesley, D., Addor, M. C., Arriola, L., Barisic, I., Beres, J., Bianchi, F., Budd, J., Dias, C. M., Gatt, M., Klungsoyr, K., Khoshnood, B., Latos-Bielenska, A., Mullaney, C., Nelen, V., Neville, A. J., O'Mahony, M., Queisser-Luft, A.,

Randrianaivo, H., … Dolk, H. (2014). Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. American journal of medical genetics. Part A, 164A(12), 2979–2986. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36780
Petreschi, F., Digilio, M. C., Marino, B., Di Ciommo, V., Ravà, L., Palka, G., Rossi, C., Chiesa, P. L., & Giannotti, A. (2002). Prevalence of major malformations in infants with Down's syndrome. Italian Journal of Pediatrics, 28(6), 488-493.
Torfs, C. P., & Christianson, R. E. (1998). Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. American journal of medical genetics, 77(5), 431–438.

Microlithiasis-screening bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Is screening op microlithiasis (wellicht voorspellend voor testiskanker) met behulp van een echo geïndiceerd in kinderen met downsyndroom?

Is screening op testis kanker geïndiceerd bij een jongen met downsyndroom?

Aanbeveling

Screening op testiculaire microlithiasis middels echografisch onderzoek wordt niet aanbevolen in kinderen met downsyndroom.

Maak het onderzoek van de testes een vast onderdeel van de jaarlijkse screening door de arts. In ieder geval vanaf de leeftijd van 15 jaar.

Overleg met ouders/verzorgers de mogelijkheid dat een vertrouwd persoon elke 3 maanden manueel testis onderzoek verricht bij kinderen met downsyndroom. Dit onderzoek start op de leeftijd van 15 jaar.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Er werden geen studies gevonden die met de gekozen inclusiecriteria, antwoord op de uitgangsvraag kunnen geven. Derhalve berusten de aanbevelingen op een systematische literatuur search van studies die niet aan de criteria voldeden.

Definities
Testiculaire microlithiasis wordt gedefinieerd als klassiek als 5 of meer microcalcificaties van 1 tot 3 mm gezien worden op een ECHO doorsnede in één of beide testes. Patiënten die één of meer microcalcificaties hebben maar niet voldoen aan de criteria voor klassieke testiculaire microlithiasis hebben focale testiculaire microlithiasis. Testiculaire microlithiasis wordt beschreven als diffuus als de micro calcificaties diffuus gevonden worden door het hele parenchym of gelokaliseerd als het op zich beperkt tot een locatie (Goede, 2012).

Wat is Testiculaire microlithiasis
Testiculaire microlithiasis is een beeld waarbij multipele kleine calcificaties aanwezig zijn in de ductuli seminiferi. Dit kan wijzen op degeneratie van het testiculaire parenchym (Goede, 2012).

Pathogenese en risico factoren
De pathogenese van testiculaire microlithiasisis nog onduidelijk. Het lijkt veroorzaakt te worden door degeneratie van de cellen van de ductuli seminiferi. Mogelijk door dysfunctie van de Sertoli cellen. Het is geassocieerd met chromosoomafwijkingen zoals downsyndroom, fragiele X en Klinefelter. Mogelijk als uiting van een degeneratief proces van de testikels (Goede, 2012)

Testis kanker
Het is nog onduidelijk wat de etiologie is van testis tumoren. Waarschijnlijk is deze multifactorieel. Hierbij spelen genetische factoren, gonadale dysgenesie en hypogonadisme met hogere FSH-concentraties waarschijnlijk een rol (Satge, 1997; Patja, 2006; Hanna, 2014).

Risico factoren voor het krijgen van testis kanker zijn onder andere niet-scrotale testis, genetische afwijkingen zoals downsyndroom, dysgenesie en familieleden met testis kanker (Satge, 1997; Hanna, 2014; Winter, 2016). Het risico op testis kanker is lager als orchidopexie verricht is voor niet-scrotale testis dan als dit niet verricht wordt (Hanna, 2014).

Epidemiologie
Niet-scrotale testis
Niet-scrotale testis komt vaker voor bij downsyndroom dan in de algehele populatie (7 tot 8,1%) (Torfs, 1998; Petreschi, 2002).

Testiculaire microlithiasis
Testiculaire microlithiasis komt bij volwassen gezonde mannen, met symptomen, voor in 0,6 tot 9 %. De prevalentie is 2,4 tot 5,6% bij afwezigheid van symptomen (Vachon, 2006; Peterson, Pedersen, 2016; Cebeci, 2015). Bij kinderen onder de 18 jaar is de prevalentie 0 tot 4,2% (Goede, 2009; Yesil, 2016; Cebeci, 2015). De prevalentie in jongens en mannen met downsyndroom is aanzienlijk hoger: 22,8 tot 36%. Dit is niet geheel te verklaren door het vaker voorkomen van niet-scrotale testis met of zonder orchidopexie (Vachon, 2006; Goede, 2012; Cebeci, 2015).

De prevalentie van testiculaire microlithiasis neemt bij mannen met en zonder downsyndroom mogelijk toe met de leeftijd (Vachon, 2006; Cebeci, 2015). In een studie van de Goede (2009) werd dit niet gevonden (6 of 28 boys younger than 7 years (21.4%), 6 of 28 boys 7 to 12 years (21.4%) and 6 of 23 boys 12 years or older (26.1%)).

Testis kanker bij downsyndroom
In twee studies werd gevonden dat downsyndroom vaker voorkomt bij gediagnosticeerd testiskanker dan op grond van verdeling in de populatie verwacht zou worden. Downsyndroom kwam voor bij 0,5% tot 0,9% van de patiënten met testis tumoren (Dexeus, 1988; Thornhill, 1988).

Er zijn verschillende studies verricht waarbij databases van patiënten met downsyndroom, van alle leeftijden, gekoppeld werden aan kankerregistraties om de incidentie van testis kanker en andere tumoren vast te stellen. Hieruit blijkt dat het risico met een SIR (standarised incidence ratio) van 1,94 tot 12 verhoogd is voor patiënten met downsyndroom om testiskanker te ontwikkelen. Het risico is overigens nog steeds laag met een prevalentie van 1:137 tot 1: 725 testis tumoren in de totale populatie jongens en mannen met downsyndroom. In deze studies was de jongste leeftijd waarop testis kanker gevonden werd 15 jaar. Een groot deel van de patiënten was veel ouder. Helaas is er onvoldoende informatie in deze studies naar de leeftijdsverdeling (Hasle, 2016; Patja, 2006; Goldacre, 2004; Sullivan, 2007; Hill, 2003).

Type testiskanker bij downsyndroom

In bovenstaande database studies werd een verscheidenheid van testis tumoren bij mannen met downsyndroom gevonden. Een kleine meerderheid had seminomen. De overige patiënten hadden teratocarcinoom, embryonaal carcinoom, gemengde kiemceltumor, endodermale sinustumor, maligne kiemceltumor, choriocarcinoom, teratoom of intratubulaire kiemcel neoplasie (Hasle, 2016; Patja, 2006; Goldacre, 2004; Sullivan, 2007; Hill, 2003; Satge, 1997).

Advies ten aanzien van screening uit de literatuur
Cebeci (2015) adviseert om alle jongens met downsyndroom te screenen op microlithiasis middels echografie van de testis. Er wordt niet bij vermeld op welke leeftijd dat zou moeten gebeuren. Dit advies is gebaseerd op de verhoogde incidentie van microlithiasis zonder verdere overwegingen. Vachon (2006) geeft nog geen advies ten aanzien van screening omdat de relatie met testis kanker niet duidelijk is. Geen enkele andere auteur doet een uitspraak over de wenselijkheid van screening op microlithiasis bij mannen met downsyndroom.

Winter (2016) geeft een uitgebreid overzicht van de literatuur en adviezen van beroepsverenigingen ten aanzien van follow up nadat bij een man testiculaire microlithiasis vastgesteld is. Er wordt geadviseerd dat mannen met testiculaire microlithiasis zonder overige risicofactoren testiculair zelfonderzoek elke 1 tot 3 maanden verrichten, vanaf de leeftijd van 15 jaar. Dit advies geldt overigens voor alle mannen, ook zonder testiculaire microlithiasis. Verder screenend onderzoek wordt in deze mannen niet nodig geacht. Het is niet bekend of dit advies leidt tot betere overleving aan testiskanker (Winter, 2016; Richenberg, 2015; Casteren, 2009).

Als er, naast de testiculaire microlithiasis, andere risicofactoren voor testiculaire kanker aanwezig zijn, wordt geadviseerd jaarlijks een echografisch onderzoek van de testis te verrichten, vanaf 15-jarige leeftijd, naast het zelfonderzoek elke 1 tot 3 maanden. De risicofactoren zijn niet-scrotale testis, eerstegraads familie lid met testis kanker, voorgeschiedenis van testis kanker en atrofie van de testis. Bij downsyndroom wordt ook een echo-onderzoek aanbevolen omdat zelfonderzoek niet haalbaar lijkt. Er wordt in de artikelen niets geschreven over onderzoek door derden bij mannen met downsyndroom. Bovenstaande adviezen worden gegeven vanwege het verhoogd risico op ontwikkeling van testis kanker bij aanwezigheid van risicofactoren. In de adviezen wordt geen uitspraak gedaan over kosteneffectiviteit, wat de number needed to diagnose is of dat het screeningsprogramma leidt tot betere overleving (Winter, 2016; Yesil, 2016; Pedersen, 2016; Goede, 2012; Richenberg, 2016).

De EAU richtlijn testis kanker (2021) adviseert uitsluitend testiculair zelfonderzoek voor alle mannen, ook als er risicofactoren voor testis kanker aanwezig zijn. Screening met echografisch onderzoek wordt niet aanbevolen. Zij geven geen specifieke adviezen voor mensen met downsyndroom.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Mannen met downsyndroom hebben vanaf hun 15de een grotere kans op testiskanker, maar de kans hierop is ook voor hen nog steeds klein. Uit de literatuur blijkt dat (zelf)onderzoek belangrijk is, andere screening levert geen voordeel op.

Bij mannen met downsyndroom kan zelfonderzoek ingewikkeld zijn. Mensen met downsyndroom hebben

vaak de neiging om sneller tevreden te zijn over wat ze zien. Voor zelfonderzoek heb je een wat kritische houding nodig, die mogelijk ontbreekt. Daarnaast is het moeilijk om de mannen met downsyndroom te leren waar ze op moeten letten. Verbale uitleg, zelfs visuele uitleg met behulp van beeldmateriaal, zal te weinig informatiewaarde hebben, waar de mannen echt wat mee kunnen.

Onderzoek door derde kan ingewikkeld zijn in verband met lichamelijke integriteit. Je kan kiezen voor een vertrouwd persoon, maar die wisselen nogal vanaf je 15de. Het is juist ook belangrijk dat mensen met downsyndroom op vroege leeftijd geleerd krijgen wat privé is en wat niet. Het onderzoek laten uitvoeren door een bekende zal verstorend kunnen zijn in dit proces.

Uit de literatuur blijkt dat vroege opsporing de kansen vergroot op goede behandeling, maar het is ook bij latere opsporing goed te behandelen. Bij mannen met downsyndroom waarbij zelfonderzoek geen optie is, kan er dus ook voor gekozen worden om het onderzoek standaard uit te voeren bij de jaarlijkse controle en zelfonderzoek niet te doen.

Bij thuiswonende mannen, of mannen die in kleinschalige wooninitiatieven wonen zonder standaard medische zorg moet duidelijk gemaakt worden dat zij vanaf hun 15de één keer per jaar voor controle naar de (huis)arts moeten, ook als er geen klachten zijn.

Kosten (middelenbeslag)
Als de adviezen uit sommige (inter)nationale richtlijnen gevolgd worden zal bij ongeveer een derde van alle mannen met downsyndroom jaarlijks een echo testis gemaakt moeten worden na vaststellen microlithiasis. Dit wordt geadviseerd vanaf de leeftijd van 15 jaar.

Haalbaarheid en implementatie
Het is aannemelijk dat er voldoende radiologische capaciteit is om echografisch screening van de testis te verrichten. Iedere radioloog zal de expertise hebben om microlithiasis of testis kanker vast te stellen. Het is niet bekend in hoeverre een echo van de testis bij mannen met downsyndroom mogelijk is. Het is bekend dat mensen met downsyndroom angstig en oncoöperatief kunnen zijn bij iedere vorm van onderzoek. Dit zou in de praktijk een barrière kunnen zijn.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie
Er is geen onderzoek naar het effect van screenen op microlithiasis, of screenen na vastgestelde microlithiasis, bij mannen met downsyndroom op morbiditeit of mortaliteit aan testiskanker.

Bekende risico factoren voor testis kanker, zoals componenten van het testiculair dysgenesie syndroom (niet-scrotale testis, hypospadie, verminderde spermatogenese, sub- or infertiliteit), komen vaker voor bij mannen met downsyndroom. De frequentie van testis kanker is laag, maar verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking.

Het is nog onduidelijk of testiculaire microlithiasis een onafhankelijke risico factor voor testis kanker is of dat beiden ook bij mannen met downsyndroom een symptoom zijn van andere onderliggende afwijkingen (Winter, 2016; Yesil, 2016; Pedersen, 2016).

Testis kanker is een goed behandelbare aandoening, ook als deze in een later stadium vastgesteld wordt. Vroege detectie verbetert de prognose (Hannah, 2014; Casteren, 2009; EAU, 2021).

Onnodig screenend onderzoek veroorzaakt medicalisering en is alleen aangewezen indien er een duidelijk voordeel ten aanzien van morbiditeit of mortaliteit is.

Alhoewel er geen literatuur gevonden is over onderzoek van de testes door ouders, verzorgers of zorg van mannen met downsyndroom, adviseren wij met de ouders/verzorgers te bespreken of onderzoek van de testes door derden, mogelijk is bij iedere man met downsyndroom met risicofactoren voor testis kanker. Het is belangrijk dat dit gedaan wordt door een persoon die de man met downsyndroom vertrouwt en er geen risico is op ongewenst seksuele interpretaties. Indien dit mogelijk lijkt, adviseren wij dit in ieder geval vanaf de leeftijd van 15 jaar 3-maandelijks te verrichten. Het zou een overweging kunnen zijn om hier eerder mee te beginnen om het een gewoonte te maken zodat het op latere leeftijd beter geaccepteerd wordt.

Er wordt geadviseerd het onderzoek van de testes een vast onderdeel van de jaarlijkse screening door de arts te maken.

Vanwege de lage frequentie van testiskanker bij mannen met downsyndroom, de goede prognose van testiskanker en de onduidelijkheid over de relatie tussen microlithiasis en testiskanker acht de werkgroep screening op microlithiasis bij mannen met downsyndroom niet geïndiceerd. Om dezelfde redenen wordt echografische screening van de testes na vastgestelde microlithiasis bij mannen met downsyndroom niet geadviseerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Asymptomatische testiculaire calcificaties (microlithiasis) komen vaker voor bij jongens met downsyndroom. Testiculaire microlithiasis kan een risicofactor voor testiskanker zijn. Wat zijn de effecten voor patiënten van screening met behulp van een echo? Hoe moet men de jongen vervolgen als testiculaire microlithiasis gevonden is?

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	No studies were found that provided evidence for the effectiveness of testicular microlithiasis screening compared with no screening on the outcomes mortality or the detection, prediction or incidence of testicular neoplasms in children with Down syndrome.

Samenvatting literatuur

No studies were found that compared testicular microlithiasis screening to no screening on the outcomes mortality and diagnostic accuracy.

Level of evidence of the literature

Due to lack of evidence, the comparison of testicular microlithiasis screening versus no screening in children with Down syndrome on the outcomes mortality and testicular neoplasms, the evidence could not be graded.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effect of screening for testicular microlithiasis in children with Down syndrome?

P: children with Down syndrome;
I: screening for testicular microlithiasis with ultrasound;
C: no screening;
O: mortality, testicular neoplasms.

Relevant outcome measures
The guideline development group considered mortality and testicular neoplasms as critical outcome measures for decision making.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 2nd 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 112 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, randomized controlled trials, case control studies, and case series comparing the long-term outcome in children with Downs syndrome who were screened for testicular microlithiasis with ultrasound to children who were not screened. After title and abstract screening, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results
No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

van Casteren, N. J., Looijenga, L. H., & Dohle, G. R. (2009). Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. International journal of andrology, 32(4), 279–287. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00937.x
Cebeci, A. N., Aslanger, A., & Ozdemir, M. (2015). Should patients with Down syndrome be screened for testicular microlithiasis?. European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery... (et al) = Zeitschrift fur Kinderchirurgie, 25(2), 177–180. https://doi.org/10.1055/s-0034-1370779
Dexeus, F. H., Logothetis, C. J., Chong, C., Sella, A., & Ogden, S. (1988). Genetic abnormalities in men with germ cell tumors.

The Journal of urology, 140(1), 80–84. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)41492-3
Goede, J., Weijerman, M. E., Broers, C. J., de Winter, J. P., van der Voort-Doedens, L. M., & Hack, W. W. (2012). Testicular volume and testicular microlithiasis in boys with Down syndrome. The Journal of urology, 187(3), 1012–1017. https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.167
Goldacre, M. J., Wotton, C. J., Seagroatt, V., & Yeates, D. (2004). Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. Archives of disease in childhood, 89(11), 1014–1017. https://doi.org/10.1136/adc.2003.046219
Hanna, N. H., & Einhorn, L. H. (2014). Testicular cancer--discoveries and updates. The New England journal of medicine, 371(21), 2005–2016. https://doi.org/10.1056/NEJMra1407550
Hasle, H., Friedman, J. M., Olsen, J. H., & Rasmussen, S. A. (2016). Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics, 18(11), 1151–1157. https://doi.org/10.1038/gim.2016.23
Hill, D. A., Gridley, G., Cnattingius, S., Mellemkjaer, L., Linet, M., Adami, H. O., Olsen, J. H., Nyren, O., & Fraumeni, J. F., Jr (2003). Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. Archives of internal medicine, 163(6), 705–711. https://doi.org/10.1001/archinte.163.6.705
Patja, K., Pukkala, E., Sund, R., Iivanainen, M., & Kaski, M. (2006). Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. International journal of cancer, 118(7), 1769–1772. https://doi.org/10.1002/ijc.21518
Pedersen, M. R., Rafaelsen, S. R., Møller, H., Vedsted, P., & Osther, P. J. (2016). Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. International urology and nephrology, 48(7), 1079–1086. https://doi.org/10.1007/s11255-016-1267-2
Petreschi, F., Digilio, M. C., Marino, B., Di Ciommo, V., Ravà, L., Palka, G., Rossi, C., Chiesa, P. L., & Giannotti, A. (2002). Prevalence of major malformations in infants with Down's syndrome. Italian Journal of Pediatrics, 28(6), 488-493.
Richenberg, J., Belfield, J., Ramchandani, P., Rocher, L., Freeman, S., Tsili, A. C., Cuthbert, F., Studniarek, M., Bertolotto, M., Turgut, A. T., Dogra, V., & Derchi, L. E. (2015). Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. European radiology, 25(2), 323–330. https://doi.org/10.1007/s00330-014-3437-x
Satgé, D., Sasco, A. J., Curé, H., Leduc, B., Sommelet, D., & Vekemans, M. J. (1997). An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. Cancer, 80(5), 929–935.
Sullivan, S. G., Hussain, R., Glasson, E. J., & Bittles, A. H. (2007). The profile and incidence of cancer in Down syndrome. Journal of intellectual disability research: JIDR, 51(Pt 3), 228–231. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2006.00862.x
Thornhill, J. A., Conroy, R. M., Kelly, D. G., Walsh, A., Fennelly, J. J., & Fitzpatrick, J. M. (1988). An evaluation of predisposing factors for testis cancer in Ireland. European urology, 14(6), 429–433. https://doi.org/10.1159/000473001
Torfs, C. P., & Christianson, R. E. (1998). Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. American journal of medical genetics, 77(5), 431–438.
Vachon, L., Fareau, G. E., Wilson, M. G., & Chan, L. S. (2006). Testicular microlithiasis in patients with Down syndrome. The Journal of pediatrics, 149(2), 233–236. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.03.051
Winter, T. C., Kim, B., Lowrance, W. T., & Middleton, W. D. (2016). Testicular Microlithiasis: What Should You Recommend?. AJR. American journal of roentgenology, 206(6), 1164–1169. https://doi.org/10.2214/AJR.15.15226

Vruchtbaarheid en anticonceptie

Zie de modules Vruchtbaarheid bij kinderen met downsyndroom en Anticonceptie bij kinderen met downsyndroom voor een uitgebreide beschrijving.

Vruchtbaarheid

Meisjes met downsyndroom hebben gemiddeld op dezelfde leeftijd menarche als meisjes uit de algemene bevolking. Mogelijk maken ze niet allemaal een volledige puberteit ontwikkeling door. De vruchtbaarheid is waarschijnlijk verminderd, mogelijk ten gevolge van hypergonadotroop normogonadisme, al hebben ze meestal een normale menstruele cyclus met enige aanwijzingen dat ovulatie optreedt.
Jongens zijn waarschijnlijk sterk verminderd vruchtbaar. De oorzaak hiervan is niet duidelijk. Er is sprake van frequent voorkomen hypergonadotroop normogonadisme en mogelijk ook verminderde spermatogenese. Het testis volume is vanaf de puberteit kleiner dan in de algemene populatie met een normale penislengte.

Aanbevelingen

- Bespreek met kinderen en hun begeleiders dat de ontwikkeling van puberteit en menstruatie bij mensen met downsyndroom niet anders is dan in de algemene populatie.
- Bespreek met begeleiders en zo mogelijk mensen met downsyndroom, op voor hen passend niveau, dat mannen sterk verminderd vruchtbaar lijken te zijn en vrouwen minder vruchtbaar. We kunnen niet voorspellen of iemand al dan niet vruchtbaar is.
- Beoordeel samen met begeleiders wat de kansen zijn op zwangerschap en de noodzaak om dit te voorkomen. Hierbij mag voorlichting ter voorkoming van geslachtsziekten niet ontbreken.
- Geef een, op niveau, aangeboden voorlichting over lichaamsbeleving, seksualiteit, intimiteit en relaties. Gezien de kwetsbaarheid ten aanzien van seksueel misbruik is het trainen van de weerbaarheid in deze aan te raden. Nuttige websites zijn vermeld in Tabel 7.

Tabel 7 – Nuttige adressen voor voorlichting over seksualiteit aan verstandelijk gehandicapten; voor ouders, kinderen en zorgverleners

Begrensde liefde/Rutgers+ movisie	www.begrensdeliefde.nl
MEE Nederland	www.mee.nl
Stichting Klos media	lieflijfenleven.nl Audiovisuele informatie voor mensen met een verstandelijke beperking over relaties en seksualiteit.
COC	zonderstempel.coc.nl Een website van en voor LHBTI's met een verstandelijke beperking.
ABCDate	abcdate.nl Dating site voor mensen met een beperking.
Expertisebureau Lifeline	https://expertisebureaulifeline.nl/ Biedt advies en eerste ondersteuning aan ouders, verzorgers en professionals bij de meest uiteenlopende zaken die met loverboyproblemen en de gevolgen daarvan te maken hebben.
Rutgers	www.zanzu.nl Algemene informatie over relaties, anticonceptie en seksualiteit.
Soa Aids Nederland, Rutgers, de GGD/Centra voor Seksuele Gezondheid en RIVM	sense.info Algemene informatie over relaties en seksualiteit
Stichting Stras	www.meerdanliefde.nl Eenvoudige informatie over relaties, seksualiteit en weerbaarheid voor mensen met een verstandelijke beperking.
Nederlands Centrum Jeugdgezondheid (NCJ)	Richtlijn Seksuele ontwikkeling (2014)
Nu niet zwanger (GGD)	Nunietzwanger.nl Biedt hulpverleners praktische en concrete tips om open en eerlijke gesprekken te voeren over kinderwens, seksualiteit en anticonceptie met mensen in een kwetsbare positie.

Reversibele anticonceptie bij vrouwen

Het niet kunnen omgaan met de noodzakelijke menstruatiehygiëne en voorkómen van zwangerschap, kunnen bij vrouwen reden zijn te kiezen voor anticonceptie. Ook het voorkomen van het premenstrueel syndroom, of het cyclisch voorkomen van epilepsie en/of gedragsproblemen kunnen aanleiding zijn tot het voorschrijven van hormonale anticonceptiva bij vrouwen met downsyndroom.

Het is belangrijk om na te gaan of seksuele voorlichting heeft plaats gevonden als jongeren met downsyndroom om anticonceptie vragen. Bedenk ook dat seksueel misbruik vaak plaats vind bij kinderen met een verstandelijke beperking. Onderzoek toont dat 61% van de vrouwen en 23% van de mannen met een verstandelijke beperking ooit seksueel geweld en/of misbruik hebben meegemaakt; dit gebeurt vaak al op jonge leeftijd. Overweeg dat de vraag om anticonceptie hierop kan wijzen.

Een amenorroe kan middels anticonceptie met continu orale anticonceptie en de prikpil bereikt worden in 55%. Een hormoonspiraal geeft in 35% en een hormoonstaafje geeft slechts in 22% geen menstruatie. Van de combinatiepillen (progestageen en oestrogeen) hebben de 2de generatie pillen het laagste trombose risico. Overgewicht komt bij kinderen met downsyndroom vaak voor en is een extra risico voor trombose, waardoor dit een relevant risico is.
Als orale anticonceptie gecontra-indiceerd is, anticonceptiestaafje Implanon NXT® en/of LNG-IUS 20 niet het gewenste resultaat geven wat betreft amenorroe, zou NovaSure®, een vorm van endometriumablatie, nog een optie kunnen zijn. Amenorroe wordt bereikt in 30 tot 75% bij vrouwen die gemiddeld net boven de 40 jaar waren. Theoretisch zou een NovaSure® bij jonge vrouwen een beter resultaat kunnen geven, zij hebben nog geen adenomyosis of myomen. Vrouwen moeten wel anticonceptie blijven gebruiken na de NovaSure®. Het voordeel van NovaSure® boven een hysterectomie is dat de vascularisatie van de uterus intact blijft.

Reversibele anticonceptie bij mannen
Bij mannen is er zeer waarschijnlijk een sterk verminderde vruchtbaarheid. Er wordt geadviseerd om, samen met de jongere en ouders/verzorgers, te bespreken wat de kansen zijn op zwangerschap en de noodzaak om dit te voorkomen.

Sterilisatie
De mate van wilsbekwaamheid op het punt van een sterilisatiewens wordt beoordeeld door de (kinder)arts (Van wet naar praktijk: handreiking voor de beoordeling van wilsbekwaamheid, 2007). De arts doet dit in overleg met de jongere, zijn of haar ouders, dan wel wettelijke vertegenwoordiger. Indien een kinderarts zich hiertoe niet bekwaam voelt, kan altijd een beroep gedaan worden op een arts voor verstandelijk gehandicapten, die gebruik kan maken van een multidisciplinair team om de wilsbekwaamheid ter zake te beoordelen.
Een jongere kan wilsbekwaam worden geacht indien:
Aan hem/haar de nodige informatie is gegeven voor het nemen van de beslissing tot sterilisatie.
De informatie is afgestemd op het bevattingsvermogen.
Hij/zij blijkt/geeft aan dat hij/zij de informatie heeft begrepen.

Indien een jongere mogelijk wilsonbekwaam is, zal de (kinder)arts de ‘wilsbekwaamheid ter zake’ moeten beoordelen. De arts gaat het gesprek aan met de jongere, zijn/haar ouders dan wel wettelijk vertegenwoordigers en beoordeelt in hoeverre de jongere zelf een stem heeft in deze beslissing en min of meer kan overzien wat een sterilisatie zal inhouden.
De jongere met downsyndroom moet op begrijpelijke en inzichtelijke wijze informatie krijgen om hem/haar mee te nemen in de (on)wenselijkheid van het stichten van een gezin. Een voorbeeld van goed materiaal en goede handleidingen om hierbij te gebruiken staan op Kinderwens en ouderschap - ASVZ en in de Handreiking kinderwens en anticonceptie (NVAVG).

Aanbevelingen
Bespreek met ouders/verzorgers en de jongere met downsyndroom, op passend niveau, de voor- en nadelen van de verschillende vormen van anticonceptie en menstruatieregulatie bij kinderen met downsyndroom. Bij vrouwen gaat de voorkeur voor anticonceptie uit naar de volgende methoden, in volgorde van wenselijkheid (afhankelijk van mogelijke contra-indicaties): • orale anticonceptie • hormoonstaafje • LNG-IUS 20 (Mirena®) • endometriumablatie en sterilisatie (NovaSure®) • sterilisatie (geen cyclusregulatie) Wegens het ongunstige bijwerkingsprofiel en de hoge dosering medroxyprogesteronacetaat moet Depot-Provera® worden ontraden. Bij mannen is er zeer waarschijnlijk een sterk verminderde vruchtbaarheid. Er wordt geadviseerd om, samen met de jongere en ouders/verzorgers, te bespreken wat de kansen zijn op zwangerschap en de noodzaak om dit te voorkomen. Volg de procedures in het Stappenplan indicatiestelling en uitvoering sterilisatie mensen met een verstandelijke handicap 2001 tot 2011. Een korte samenvatting hiervan staat in Tabel 8.

Tabel 8 – Procedure zoals geadviseerd door Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport waarbij altijd de toestemming van een multidisciplinair team noodzakelijk is (Stappenplan indicatiestelling en uitvoering sterilisatie mensen met een verstandelijke handicap 2002-2011)

- De kinderarts beoordeelt de (ten dele) wilsbekwaamheid van de jongere in gesprek met ouder/vertegenwoordigers en kind.
- De kinderarts schat de wenselijkheid in van een sterilisatie, hierbij wordt rekening gehouden met de adviezen zoals geformuleerd door de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2002). Sterilisatie zal onder de 18 jaar alleen plaatsvinden indien dit nadrukkelijk geïndiceerd is.
- De kinderarts verwijst eventueel voor nadere beoordeling naar een Arts VG (voor adressen zie website: nvavg.nl).
- Aangezien naast de toestemming van ouders of wettelijk vertegenwoordigers ook een verklaring van een multidisciplinair zorgverleningsteam nodig is, zal gevraagd worden aan de ouders hiervoor contact op te nemen met de school. Aan de schoolleider en pedagoog of psycholoog van school wordt gevraagd een verklaring te ondertekenen van geen bezwaar tegen sterilisatie.
- Bij verwijzing naar gynaecoloog of uroloog worden medische en psychosociale gegevens bijgevoegd. In deze rapportage moet de mening van de psycholoog of de pedagoog en de schoolleiding afzonderlijk tot uiting worden gebracht (zie ook stappenplan indicatiestelling en uitvoering sterilisatie).

De gezondheidsraad geeft aan dat tot sterilisatie onder het 18de jaar alleen kan worden overgegaan indien voldaan wordt aan de volgende drie criteria:

1. De jongere is nooit tot een verantwoord ouderschap in staat
2. Wachten tot na het 18^{e} jaar is onverantwoord
3. Een multidisciplinair team is het eens met bovenstaande twee punten (stappenplan (2001-2011)

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-07-2025
Beoordeeld op geldigheid : 17-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Vruchtbaarheid bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Wat is de vruchtbaarheid van jongens en meisjes met downsyndroom?

Aanbeveling

Bespreek met kinderen, ouders en hun begeleiders dat de ontwikkeling van puberteit en menstruatie bij mensen met downsyndroom niet anders is dan in de algemene populatie.

Bespreek met begeleiders en zo mogelijk mensen met downsyndroom, - op voor hen passend niveau, dat mannen sterk verminderd vruchtbaar lijken te zijn en vrouwen minder vruchtbaar. We kunnen niet voorspellen of iemand al dan niet vruchtbaar is.

Beoordeel samen met begeleiders wat de kansen zijn op zwangerschap en de noodzaak om dit te voorkomen. Hierbij mag voorlichting ter voorkoming van geslachtsziekten niet ontbreken.

Geef een, op niveau, aangeboden voorlichting over lichaamsbeleving, seksualiteit, intimiteit en relaties. Gezien de kwetsbaarheid ten aanzien van seksueel misbruik is het trainen van de weerbaarheid in deze aan te raden. Nuttige websites zijn vermeld in een tabel in de bijlage.

Overwegingen

Er zijn weinig studies naar puberteitsontwikkeling en vruchtbaarheid in kinderen met downsyndroom. Onderstaande bevindingen komen uit enkele, veelal oudere, studies met een beperkt aantal kinderen.

Puberteitsontwikkeling
Meisjes ontwikkelen over het algemeen normale genitalia. Een studie vindt dat er minder complete puberteitsontwikkeling is bij kinderen met downsyndroom (Arnell, 1996). De menarcheleeftijd lijkt overeenkomstig te zijn met die in de algemene populatie (Arnell, 1996; Burke, 2010; Goldstein, 1988; Hsiang, 1987). Er zijn geen aanwijzingen dat de cycli significant afwijkend zijn, in lengte en bloedverlies, tenzij onder invloed van externe factoren (Burke, 2010; Goldstein, 1988). Premenstruele symptomen (zoals veranderd gedrag) komen voor (Goldstein, 1988). De puberteit lijkt bij jongens met downsyndroom op gemiddeld dezelfde leeftijd op te treden als bij controles (Hsiang, 1987; Campbell, 1982; Pueschel, 1985; Grinspon, 2011).

Zowel jongens als meisjes met downsyndroom masturberen (Goldstein, 1988; Rogers en Coleman, 1992).

Vruchtbaarheid
Man
In de literatuur zijn 4 mannen met downsyndroom (allen trisomie 21) beschreven die op natuurlijke wijze 6 zwangerschappen tot stand brachten. Eén zwangerschap eindigde in een miskraam. De overige zwangerschappen leidden tot een gezond kind zonder downsyndroom. Vaderschap is, in al deze gevallen, zeer waarschijnlijk gemaakt door DNA-satellite analyse. Dit is een techniek om vaderschap aan te tonen

(Bobrow, 1992; Sheridan, 1989; Pradhan, 2006; Jazayeri, 2020). Er zijn twee casussen beschreven van geslaagde Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie (ICSI) van semen van mannen met downsyndroom (trisomie 21) bij vrouwen zonder downsyndroom die leidden tot de geboorte van twee gezonde kinderen zonder downsyndroom (Kim, 2001; Aghanova, 2015). Er lijkt sprake van sterk verminderde fertiliteit bij mannen met downsyndroom gezien dit lage aantal gerapporteerde kinderen. Er zijn meerdere mogelijke oorzaken beschreven. Het testisvolume is, vanaf de puberteit, kleiner dan de algemene populatie (Arnell, 1996; Campbell, 1982; Grinspon, 2011; Hsiang, 1987). Gemiddelde FSH, en in mindere mate LH-waarden zijn, op alle leeftijden verhoogd ten opzichte van controles uit de algemene populatie (Arnell, 1996; Campbell, 1982; Hasen, 1980; Horan, 1978; Hsiang, 1987). Mogelijk is er een subgroep patiënten met hoge waarden (Grinspon, 2011; Hasen, 1980; Hsiang, 1987). Er is een negatieve correlatie tussen testisvolume en de hoogte van de FSH. Dit wijst op hypergonadotroop normogonadisme die al op hele jonge leeftijd op kan treden en op alle leeftijden gevonden wordt (Arnell, 1996, Grinspon, 2011, Hasen, 1980). In 1 studie wordt een verlaagde waarde van Anti-Müller-hormoon (AMH) bij mannen met downsyndroom gevonden, die deze bevinding bevestigt (Grinspon, 2011). De lengte van de penis is te vergelijken met controles uit de algemene populatie (Campbell, 1982). Waarden van testosteron zijn vergelijkbaar met de algemene populatie (Grinspon, 2011; Hasen, 1980; Hsiang, 1987). Er is geen relatie tussen bovenstaande bevindingen en het hebben van niet scrotale testes.

Er is een verminderde spermatogenese in kinderen met downsyndroom (Johanisson, 1983).

Wij vonden geen onderzoek naar erectiele functie en de mogelijkheid tot succesvol uitvoeren van coïtus bij jongens met downsyndroom. Mogelijk speelt dit ook een rol in het lage aantal vastgestelde nakomelingen.

Vrouw
In de literatuur zijn 36 zwangerschappen beschreven bij 32 vrouwen met downsyndroom. De vrouwen hadden allemaal trisomie 21, voor zover het karyogram bekend was. Een derde van de kinderen had downsyndroom. Opvallend is dat bij 7 zwangerschappen de vader of een ander familielid van de vrouw met downsyndroom de waarschijnlijke vader van het kind was (Bovicelli, 1982; Kaushal, 2010; Pachjoa, 2014). Drie zwangerschappen eindigden in een miskraam, bij twee werd curettage verricht, één prematuur overleed kort na de geboorte en één kind overleed 1 week na de geboorte.

Een oudere studie, waarvan de publicatie niet beschikbaar is, schrijft dat 15 tot 30% van de vrouwen met downsyndroom vruchtbaar is en 50% risico heeft op het krijgen van een kind met downsyndroom (Pueschel, 1990). Deze getallen worden vaak in de literatuur genoemd, maar zijn alleen gebaseerd op dit onderzoek. Het lijkt waarschijnlijk dat vrouwen met downsyndroom minder vruchtbaar zijn, gezien het kleine aantal literatuurvermeldingen. Alhoewel dit een vertekend beeld kan zijn omdat veel vrouwen met downsyndroom anticonceptie gebruiken.

De oorzaak hiervoor is mogelijk, net als bij de jongens, deels te verklaren door hypergonadotroof normogonadisme. Op alle leeftijden wordt een gemiddeld verhoogde waarde van FSH> LH gevonden, waarbij ook bij meisjes een subgroep lijkt te bestaan met afwijkende waarden (Hasen, 1980; Hsiang, 1987). Vaak hebben meisjes met downsyndroom een regelmatige cyclus, die niet afwijkt van de gemiddelde populatie, hetgeen zou suggereren dat ovulatie plaatsvindt (Goldstein, 1988; Scola, 1992). In een kleine

studie, met 8 patiënten, had 88,5% ook een bifasisch temperatuurverloop passende bij ovulatie (Scola, 1992). In een studie waarin ovariële biopsie verricht was bij 26 meisjes met downsyndroom werd in ieder meisje abnormale ontwikkeling van de ovaria gevonden (Højager, 1978).

Vrouwen met downsyndroom hebben vrijwel allemaal een vervroegde menopauze (Seltzer, 2001; Coppus, 2010).

Conclusies

- Meisjes met downsyndroom hebben gemiddeld dezelfde leeftijd menarche als meisjes uit de algemene bevolking. Mogelijk maken ze niet allemaal een volledige puberteit ontwikkeling door. De vruchtbaarheid is waarschijnlijk verminderd, mogelijk ten gevolge van hypergonadotroop normogonadisme, al hebben ze meestal een normale menstruele cyclus.
- Jongens zijn waarschijnlijk sterk verminderd vruchtbaar. De oorzaak hiervan is niet duidelijk. Er is sprake van frequent voorkomen hypergonadotroop normogonadisme en mogelijk ook verminderde spermatogenese.

Overige overwegingen

Voorlichting

De puberteit is een periode van verandering, een overgangsperiode naar volwassenheid, waarbij seksualiteit een steeds grotere rol gaat spelen. Een op niveau aangeboden voorlichting over lichaamsbeleving, seksualiteit, intimiteit en relaties is erg belangrijk. Gezien er niet uit te sluiten is dat mensen met downsyndroom succesvol een coïtus kunnen uitvoeren moet er voldoende aandacht zijn voor seksueel overdraagbare aandoeningen.

En moet er aandacht zijn voor seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verschillende regionale en landelijke organisaties bieden voorlichting en voorlichtingsmateriaal aan. Ook worden vanuit verschillende regionale organisaties, waaronder scholen voor speciaal onderwijs, voor mensen met een verstandelijke beperking trainingen georganiseerd op het gebied van weerbaarheid, relaties en intimiteit. De JGZ heeft hier een richtlijn voor: https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/seksuele-ontwikkeling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Er moet rekening gehouden worden met het feit dat jongeren met downsyndroom minder informatie oppikken over puberteit, seksualiteit en vruchtbaarheid dan hun leeftijdgenoten zonder downsyndroom. Zij missen de sociale interactie, ze missen veel informatie via tv of internet. Dit betekent dat jongeren met downsyndroom expliciet voorlichting moeten krijgen. Ouders hebben hierin een rol, maar ook broers en zussen en zeker ook de school.

Kinderen met downsyndroom zijn vaak sociaal wat minder weerbaar. Het verdient aanbeveling om al op jonge leeftijd aandacht te besteden aan het onderscheid tussen gezin, familie, vrienden, kennissen en vreemden. Passend gedrag voor ieder niveau van contact is een belangrijke voorwaarde om later meer

weerbaar te zijn.

Een grote valkuil is dat puberteit en seksualiteit alleen als problemen worden gezien. Er zijn echter ook positieve componenten. Ook deze positieve componenten moeten expliciet besproken worden, ook hier krijgen de jongeren met downsyndroom vaak te weinig van mee in hun informele contacten.

Indien een gezin zelf moeite heeft om seksualiteit en vruchtbaarheid ter sprake te brengen, kan een seksuoloog met kennis van mensen met verstandelijke beperking worden geadviseerd. Ook wanneer een jongere onaangepast gedrag vertoont, is dit aan te raden. In de praktijk worden hier zeer goede resultaten mee geboekt.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie (per aanbeveling)
Er is zeer weinig literatuur over de ontwikkeling van puberteit en vruchtbaarheid bij kinderen met downsyndroom. Gezien het lage aantal gerapporteerde zwangerschappen bij mensen met downsyndroom, en de klinische ervaring, lijkt het waarschijnlijk dat mannen sterk verminderd en vrouwen verminderd vruchtbaar zijn. Alhoewel dit beeld vertekend kan zijn door anticonceptie en andere factoren. Er zijn aanwijzingen voor hypergonadotroop normogonadisme met kleinere testes bij mannen en verhoogde LH en FSH-waarden bij mannen en vrouwen. Voor vrouwen lijkt dit in tegenspraak met de normale menstruatie die de meeste vrouwen met downsyndroom hebben met enkele aanwijzingen voor een ovulatoire cyclus. Er is niets bekend over de fysieke mogelijkheden tot voortplanting.

Voor de praktijk zou het ideaal zijn om een biologische marker voor verminderde vruchtbaarheid te vinden zodat een besluit omtrent anticonceptie beter onderbouwd gemaakt kan worden. Vooralsnog is deze er niet.

Onderbouwing

Achtergrond

Ouders/verzorgers van kinderen met downsyndroom vragen de kinderarts en andere zorgverleners vaak advies over optimale menstruatieregulatie en anticonceptie bij hun kinderen. Om deze vraag te kunnen beantwoorden is achtergrondinformatie nodig over de fertiliteit van mensen met downsyndroom. Er wordt aangenomen dat mannen met downsyndroom sterk verminderd vruchtbaar zijn. Vrouwen met downsyndroom lijken verminderd vruchtbaar (Pueschel, 1990).

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	No conclusions could be drawn about live birth frequency, fertility rate, conception rate and pregnancy rate in children with Down syndrome, compared to children without Down syndrome, because of the absence of relevant comparative studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the difference in fertility (in terms of live birth frequency, fertility rate, conception rate, pregnancy rate) between children with Down syndrome and children without Down syndrome?

P1: patients: children with Down syndrome (trisomy 21);
P2: patients: children without Down syndrome;
O: outcome: live birth frequency, fertility rate, conception rate, pregnancy rate.

Relevant outcome measures
The guideline development group considered live birth frequency, fertility rate, conception rate and pregnancy rate as critical outcome measures for decision making; no important outcome measures for decision making were defined.

A priori, the working group did not define the outcome measure listed above but used the definitions used in the studies. The working group did not define the minimal (clinically) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 1960 until the 15th of August 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 219 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and comparative observational (case-control and cohort) studies, investigating fertility outcomes in children with Down syndrome compared to children without Down syndrome. Initially 10 studies were included based on title and abstract screening. After reading the full text all studies were excluded, because they did not fulfill the inclusion criteria (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results
The systematic search returned no comparative studies about fertility in children with Down syndrome which were suitable for analysis with GRADE. Due to the limited yield of the systematic literature study, recent papers on the topic in English and Dutch were identified by the snowball method (consulting the bibliography of relevant narrative reviews) and were used to formulate recommendations.

Level of evidence of the literature
Due to the absence of relevant comparative studies, the level of evidence for the outcome measures ‘live birth frequency’, ‘fertility rate’, ‘conception rate’ and ‘pregnancy rate’ could not be assessed.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aghajanova, L., Popwell, J. M., Chetkowski, R. J., & Herndon, C. N. (2015). Birth of a healthy child after preimplantation genetic screening of embryos from sperm of a man with non-mosaic Down syndrome. Journal of assisted reproduction and genetics,

32(9), 1409-1413.
Arnell, H., Gustafsson, J., Ivarsson, S. A., & Anneren, G. (1996). Growth and pubertal development in Down syndrome. Acta paediatrica, 85(9), 1102-1106.
Bobrow, M., Barby, T., Hajianpour, A., Maxwell, D., & Yau, S. C. (1992). Fertility in a male with trisomy 21. Journal of Medical Genetics, 29(2), 141.
Bovicelli, L., Orsini, L. F., Rizzo, N., Montacuti, V., & Bacchetta, M. (1982). Reproduction in Down syndrome. Obstetrics and gynecology, 59(6 Suppl), 13S-7S.
Burke, L. M., Kalpakjian, C. Z., Smith, Y. R., & Quint, E. H. (2010). Gynecologic issues of adolescents with Down syndrome, autism, and cerebral palsy. Journal of pediatric and adolescent gynecology, 23(1), 11-15.
Campbell, W. A., Lowther, J., McKenzie, I., & Price, W. H. (1982). Serum gonadotrophins in Down's syndrome. Journal of medical genetics, 19(2), 98-99.
Coppus, A. M., Evenhuis, H. M., Verberne, G. J., Visser, F. E., Eikelenboom, P., van Gool, W. A.,... & van Duijn, C. M. (2010). Early age at menopause is associated with increased risk of dementia and mortality in women with Down syndrome. Journal of Alzheimer's Disease, 19(2), 545-550.
Goldstein, H. (1988). Menarche, menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 27(4), 343-349.
Grinspon, R. P., Bedecarrás, P., Ballerini, M. G., Iñíguez, G., Rocha, A., Mantovani Rodrigues Resende, E. A.,... & Keselman, A. (2011). Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Müllerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. International Journal of Andrology, 34(5pt2), e487-e498.
Hasen, J., Boyar, R. M., & Shapiro, L. R. (1980). Gonadal function in trisomy 21. Hormones, 12(6), 345-350.
Højager, B., Peters, H., Byskov, A. G., & Faber, M. (1978). Follicular development in ovaries of children with Down's syndrome. Acta Pædiatrica, 67(5), 637-643.
Horan, R. F., Beitins, I. Z., & Bode, H. H. (1978). LH-RH testing in men with Down's syndrome. European Journal of Endocrinology, 88(3), 594-600.
Hsiang, Y. H. H., Berkovitz, G. D., Bland, G. L., Migeon, C. J., Warren, A. C., Opitz, J. M., & Reynolds, J. F. (1987). Gonadal function in patients with Down syndrome. American journal of medical genetics, 27(2), 449-458.
Jazayeri, O., & Gorjizadeh, N. (2020). A male Down syndrome with two normal boys: Cytogenetic, paternity and andrological investigations. Andrologia, 52(3), e13521.
Johannisson, R., Gropp, A., Winking, H., Coerdt, W., Rehder, H., & Schwinger, E. (1983). Down's syndrome in the male. Reproductive pathology and meiotic studies. Human genetics, 63(2), 132-138.
Kaushal, M., Baxi, A., Kadi, P., Karandae, J., & Baxi, D. (2010). Woman with Down syndrome delivered a normal child. Int J Infertility Fetal Med, 1, 45-7.
Kim, S. T., Cha, Y. B., Park, J. M., & Gye, M. C. (2001). Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic Down syndrome. Fertility and sterility, 75(2), 445-447.
Pachajoa, H., Riascos, A. J., Castro, D., Isaza, C., & Quintero, J. C. (2014). Down syndrome passed from mother to child. Biomédica, 34(3), 326-329.
Pradhan, M., Dalal, A., Khan, F., & Agrawal, S. (2006). Fertility in men with Down syndrome: a case report. Fertility and sterility, 86(6), 1765-e1.
Pueschel, S. M., Orson, J. M., Boylan, J. M., & Pezzullo, J. C. (1985). Adolescent development in males with Down syndrome. American Journal of Diseases of Children, 139(3), 236-238.
Pueschel, S. M. (1990). Growth, thyroid function, and sexual maturation in Down syndrome. Growth Genet Horm, 6, 1-5.
Rogers, P. (1992). Medical Care in Down Syndrome: a preventive medicine approach. CRC Press.
Sheridan, R., Llerena, J., Matkins, S., Debenham, P., Cawood, A., & Bobrow, M. (1989). Fertility in a male with trisomy 21. Journal of medical genetics, 26(5), 294-298.
Scola, P. S., & Pueschel, S. M. (1992). Menstrual cycles and basal body temperature curves in women with Down syndrome. Obstetrics & Gynecology, 79(1), 91-94.
Seltzer, G. B., Schupf, N., & Wu, H. S. (2001). A prospective study of menopause in women with Down's syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 45(1), 1-7.

Anticonceptie bij kinderen met downsyndroom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van anticonceptie bij mensen met downsyndroom?

Aanbeveling

Bespreek met ouders/verzorgers en de jongere met downsyndroom, op passend niveau, de voor- en nadelen van de verschillende vormen van anticonceptie en menstruatieregulatie bij kinderen met downsyndroom.

Bij vrouwen gaat de voorkeur voor anticonceptie uit naar de volgende methoden, in volgorde van wenselijkheid (afhankelijk van mogelijke contra-indicaties, bijvoorbeeld: anti-epileptica):

- Orale anticonceptie.
- Hormoonstaafje.
- LNG-IUS 20 (Mirena®).
- Endometriumablatie en sterilisatie (NovaSure®).
- Sterilisatie (geen cyclusregulatie).

Wegens het ongunstige bijwerkingsprofiel en de hoge dosering medroxyprogesteronacetaat moet Depot-Provera® worden ontraden.

Bij mannen is er zeer waarschijnlijk een sterk verminderde vruchtbaarheid. Er wordt geadviseerd om, samen met de jongere en ouders/verzorgers, te bespreken wat de kansen zijn op zwangerschap en de noodzaak om dit te voorkomen.

Volg de procedures in het Stappenplan indicatiestelling en uitvoering sterilisatie mensen met een verstandelijke handicap 2001 tot 2011. Een korte samenvatting hiervan staat in de overige overwegingen beschreven.

Overwegingen

De NVAVG heeft in 2016 de ‘handreiking kinderwens en anticonceptie bij mensen met een verstandelijke beperking’ uitgebracht. Dit is een monodisciplinaire richtlijn waarin uitvoerige informatie staat over de ethische, juridische en praktische aspecten van anticonceptie. Het streven is om in 2021 een multidisciplinaire herziening te gaan schrijven: https://nvavg.nl/wp-content/uploads/2017/02/2016-Handreiking-kinderwens-en-anticonceptie-def.pdf.

Reversibele anticonceptie vrouw
Het niet kunnen omgaan met de noodzakelijke menstruatiehygiëne en voorkómen van zwangerschap, kunnen reden zijn te kiezen voor anticonceptie. Wanneer ouders of verzorgers vragen om anticonceptie zal altijd de mogelijkheid van seksueel misbruik overwogen moeten worden gezien de kwetsbaarheid van deze meisjes. Ongeveer 61% van de vrouwen en 23% van de mannen met een verstandelijke beperking hebben ooit seksueel geweld en/of misbruik meegemaakt, dit gebeurt vaak al op jonge leeftijd (Van Berlo, 2011.) Is een

kind met downsyndroom seksueel actief en/of vraagt zij zelf om anticonceptie dan is seksuele voorlichting op zijn plaats. Er dient altijd nagegaan te worden of dit voldoende heeft plaatsgevonden. Het voorkomen van het premenstrueel syndroom, of het cyclisch voorkomen van epilepsie en/of gedragsproblemen kunnen aanleiding zijn tot het voorschrijven van hormonale anticonceptiva bij vrouwen met downsyndroom.

Voor vrouwen met een verstandelijke beperking zonder sexarche vallen sommige vormen van anticonceptie af: koperhoudend intra-uterine device (IUD), anticonceptiering, mannencondoom, vrouwencondoom, pessarium en natuurlijke methoden. Orale anticonceptie, hormoonspiraal, anticonceptiepleister, anticonceptiestaafje en sterilisatie zijn goede alternatieven (anticonceptievoorjou.nl; Rutgers kenniscentrum seksualiteit).

Een amenorroe kan middels anticonceptie met continu orale anticonceptie en de prikpil bereikt worden in 55%. Een hormoonspiraal geeft in 35% en een hormoonstaafje geeft slechts in 22% geen menstruaties (Van Lunsen, 2009). Van de combinatiepillen (progestageen en oestrogeen) hebben de 2de generatie pillen het laagste trombose risico. Overgewicht komt bij kinderen met downsyndroom vaak voor en is een extra risico voor trombose, waardoor dit een relevant risico is. De prikpil, medroxyprogesteronacetaat (depot-Provera®), is een krachtige remmer van de gonadotrofine secretie en kan leiden tot botverlies (Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie, 2011), omdat het een zwak glucocorticoïde werking heeft (Geneesmiddelen bulletin 27 januari 1984). Naast osteoporose kan dit ook toename van gewicht veroorzaken, en verhoogde kans op het op jongere leeftijd optreden van dementie. Depot-Provera® wordt aan vrouwen met een verstandelijke beperking gegeven in 18% tegenover 2% van de standaardpopulatie. Vanwege het ongunstige bijwerkingsprofiel is het bij vrouwen met een verstandelijke beperking alleen geïndiceerd als alle andere middelen daarvoor niet in aanmerking komen.

De prikpil bevat 150 mg medroxyprogesteronacetaat en wordt elke drie maanden geïnjecteerd. Alternatieven zouden kunnen zijn anticonceptie staafjes zoals LNG-IUS 20 (52 mg levonorgestrel per 5 jaar) of Implanon NXT® (68 mg etonogestrel per 3 jaar).

Als orale anticonceptie gecontra-indiceerd is, anticonceptiestaafje Implanon NXT® en/of LNG-IUS 20 niet het gewenste resultaat geven wat betreft amenorroe, zou NovaSure®, een vorm van endometriumablatie, nog een optie kunnen zijn. Amenorroe wordt bereikt in 30 tot 75% bij vrouwen die gemiddeld net boven de 40 jaar waren (Gimpelson, 2014). Theoretisch zou een NovaSure® bij jonge vrouwen een beter resultaat kunnen geven, zij hebben nog geen adenomyosis of myomen. Vrouwen moeten wel anticonceptie blijven gebruiken na de NovaSure®. Het voordeel van NovaSure® boven een hysterectomie is dat de vascularisatie van de uterus intact blijft.

Reversibele anticonceptie man

Zoals in de module 'Vruchtbaarheid' beschreven is, zijn jongens met downsyndroom waarschijnlijk sterk verminderd vruchtbaar. Er wordt geadviseerd om, samen met de jongere en begeleiders/ouders, te bespreken wat de risico's zijn op zwangerschap en de noodzaak om dit te voorkomen. Wanneer een jongen seksueel actief is en/of vraagt om anticonceptiva, dan is ook hier seksuele voorlichting en het nagaan of dit voldoende heeft plaatsgevonden op zijn plaats. De enige reversibele anticonceptie is periodieke onthouding of het mannencondoom. Het is onbekend of mensen met downsyndroom hier veilig mee om kunnen gaan.

Sterilisatie
Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en het Ministerie van Justitie hebben gezamenlijk een advies uitgebracht ten aanzien van de sterilisatie van mensen met een verstandelijke beperking (Stappenplan indicatiestelling en uitvoering sterilisatie mensen met een verstandelijke handicap 2001 - 2011). Hierin wordt achtereenvolgens de indicatiestelling en verwijzing en het handelen ten aanzien van wilsbekwame en wilsonbekwame jongeren met een verstandelijke beperking besproken. Een gedwongen sterilisatie is niet mogelijk (Gezondheidsraad, 2002; Meininger, 2005).

Wilsbekwaam
De mate van wilsbekwaamheid op het punt van een sterilisatiewens wordt beoordeeld door de (kinder)arts (Van wet naar praktijk: handreiking voor de beoordeling van wilsbekwaamheid, 2007). De arts doet dit in overleg met de jongere, zijn of haar ouders, dan wel wettelijke vertegenwoordiger.

Indien een (kinder)arts zich hiertoe niet bekwaam voelt, kan altijd een beroep gedaan worden op een arts voor verstandelijk gehandicapten, die gebruik kan maken van een multidisciplinair team om de wilsbekwaamheid ter zake te beoordelen.

Een jongere kan wilsbekwaam worden geacht indien:

- Aan hem/haar de nodige informatie is gegeven voor het nemen van de beslissing tot sterilisatie.
- De informatie is afgestemd op het bevattingsvermogen.
- Hij/zij blijkt/geeft aan dat hij/zij de informatie heeft begrepen.

Indien de jongere wilsbekwaam is, dan worden de normale procedures volgens de Nederlandse wetgeving gevolgd, waarbij jongeren met een verstandelijke beperking tussen de 12 en 16 jaar zelf toestemming kunnen geven voor een sterilisatie, zelfs wanneer ouders of voogd dit niet doen, de sterilisatie moet dan wel nodig zijn om ernstig nadeel voor de betrokkene te voorkomen. Wanneer iemand van 16 jaar of ouder toestemming geeft, kan tot sterilisatie worden overgegaan.

Wilsonbekwaam
Indien een jongere wilsonbekwaam is, zal de (kinder)arts de ‘wilsbekwaamheid ter zake’ moeten beoordelen. De kinderarts kan dit zelf doen dan wel verwijzen naar een arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG). De arts gaat het gesprek aan met de jongere, zijn/haar ouders dan wel wettelijk vertegenwoordigers en beoordeelt in hoeverre de jongere zelf een stem heeft in deze beslissing en min of meer kan overzien wat een sterilisatie zal inhouden.

Na beoordeling volgt de procedure zoals geadviseerd door Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport waarbij altijd de toestemming van een multidisciplinair team noodzakelijk is (Stappenplan indicatiestelling en uitvoering sterilisatie mensen met een verstandelijke handicap 2002-2011):

- De kinderarts beoordeelt de (ten dele) wilsbekwaamheid van de jongere in gesprek met ouder/vertegenwoordigers en kind.

- De kinderarts schat de wenselijkheid in van een sterilisatie, hierbij wordt rekening gehouden met de adviezen zoals geformuleerd door de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2002). Sterilisatie zal onder de 18 jaar alleen plaatsvinden indien dit nadrukkelijk geïndiceerd is.
- De kinderarts verwijst eventueel voor nadere beoordeling naar een AVG (voor adressen zie website: NVAVG.nl).
- Aangezien naast de toestemming van ouders of wettelijk vertegenwoordigers ook een verklaring van een multidisciplinair zorgverleningsteam nodig is, zal gevraagd worden aan de ouders hiervoor contact op te nemen met de school. Aan de schoolleider en pedagoog of psycholoog van school wordt gevraagd een verklaring te ondertekenen van geen bezwaar tegen sterilisatie.
- Bij verwijzing naar gynaecoloog of uroloog worden medische en psychosociale gegevens bijgevoegd. In deze rapportage moet de mening van de psycholoog of de pedagoog en de schoolleiding afzonderlijk tot uiting worden gebracht (zie ook stappenplan indicatiestelling en uitvoering sterilisatie).

De gezondheidsraad geeft aan dat tot sterilisatie onder het 18de jaar alleen kan worden overgegaan indien voldaan wordt aan de volgende drie criteria:

1. De jongeren is nooit tot een verantwoord ouderschap in staat.
2. Wachten tot na het 18de jaar is onverantwoord.
3. Een multidisciplinair team is het eens met bovenstaande twee punten (stappenplan (2001 tot 2011).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Het VN (Verenigde naties) verdrag voor de rechten van mensen met een beperking is duidelijk over het recht op het stichten van een gezin. Eenzijdig ingrijpen door derden op dit recht is niet aanvaardbaar. Tegelijkertijd kan het onwenselijk zijn dat iemand kinderen krijgt. In dat geval moet de persoon op begrijpelijke en inzichtelijke wijze informatie krijgen om hem/haar mee te nemen in de onwenselijkheid van het stichten van een gezin. Een voorbeeld van goed materiaal en goede handleidingen om hierbij te gebruiken staan op https://www.asvz.nl/specialismen/kinderwens-ouderschap/.

Vaststaat dat een verstandelijke beperking op zichzelf geen reden mag zijn om op medische wijze in te grijpen in de vruchtbaarheid. Gesprek en uitleg zijn onlosmakelijk hieraan verbonden. Het is aan de deskundigen om de informatie op passende, begrijpelijke wijze over te brengen, met voldoende visuele ondersteuning (picto's, beeldverhalen, stripverhalen).

Gezien de beperkte weerbaarheid van jongeren met downsyndroom is het noodzakelijk om ten alle tijden extra aandacht te hebben voor misbruiksituaties. Goede, tijdige voorlichting aan kinderen met downsyndroom kan hierbij ondersteunend zijn.

Er moet goede voorlichting komen over de soorten anticonceptie en de voor- en nadelen, meer specifiek de eventuele nadelen voor iemand met downsyndroom. Vooral de invloed van de anticonceptie op het lichaamsgewicht is bij ouders een belangrijk onderwerp. Ouders zien vaak voordelen van sterilisatie, maar sterilisatie kan alleen worden overwogen als andere anticonceptiemiddelen onvoldoende veilig zijn of sterke bijwerkingen hebben. Als na uitleg en educatie blijkt dat het seksuele gedrag van een jongen met

downsyndroom niet controleerbaar of veilig is, en arts en ouders voor deze jongen bepalen dat hij niet voor kinderen zou kunnen zorgen, dan kan sterilisatie worden overwogen. Omdat bij iedere vorm van anticonceptie in principe de instemming nodig is van de betrokken persoon, waar dit enigszins mogelijk is, moeten artsen ouders meenemen in de noodzaak om hierover op een passende wijze in gesprek te gaan met hun kind.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
Voor uitvoerige informatie over de ethische aspecten van irreversibele anticonceptie wordt verwezen naar de 'handreiking kinderwens en anticonceptie bij mensen met een verstandelijke beperking' (NVAVG, 2016).

Onderbouwing

Achtergrond

Gedurende de puberteit zal de kinderarts ouders/verzorgers van kinderen met downsyndroom, en zo mogelijk ook de kinderen, adviseren over anticonceptie en menstruatie regulatie. Voor de kinderarts is het belangrijk om overzicht te hebben over de voor- en nadelen van de verschillende opties om dit goed met hen te kunnen bespreken.

Zoeken en selecteren

There was no systematic literature search performed to answer the clinical question, because the guideline working group did not expect to find any relevant comparative studies suitable for analysis using GRADE. The recommendations are based on existing guidelines, judicial documents and other literature identified through a non-systematic search, expert opinion of the working group and external experts.

Verantwoording

Publicatiedatum : 17-11-2021
Beoordeeld op geldigheid : 10-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Berlo, W. V., Haas, S. D., Oosten, N. V., Dijk, L. V., Brants, L., Tonnon, S., & Storms, O. (2011). Beperkt weerbaar–een onderzoek naar seksueel geweld bij mensen met een lichamelijke, zintuiglijke of verstandelijke beperking. Utrecht: Rutgers WPF/Movisie. http://www.anticonceptievoorjou.nl.
Geneesmiddelenbulletin Nr.2 (27-1-1984): De 'prikpil'|Thema-artikel: https://www.ge-bu.nl/artikel/de-prikpil
Gezondheidsraad. Anticonceptie voor mensen met een verstandelijke handicap. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/14. ISBN 90-5549-446-1.
Gimpelson, R. J. (2014). Ten-year literature review of global endometrial ablation with the NovaSure® device. International journal of women's health, 6, 269.
NHG standaard anticonceptie 2020: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anticonceptie#volledige-tekst
Meininger H.P., en Frederiks, B.J.M Gedwongen anticonceptie bij mensen met een verstandelijke beperking? Juridische en ethische kanttekeningen bij een actuele discussie. NTZ. 2005-3; 161-184.
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). CBO Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie (2011):

https://www.volksgezondheidenzorg.info/sites/default/files/cbo_richtlijn_osteoporose-en-fractuurpreventie-2011.pdf.
NVAVG (2016). Handreiking kinderwens en anticonceptie bij mensen met een verstandelijke beperking: Herziening van de standaard uit 2005: een monodisciplinaire handreiking: https://nvavg.nl/wp-content/uploads/2017/02/2016-Handreiking-kinderwens-en-anticonceptie-def.pdf.
Rutgers Kenniscentrum seksualiteit: https://www.rutgers.nl/feiten-en-cijfers/seksuele-gezondheid-en-gedrag.
Sterilisatie Mensen met een verstandelijke handicap: Inspectie voor de Gezondheidszorg: Stappenplan indicatie stelling en uitvoering sterilisatie mensen met een verstandelijke handicap (2002-2011).
van Lunsen, H. W. (2009). Anticonceptie en amenorroe. Ned Tijdschr Geneeskd. 153:A650.
Van wet naar praktijk: handreiking voor de beoordeling van wilsbekwaamheid. Rijksoverheid/KNMG; 2007.
ZANZU. Informatie over seksuele gezondheid: https://www.zanzu.nl/nl/themas/anticonceptie.