

STAND VAN ZAKEN

Nieuwe inzichten voor de begeleiding van kinderen met het syndroom van Down

Michel E. Weijerman, Chantal J.M. Broers en Roos N. van der Plas

De prevalentie van het Down-syndroom in Nederland is 14 op de 10.000 levendgeborenen; dit is bijna 1,5 maal hoger dan in de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw.

In Nederland is de deelname aan prenatale screening laag ten opzichte van de rest van Europa. Het percentage zwangeren dat ouder is dan 36 jaar is toegenomen.

Door vroege diagnostiek en behandeling van aangeboren hartafwijkingen is de mortaliteit van kinderen met het Down-syndroom gedaald. Hun levensverwachting is fors gestegen, maar er treedt wel andere comorbiditeit op de voorgrond.

Een derde van de kinderen met Down-syndroom heeft een piepende ademhaling; er lijkt geen verband te zijn met astma en allergie.

Het percentage moeders dat een kind met Down-syndroom borstvoeding geeft is laag (48%), ondanks het preventieve effect op coeliakie en infecties en de stimulerende werking op de spraak-taalontwikkeling.

Kinderen met het Down-syndroom hebben lagere scores voor kwaliteit van leven op de domeinen longproblemen, maagproblemen, motoriek en communicatie.

Gerichte medische begeleiding en screening op de specifieke comorbiditeit (hart, schildklier, longen, gehoor, visus) en gerichte begeleiding van de cognitieve en motorische ontwikkeling en de spraak-taalontwikkeling bij kinderen met Down-syndroom is zinvol.

Kinderen met het syndroom van Down hebben tegenwoordig een hogere levensverwachting dan 20-30 jaar geleden doordat de kennis over en de behandelmogelijkheden van de comorbiditeit sterk verbeterd zijn.¹ De mediane leeftijd bij overlijden van mensen met het Down-syndroom steeg in de Verenigde Staten van 25 jaar in 1983 tot 49 jaar in 1997.² Voorspellingen over de levensverwachting suggereren dat al in de nabije toekomst rond de 44% van de mensen met Down-syndroom de leeftijd van 60 jaar bereikt en 14% zelfs de leeftijd van 68 jaar.³ Schattingen geven aan dat er wereldwijd 8 miljoen mensen met Down-syndroom zijn. In Nederland betreft dat ruim 12.500 mensen, waarvan de helft in de leeftijd van 0-18 jaar.

Het Down-syndroom is de meest herkende chromosomale aandoening. De genetische afwijking leidt tot een ontwikkelingsachterstand en typische uiterlijke kenmerken. Daarnaast hebben mensen met het syndroom vaak last van somatische aandoeningen, zoals van hart-, oog-, schildklier- en maag-darmafwijkingen.¹

Wij beschrijven in dit artikel de veranderingen die er zijn

Rijnland ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Leiderdorp.

Dr. M.E. Weijerman, kinderarts

(tevens VUmc, afd. Kindergeneeskunde, Amsterdam).

VU medisch centrum, afd. Kindergeneeskunde, Amsterdam.

Drs. C.J.M. Broers en dr. R.N. van der Plas, kinderartsen.

Contactpersoon: dr. M.E. Weijerman (m.weijerman@rijnland.nl).

opgetreden door de verschuiving van de levensverwachting en de consequenties daarvan voor de begeleiding van kinderen met het Down-syndroom.

PRENATALE DIAGNOSTIEK

In 1838 werd het Down-syndroom voor het eerst beschreven en in 1959 werd er een relatie gelegd met chromosoom 21.¹ Sinds er in 1909 een verband werd gelegd tussen de leeftijd van de moeder en het krijgen van een kind met Down-syndroom heeft de prenatale diagnostiek zich ontwikkeld. Deze diagnostiek is nog steeds volop in beweging.

Voor de screening op Down-syndroom wordt op dit moment in Nederland gebruik gemaakt van de combinatie-test. Hiermee is het mogelijk om vroeg in de zwangerschap te onderzoeken of er een verhoogde kans is op het krijgen van een kind met dit syndroom. De test combineert een bloedonderzoek bij een vrouw in de 9e-14e week van de zwangerschap met een echo-onderzoek bij 11-14 weken zwangerschap. Bij het laboratoriumonderzoek worden 'pregnancy-associated plasma protein A' (PAPP-A) en vrij β -humaan choriongonadotrofine (β -hCG) gemeten. Bij de echo doet men een nekpluimmeting van de foetus. Dit onderzoek brengt geen risico's met zich mee voor moeder of kind. De vlokcentest en de vruchtwaterpunctie waarmee het Down-syndroom definitief kan worden bevestigd, gaan wel gepaard met risico's.⁴⁻⁶

In Nederland wordt de combinatie-test alleen aangeboden aan zwangeren boven de 36 jaar. Zwangeren onder de 36 jaar krijgen sinds 2007 alleen voorlichting over deze test. Het percentage vrouwen dat deelnam aan de kansberekeningstesten steeg in Nederland aanvankelijk van 4,7% in 1991 naar 23% in 2006. Daarna bleef het percentage stabiel (2010: 26,8 %).⁴⁻⁶ In de ons omringende Europese landen is dit percentage veel hoger, met name in Frankrijk en Zwitserland: daar ligt dit percentage rond de 80%.¹⁷

Alle zwangeren in Nederland krijgen sinds 2007 een 20-wekenecho aangeboden. Deze test, die een hoger percentage deelnemers kent (> 90%), is niet bedoeld om Down-syndroom aan te tonen of uit te sluiten, maar kan met name door opsporing van hartafwijkingen wel in de richting van het Down-syndroom wijzen. Het is niet bekend hoeveel kinderen met het syndroom zo worden opgespoord. Ook is niet bekend hoe vaak het aantonen van hartafwijkingen op de echo leidt tot afbreking van de zwangerschap.⁸

Inmiddels bestaat er de mogelijkheid van non-invasieve prenatale diagnostiek, waarbij foetaal DNA of RNA in het bloed van de moeder kan worden gedetecteerd en trisomie 21 kan worden vastgesteld. Deze bepaling is in Nederland echter nog

niet in gebruik. Als de test beschikbaar komt, zal dat mogelijk van invloed zijn op de besluitvorming over het voortzetten of afbreken van een zwangerschap.¹⁹

PREVALENTIE

De prevalentie van het Down-syndroom wordt voor een groot deel bepaald door sociaal-culturele variabelen. In landen waar abortus illegaal is, zoals Ierland en Malta, maar ook in de Verenigde Arabische Emiraten, is de prevalentie hoger (17-31 per 10.000 levendgeborenen), dan in een land als Frankrijk, waar zwangerschapsonderbreking meer geaccepteerd is en vaak toegepast wordt. De prevalentie van Down-syndroom is daar laag (7,5 per 10.000 levendgeborenen).¹⁷

In Nederland berekenden wij een prevalentie van het Down-syndroom van 16 per 10.000 levendpasgeborenen in 2003. Dit is 1,5 keer meer dan in 1981 en 1990 (met prevalenties van respectievelijk 10,8 en 12,8 per 10.000 levendgeborenen in Noord-Nederland).¹⁷ Deze stijging kan deels worden verklaard door de hogere leeftijd van zwangeren: de kans op het krijgen van een kind met Down-syndroom stijgt sterk vanaf het 36e jaar.¹⁷ In 2003 was 33% van de moeders 36 jaar of ouder bij de geboorte van hun kind met het syndroom van Down. Van 1980-1999 is het totale percentage van zwangeren van 36 jaar en ouder in Europa gestegen van 8 naar 25%. In Nederland was dat een stijging van 10,8 naar 22,4%. Een andere reden voor de hogere prevalentie van Down-syndroom is de beschreven lagere deelname aan prenataal onderzoek in Nederland.

Vooralsnog is de prevalentie van het Down-syndroom sinds 2003 stabiel gebleven; naar schatting was de prevalentie in 2010 14 per 10.000 levendgeborenen. De effecten van de prenatale diagnostiek gevolgd door zwangerschapsbeëindiging en de daling van het geboortecijfer in Nederland zijn tenietgedaan door het aantal moeders dat op hogere leeftijd zwanger was en de verbeterde overleving van zuigelingen met het Down-syndroom.¹⁰

MORTALITEIT

In de afgelopen decennia is de levensverwachting van kinderen met Down-syndroom sterk verbeterd, ook in Nederland. De mortaliteit in het 1e levensjaar daalde van 7% in 1992 tot 4% in 2003. Dit is nog steeds hoger dan de totale mortaliteit van kinderen in het 1e levensjaar in Nederland: in 2003 was die 0,48%.¹⁷ Aan de daling van de mortaliteit onder kinderen met Down-syndroom liggen vooral de vroege diagnose en de chirurgische behandeling van aangeboren afwijkingen van het hart en het maag-darmstelsel ten grondslag, zoals verderop wordt beschreven.¹⁷

COMORBIDITEIT

Het syndroom van Down kan gepaard gaan met verschillende aandoeningen. De meest voorkomende comorbiditeit staat weergegeven in tabel 1.

Hartproblematiek Uit een prospectieve studie van het Nederlands geboortecohort van 820 kinderen met Down-syndroom geboren in de periode 2003-2006, bleek dat 43% een hartafwijking had: 54% had een atrioventriculair septumdefect, 33,3% een ventrikelseptumdefect en 5,8% een persisterende open ductus Botalli.^{1,11,12} Tevens werd er bij toeval een hoge incidentie (5,2%) gevonden van persisterende pulmonale hypertensie bij neonaten met dit syndroom (voorheen: persisterende foetale circulatie), wat significant hoger was dan in de algemene populatie (0,1%).¹ In deze populatie was de gerapporteerde mortaliteit in totaal 3,3%. Bij kinderen zonder hartafwijking was die 1,5% en bij kinderen met hartafwijking 5,8%. In een ander onderzoek in Noord-Nederland werd tussen 1981 en 1991 een cumulatieve sterfte gevonden onder kinderen met Down-syndroom van 17%, 20% en 25% in respectievelijk het 1e, 5e, en 10^e levensjaar.^{1,11,13} Een aangeboren hartafwijking had toen nog veel invloed op deze 10-jaarsoverleving: op de leeftijd van 10 jaar was de mortaliteit onder kinderen zonder hartafwijking 16% en onder de kinderen met een aangeboren hartafwijking 42%. De sterftcijfers uit deze 2 onderzoeken laten zien dat de mortaliteit onder kinderen met Down-syndroom en aangeboren hartafwijkingen opvallend daalde, namelijk van 42% naar 5,8%.^{11,13}

Longproblematiek Aangezien de mortaliteit daalde en de ernst van de hartafwijkingen verminderde, komen nu met name longproblemen voor als vroege comorbiditeit bij kinderen met het syndroom van Down.

De kinderen hebben vaker een piepende ademhaling dan de referentiepopulatie en broertjes en zusjes van deze kinderen (> 30%).^{14,17} Dit piepen is echter niet gerelateerd aan astma en atopie, maar lijkt samen te hangen met factoren die specifiek bij Down-syndroom horen, zoals slappe luchtwegen (tracheobronchomalacie), spierslapte, immunologische afwijkingen waaronder een verhoogde kans op virusinfecties en anatomische afwijkingen zoals een klein longvolume en longcysten. Astmamedicatie is dan ook niet geïndiceerd bij een piepende ademhaling bij kinderen met Down-syndroom.¹⁸

RSV-infecties verlopen bij kinderen met Down-syndroom met en zonder hartafwijking ernstiger en leiden tot langere opnameduur in het ziekenhuis dan bij andere kinderen. Het valt daarom te overwegen om individuele kinderen met het Down-syndroom te vaccineren tegen RSV, ook als ze geen hartafwijking hebben.¹⁵

Coeliakie Bij 5,2% van de kinderen met Down-syndroom komt coeliakie voor.¹⁹ Dit is 10 keer vaker dan bij de algemene Nederlandse bevolking.¹⁹ Omdat de negatief voor-

TABEL 1 De meest voorkomende comorbiditeit bij kinderen met het syndroom van Down^{1,21}

comorbiditeit	voorkomen ; %
aangeboren hartafwijkingen	44-58
oogafwijkingen	38-80
gehoorstoornissen	38-78
obstructief slaapapnoesyndroom	57
piepende ademhaling	30-36
aangeboren maag-darmafwijkingen	4-10
coeliakie	5-7
obesitas	30-35
transiënte myeloproliferatieve ziekte	10
schildklierafwijkingen	28-40
atlanto-axiale instabiliteit	10-30
urinegewefafwijkingen	3
huidproblemen	2-39
gedragsproblemen	18-38

spellende waarde van een negatieve HLA-DQ2- en -DQ8-typering bij verdenking op coeliakie bijna 100% is, adviseren wij om vroeg in het 1e levensjaar een HLA-DQ2/8-typering te verrichten. Dit kan zo mogelijk gedaan worden met een eenvoudig wanguitstrijkje, wat veel kindvriendelijker is dan een venapunctie.^{1,19-21} Op deze wijze kan onderscheid gemaakt worden tussen kinderen met het Down-syndroom die gescreend moeten worden op coeliakie en een groep die geen verdere coeliakiescreening meer nodig heeft (naar schatting 60% van de kinderen met Down-syndroom).

Een negatieve HLA-DQ2/8-uitslag stelt de ouders al vroeg in het leven van hun kind gerust.^{1,19} Als de uitslag daarentegen positief is, kunnen de ouders gebruik maken van preventieve mogelijkheden om coeliakie tegen te gaan. Er zijn namelijk aanwijzingen dat het geven van kleine hoeveelheden gluten (100 mg) naast borstvoeding gedurende de 4e-6e levensmaand preventief werkt tegen coeliakie.^{1,19,22,23}

BORSTVOEDING

Borstvoeding heeft een gunstig effect op de mondmotoriek en de spraak-taalontwikkeling van kinderen met het syndroom van Down.¹ Daarnaast heeft moedermelk een positieve invloed op de immuniteit, die bij deze kinderen juist afwijkend kan zijn bijvoorbeeld door problemen van het aangeboren en adaptieve immuunsysteem, maar ook van de T- en B-celfuncties.^{1,21} Bij onderzoek in Nederland in 2003 viel op dat kinderen met Down-syndroom minder vaak borstvoeding kregen: slechts 48% van de kinderen ten opzichte van 78% in de referentiepopulatie.⁷ Dit

patroon bestond bij de vervolgonderzoeken tot en met 2006 nog steeds.¹ Bovenstaande toont aan dat de behandelend arts er goed aan doet om borstvoeding te stimuleren en zonodig een lactatiedeskundige of pre-logopediste vroeg in consult te vragen.

KWALITEIT VAN LEVEN

Bij onderzoek naar de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van peuters (1-5 jaar) met Down-syndroom, onderzocht in de periode 2005-2007, was er geen verschil tussen de groepen met en zonder een aangeboren hartafwijking. Dit lijkt het gevolg te zijn van de betere en snellere behandeling van de hartafwijking, waardoor de kinderen snel symptoomvrij waren.¹ De kinderen met Down-syndroom scoorden lager op de domeinen longproblemen, maagproblemen (vooral voedingsproblemen), motoriek en communicatie ten opzichte van de controlegroep zonder Down-syndroom. Hoe ouder een kind met Down-syndroom was des te beter het scoorde op motoriek, maar des te lager het scoorde op communicatie.¹

OPTIMALE MEDISCHE ZORG

In december 2011 verscheen de herziening van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met het Down-syndroom van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), met evidencebased behandeladviezen.^{1,20,21,24} Optimale medische zorg betekent ook preventief beleid en proactief inspelen op de specifieke problemen bij patiënten met Down-syndroom en kan zowel de mortaliteit, comorbiditeit als gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven positief beïnvloeden.^{1,20,21,24} Van belang is het multidisciplinaire karakter van deze zorg, met een arts (bijvoorbeeld een kinderarts) als coördinator (casemanager). Ook de begeleiders of ouders spelen hierbij een belangrijke rol. Zij dienen dan ook goed geïnformeerd te worden over alle aspecten van het Down-syndroom. De Stichting Down Syndroom (SDS), een actieve patiëntenvereniging, kan hier op de achtergrond aan bijdragen.^{25,26}

Een belangrijke aanbeveling in de herziene richtlijn is het maken van de hartecho binnen 4 weken na de geboorte. Zo kan een eventuele hartafwijking tijdig worden vastgesteld en behandeld, voordat er irreversibele schade is aangericht zoals pulmonale hypertensie.^{1,20}

TABEL 2 Aandachtspunten bij de begeleiding van kinderen met het syndroom van Down op verschillende leeftijden^{1,21}

aandachtspunt	leeftijd			aanvullende opmerking
	0-3 maanden	4-12 maanden	jaarlijks	
genetisch advies	+			m.b.t. erfelijkheid
echo hart	+			overig op indicatie
ogen	+	+	+	0-2 maanden op cataract, daarna 12 maanden, 3, 4½, 6 jaar, daarna elke 4-5 jaar
gehoor	+	+	+	vanaf geboorte
OSAS			+	specifieke anamnese en zo nodig polysomnografie
gebit			+	hygiëne, standsafwijkingen
obstipatie	+	+	+	
coeliakie	+		+	1e jr screening HLA-DQ 2 /8 indien positief elke 3 jaar serologie anti-tTgA
groei/overgewicht	+	+	+	specifieke Down-curves 2010*
bloed	+		+	0-3 maanden TMD, leukemie voornamelijk 1e 5 jaar
schildklier		+	+	vrij T4, TSH en antistoffen
heupen/patellae			+	hypermobiliteit/instabiliteit
AAI			+	voornamelijk neurologisch onderzoek; cave narcose/intubatie en trauma
kinderfysiotherapie	+	+	+	meeste impact 1e 4 jaar
(pre)logopedie	+	+	+	vroeg in verband met voeding/mondmotoriek; later met name voor de spraaktaal begeleiding
huid	+	+	+	

OSAS = obstructief slaapapnoesyndroom; HLA-DQ2/8 = humaan leukocytenantigeen-DQ2/8; anti-tTgA = anti-tissue-transglutaminase-antilichamen;

TMD = transiënte myeloproliferatieve ziekte; AAI = atlanto-axiale instabiliteit.

* Groeidiagrammen 2010. Bron: <http://www.tno.nl>.

Het inzetten van een speciale methodiek ter stimulering van de spraak-taalontwikkeling van een kind met Down-syndroom is ook een belangrijke aanbeveling. Gezien een gebrek aan kortetermijngeheugen bij kinderen met het Down-syndroom kan juist hun relatief sterke nonverbale cognitie worden ingezet om te leren praten.¹ Leren lezen helpt dan beter om te gaan praten. Het juiste moment van starten is hier cruciaal. Voorafgaand aan het leren lezen kan gebruik worden gemaakt van bijvoorbeeld pictogrammen en gebarentaal.^{20,21}

Ook met betrekking tot de mobiliteit en motorische ontwikkeling van kinderen met Down-syndroom valt vooruitgang te behalen, mits oefeningen hiervoor op de juiste manier en op het juiste moment worden aangeboden. Kinderen met Down-syndroom vertonen bijvoorbeeld een vast motorisch ontwikkelingspatroon en daar kan een kinderfysiotherapeut bij de behandeling op inspelen. Kinderen met Down-syndroom zijn meesters in het imiteren van het gedrag van anderen. Dit is een belangrijke reden om deze kinderen zo lang mogelijk te laten deelnemen aan het reguliere basisonderwijs. Ze kunnen namelijk uitstekend het sociale gedrag en de sociale vaardigheden van andere kinderen overnemen. Hier hebben ze de rest van hun leven profijt van, ook al zijn ze meestal niet in staat om het reguliere basisonderwijs tot het eind toe af te ronden.^{20,21}

Een deel van kinderen (maar inmiddels ook volwassenen) met het Down-syndroom in Nederland bezoekt speciale Down-poliklinieken of -teams. Door de sterke variatie in klinisch beeld, sociaal en cognitief ontwikkelingsniveau, leefwijze en plaats in de maatschappij zullen mensen met Down-syndroom de gezondheidszorg op diverse wijze consulteren. Daarom is het belangrijk dat de kennis van de nieuwe inzichten over het Down-syndroom niet beperkt blijft tot deze poliklinieken en teams, maar beschikbaar is voor al diegenen, die betrokken zijn bij mensen met het Down-syndroom, zoals artsen voor verstandelijk gehandicapten (AVG) en huisartsen. De richtlijn van de NVK is een goede informatiebron voor iedereen die voorlichting geeft aan ouders, bijvoorbeeld op het moment dat die beslissingen rondom de zwangerschap moeten nemen. In die setting kan de kinderarts met klinische ervaring met kinderen met Down-syndroom ook een rol spelen.²⁵ Een samenvatting van de adviezen staat in tabel 2.^{1,21}

CONCLUSIE

De verbeterde levensverwachting en de inmiddels stabiele prevalentie heeft tot gevolg dat er een grotere aan-

- **In Nederland zijn er ruim 12.500 mensen met het syndroom van Down, waarvan de helft onder de 18 jaar is.**
- **In Nederland krijgen steeds meer vrouwen boven de 36 jaar een kind, maar de deelname aan prenatale screening is laag.**
- **Mensen met het Down-syndroom worden steeds ouder en de comorbiditeit is veranderd door de verbeterde behandeling van aangeboren hartafwijkingen.**
- **Een derde van de kinderen met Down-syndroom heeft een piepende ademhaling; aangezien dit meestal wordt veroorzaakt door factoren die met het syndroom samenhangen, zoals spierslapte, is astmamedicatie niet geïndiceerd.**
- **Borstvoeding stimuleert de spraak-taalontwikkeling en werkt preventief tegen coeliakie en infecties bij kinderen met Down-syndroom; toch geeft minder dan de helft van de moeders borstvoeding.**
- **Expertisecentra op het gebied van Down-syndroom kunnen patiënten gerichte medische begeleiding geven en de kennis over het syndroom vergroten.**

spraak wordt gedaan op de gezondheidszorg door mensen met het syndroom van Down. De comorbiditeit is veranderd en preventieve zorg op de kinderleeftijd wordt nog belangrijker.^{1,20,21}

Het is van belang dat de directe zorgverleners hun kennis over het Down-syndroom blijven vergroten. Voor een adequate multidisciplinaire zorg is het daarnaast belangrijk dat er teams zijn die zich specifiek op kinderen en volwassenen met het Down-syndroom richten. Deze expertisecentra hebben mogelijkheden voor evidence-based patiëntenzorg, educatie en klinisch wetenschappelijk onderzoek en vervullen daarmee een belangrijke taak in de ontwikkeling van optimale zorg voor deze bijzondere groep mensen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 november 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5330

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

- 1 Weijerman ME. Consequences of Down syndrome for patient and family [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 2011. ISBN: 978-90-865-9572-3.
- 2 Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*. 2002;359:1019-25.
- 3 Coppus A, Evenhuis H, Verberne G-J, et al. Dementie and mortality in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2006;50:768-77.
- 4 Koster MP. Innovations in Down syndrome screening [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2010. ISBN: 978-90-5335-305-9.
- 5 Schielen PC, Koster MP, Elvers LH, Loeber JG. First-trimester combined test screening for Down syndrome 2006-2008. RIVM rapport 230083001/2010. Bilthoven: RIVM; 2010.
- 6 Schielen PC. Quality control parameters of the Dutch Down syndrome screening Laboratories. 2010. RIVM rapport 230083003/2012. Bilthoven: RIVM; 2012.
- 7 Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr*. 2008;152:15-9.
- 8 Schoonen M. Prenatal screening for Down syndrome and for structural congenital anomalies in the Netherlands [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit; 2011. ISBN 978-94-6169-158-3.
- 9 Skotko BG. With new prenatal testing, will babies with Down syndrome slowly disappear? *Arch Dis Child*. 2009;94:823-6.
- 10 De Graaf G, Haveman M, Hochstenbach R, Engelen J, Gerssen-Schoorl K, Poddighe P, et al. Changes in yearly birth prevalence rate of children with Down syndrome in the period 1986-2007 in the Netherlands. *J Intellect Disabil Res*. 2011;55:462-73.
- 11 Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1195-9.
- 12 Vis JC, Duffels MG, Winter MM, et al. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res*. 2009;53:419-25.
- 13 De Walle HE, Cornel MC. Overlevingskansen van kinderen met Down-syndroom in Noord-Nederland, 1981-1991. *Tijdschr Kindergeneeskd*. 1995;63:40-4.
- 14 Bloemers BL, Broers CJ, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJ, van Furth AM. Increased Risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect*. 2010;12:799-808.
- 15 Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:e1076-e81.
- 16 Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, Kuik DJ, van Hoogstraten IM, van Furth AM. Frequency of lower respiratory tract infections in relation to adaptive immunity in children with Down syndrome compared to their healthy siblings. *Acta Paediatr*. 2012;101:862-7.
- 17 Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, et al. High incidence of recurrent wheeze in children with down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:39-42.
- 18 Weijerman ME, Brand PL, Marceline van Furth A, Broers CJ, Gemke RJ. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: Is it asthma? *Acta Paediatr*. 2011;100:e194-e7.
- 19 Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, et al. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2009;154:239-42.
- 20 Borstlap R, van Gameren-Oosterom HBM, Lincke C, Weijerman ME, van Wieringen H, van Wouwe JP. Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met het Down syndroom. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; 2011.
- 21 Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1445-52.
- 22 Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:112-25.
- 23 Hogen Esch CE, Rosén A, Auricchio R, Romanos J, Chmielewska A, Putter H, et al. PreventCD Study Group. The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1424-30.
- 24 Bull MJ and the committee on genetics. Clinical report—health supervision for children with down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128(2):393-406.
- 25 Skotko BG, Capone GT, Kishnani S. Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. *Pediatrics*. 2009;124:e751-e8.
- 26 Vegelin M, Mostart P, Winkler L, Weijerman M. Downsyndroom, alle medische problemen op een rij. 2e dr. Amsterdam: Stichting Artsen voor Kinderen; 2012. ISBN/EAN:978-90-808521-2-9.