

Consequenties van de veranderde berekening van de target height

J.M.Wit¹, P.van Dommelen², W.Oostdijk¹

¹Afdeling kindergeneeskunde LUMC en ²Afdeling Statistiek, TNO Kwaliteit van Leven, Leiden

17 januari 2011

1. Inleiding

De lengtegroei is voor ongeveer 80% bepaald door genetische factoren. Dit betekent dat de lengte van een kind sterk wordt beïnvloed door de lengtes van zijn of haar ouders. Er bestaan diverse formules om de verwachte eindlengte van een kind op basis van de ouderlengtes te berekenen. Deze verwachte eindlengte wordt gewoonlijk “target height” (TH) genoemd, of “streeflengte”.

De formule voor de TH die het meest wordt gebruikt is die van Tanner[1], vooral omdat deze het meest eenvoudig is. In Nederland hebben wij tot en met 2010 een gemodificeerde versie van de Tanner formule gebruikt. In de periode van 1980 tot 1998 werd uitgegaan van een gemiddeld verschil tussen man en vrouw van 12 cm, en een seculaire trend van 3 cm, op basis van de uitkomsten van de Derde Landelijke Groeistudie [2]. Op basis van de uitkomsten van de Vierde Landelijke Groeistudie werd uitgegaan van een gemiddeld verschil van 13 cm tussen de lengtes van mannen en vrouwen en is er een aanpassing gemaakt van 4,5 cm voor de seculaire trend (4,5 cm per 30 jaar) [3]. Voor een jongen is de target height: $(\text{lengte vader} + \text{lengte moeder} + 13)/2 + 4,5$ cm en voor een meisje: $(\text{lengte moeder} + \text{lengte vader} - 13)/2 + 4,5$. Een alternatieve manier om deze formules te schrijven is: TH jongen = gemiddelde ouderlengte +11, TH meisje = gemiddelde ouderlengte -2.

Voor de spreiding rondom de TH wordt gewoonlijk het bereik genomen waarin 95% van de kinderen worden verwacht. Als geen rekening wordt gehouden met correlaties tussen de lengte van het kind en van de ouders, of tussen de ouders onderling, kan de target height range worden beschreven als TH +/- 2 standaarddeviaties (SD). In de voorbereiding van de richtlijn kleine lengte is berekend dat voor een verwijzingscriterium met voldoende specificiteit een lengte standaarddeviatiescore (SDS) die meer dan 2 SD lager is dan de (toenmalige) TH SDS, in combinatie met een lengte SDS onder de -2, kan worden gebruikt [4]. Voor de berekening van de TH SDS werd de gemiddelde lengte (en SD) op 21-jarige leeftijd in de Vierde Landelijke Groeistudie [3] gebruikt. Het gemiddelde en de SD voor 21-jarige mannen is respectievelijk 184,0 en 7,1 cm, en voor 21-jarige vrouwen 170,6 en 6,5 cm. De TH SDS, (de afwijking ten opzichte van de algemene populatie) is dus gelijk aan: $(\text{TH} - 184,0) / 7,1$ voor jongens en $(\text{TH} - 170,6) / 6,5$ voor meisjes.

Hoewel de voordelen van deze formule evident zijn (eenvoud), lijdt het geen twijfel dat de Tanner formule in wetenschappelijk opzicht niet optimaal is. In deze formule wordt namelijk geen rekening gehouden met de correlatie tussen de lengtes van de ouders

(“assortative mating” oftewel “soort zoekt soort”, $r(P,P)$) en de correlatie tussen de lengte van het kind en zijn of haar ouders (“parent-offspring correlation”, $r(P,O)$). De afkortingen “P” en “O” staan voor “parent” en “offspring”. In het artikel van Hermanussen en Cole [5] is dit verder uitgewerkt, waarbij gebruik werd gemaakt van gegevens van een Zweedse groeistudie [6]. Hierin werd gevonden dat de correlatie tussen ouderlengtes 0,27 was en die tussen ouders en kind 0,57. De conditionele TH SDS is dan: MPH SDS $\times r(P,O) \times \sqrt{2/(1+r(P,P))} = \text{MPH SDS} \times 0,57 \times \sqrt{2/(1+0,27)} = \text{MPH SDS} \times 0,72$. De MPH SDS is de ‘midparental height SDS’, oftewel het gemiddelde van de lengte SDS van vader en die van moeder. De target height range is gelijk aan $TH \pm 2 \times \sqrt{1-r(P,O)^2} \text{ SD} = TH \pm 1,6 \text{ SD}$.

In 2010 zijn de uitkomsten bekend geworden van de Vijfde Landelijke Groeistudie, waarbij gebleken is dat de lengte van de Nederlandse kinderen en jong-volwassenen niet is toegenomen in vergelijking met 1997. Een publicatie hierover is in voorbereiding (Schönbeck et al). Dit heeft directe gevolgen voor de berekening van de target height. De onderzoekers in TNO hebben besloten dat van deze gelegenheid gebruik moest worden gemaakt om de Tanner formules te vervangen door die van Hermanussen en Cole.

2. Berekening TH en TH SDS zoals voorgesteld door Van Buuren, Van Dommelen en Schönbeck (TNO) in juni 2010

In juni 2010 zijn de gegevens van de Vijfde Landelijke Groeistudie bekend gemaakt, en zijn groeidiagrammen beschikbaar gesteld. Op de nieuwe groeidiagrammen is een nieuwe formule aangegeven voor de target height (in feite de conditionele target height volgens de definitie van Hermanussen en Cole).

Hierbij is de methodologie gebruikt van Hermanussen en Cole, maar de correlaties zijn aangepast aan de gegevens die zijn verkregen in de Vijfde Landelijke Groeistudie. Hierbij werd een correlatie van ouder-kind gevonden van 0,58 en een ouder-ouder correlatie van 0,19 (Schönbeck et al, in voorbereiding). Netto gaf dit een iets hogere factor (0,75) voor de conditionele TH SDS dan in de studie van Hermanussen en Cole (0,72). Er is voor gekozen om de 1997 gegevens te gebruiken voor de berekening van de vaderlengte en moederlengte SDS, omdat de ouders van kinderen die in 2010 geboren zijn in 1997 ongeveer 19 jaar waren. Voor de berekening van de target height in cm is ervoor gekozen om de eindlengte en SD gegevens te gebruiken van de Vijfde Landelijke Groeistudie.

Uiteindelijk kan de conditionele (c) TH als volgt worden weergegeven:

$$cTH \text{ jongen} = 44,5 + 0,376 \times \text{lengte vader} + 0,411 \times \text{lengte moeder}$$

$$cTH \text{ SDS jongen} = (cTH \text{ jongen} - 183,8)/7,1$$

$$cTH \text{ meisje} = 47,1 + 0,334 \times \text{lengte vader} + 0,364 \times \text{lengte moeder}$$

$$cTH \text{ SDS meisje} = (cTH \text{ meisje} - 170,7)/6,3$$

De target height range is gelijk aan $TH \pm 11 \text{ cm}$ voor jongens en $TH \pm 10 \text{ cm}$ voor meisjes, conform $1,6 \times \text{SD}$.

Zoals eerder aangegeven wordt in deze formule geen rekening gehouden met een seculaire trend, omdat deze tussen 1997 en 2010 niet meer aanwezig is.

3. Consequenties van de nieuwe formules voor de richtlijn kleine lengte en overige richtlijnen.

3a. Richtlijn voor verwijzing

In de verwijscriteria die in een gezamenlijk project tussen TNO, LUMC en ErasmusMC waren ontwikkeld [4] is één van de verwijscriteria het criterium afstand tot de TH. Zoals hierboven reeds is aangegeven, is op basis van de op dat moment gebruikte definitie voor TH berekend dat bij een afstand tussen lengte SDS en TH SDS van meer dan 2 SD in combinatie met een lengte SDS onder de -2 de sensitiviteit en specificiteit voor het vinden van relevante pathologie voldoende zou zijn om een kind te verwijzen voor verder onderzoek. Door de twee hierboven beschreven veranderingen (geen seculaire trend, en correctie voor correlaties tussen ouderlengtes en ouder-kind lengtes) zou deze 2 SD afstand tussen lengte SDS en TH SDS bij een kind met een lengte SDS onder de -2 een te lage sensitiviteit opleveren. Er is daarom gekozen voor een afstand van -1,6 SD, analoog aan het advies van Hermanussen en Cole op basis van theoretische argumenten voor het bepalen van de target height range.

De consequenties van deze wijziging voor ouders met diverse combinaties van lengtes van -2, 0 en +2 SDS zijn weergegeven in tabel 1 voor jongens en in tabel 2 voor meisjes. Zoals in deze tabellen is te zien, is het verschil tussen de oude en nieuwe TH formule vooral sterk uitgesproken bij lange ouders: daar wordt het effect om geen rekening te houden met correlaties tussen ouderlengtes en ouder-kindlengte opgeteld bij het effect van de correctie voor seculaire trend, zodat de TH volgens de nieuwe formule aanzienlijk lager wordt. Bij gemiddelde ouderlengtes van 2, 1, 0, -1 en -2 zijn bij jongens de verschillen tussen de twee berekeningen respectievelijk: 7,4; 5,7-6,3; 3,9-5,1; 2,7; en 1,6 cm. Bij meisjes zijn de verschillen: 8,8; 6,4-6,8; 4,1-5,2; 2,3-2,9; en 0,5 cm. De verschillen in afkappunten volgens de oude en nieuwe formules variëren tussen 0,04 en 0,37 SD voor jongens en tussen 0,02 en 0,92 voor meisjes. De verschillen tussen de oude en nieuwe formules worden verder toegelicht in het artikel dat binnenkort zal verschijnen (Kamphuis et al, NTvG, ter perse). Hierin is ook het aangepaste stroomdiagram weergegeven (figuur 1).

3b. Richtlijn voor behandeling van kinderen die geboren zijn met een laag geboortegewicht of -lengte, zonder inhaalgroei.

In de richtlijn voor groeihormoonbehandeling is vermeld dat de lengte van het kind kleiner moet zijn dan -2,5 SDS en meer dan 1 SD onder de TH SDS. Zoals in tabellen 1 en 2 is te zien, is de cTH SDS volgens de nieuwe formule bij ouders die beiden -2 SDS zijn iets lager dan de TH volgens de oude TH formule (-1,5 versus -1,31 bij jongens, -1,5 versus -1,37 bij meisjes). Dit betekent dat enkele SGA kinderen (kleiner dan -2,5 SDS) met kleine ouders niet in aanmerking zouden komen voor groeihormoon volgens de nieuwe TH formule, hoewel ze met de oude formule wel geaccepteerd zouden worden.

Wij adviseren dat in voorkomende gevallen de patiënt wordt voorgelegd aan het forum van de Stichting Kind en Groei.

3c. Richtlijn voor groeihormoonbehandeling na hematopoietische stamceltransplantatie

In deze richtlijn (augustus 2008) is één van de criteria voor behandeling dat er een “afbuigende groeicurve is en/of groei onder de target height range”. Hierbij is dus geen precies afkappunt bij vermeld. Wij adviseren om vanaf heden de nieuwe formule voor TH te gebruiken, en de range als +/- 1,6 SD te definiëren.

3d. Predictieformule voor adolescenten met constitutionele grote lengte

De formules die zijn opgesteld om een lengtevoorspelling te geven van adolescenten met grote lengte zijn gepubliceerd door Drop et al [7], op basis van regressieanalyses van de eindlengte van lange adolescenten [8]. De betreffende formules zijn:

jongens: $213,66 + (0,62 \times \text{lengte}) + (0,29 \times \text{TH}) - (10,49 \times \text{kalenderleeftijd}) - (12,98 \times \text{skeletleeftijd}) + (0,72 \times \text{kalenderleeftijd} \times \text{skeletleeftijd})$

meisjes: $129,42 + (0,74 \times \text{lengte}) + (0,17 \times \text{TH}) - (5,90 \times \text{kalenderleeftijd}) - (7,70 \times \text{skeletleeftijd}) + (0,41 \times \text{kalenderleeftijd} \times \text{skeletleeftijd})$.

In het review van Drop et al wordt niet vermeld welke formule is gebruikt om de target height te berekenen. In het artikel van De Waal et al [8], waarnaar het review verwijst worden andere formules genoemd. De target height formule die daar is gebruikt was: voor jongens $\text{TH} = [\text{lengte vader} + (\text{lengte moeder} + 12)] / 2 + 3$ en voor meisjes: $[(\text{lengte vader} - 12) + \text{lengte moeder}] / 2 + 3$, op basis van de Derde Landelijke Groeistudie. Het predictiemodel kunnen we niet één op één omzetten voor de nieuwe formules van de TH. Wel kunnen we het model aanpassen op basis van de cTH SDS:

Voor jongens wordt het predictiemodel dan gelijk aan: $267,02 + (0,62 \times \text{lengte}) + (2,75 \times \text{cTH SDS}) - (10,49 \times \text{kalenderleeftijd}) - (12,98 \times \text{skeletleeftijd}) + (0,72 \times \text{kalenderleeftijd} \times \text{skeletleeftijd})$

Voor meisjes is dit: $158,42 + (0,74 \times \text{lengte}) + (1,47 \times \text{cTH SDS}) - (5,90 \times \text{kalenderleeftijd}) - (7,70 \times \text{skeletleeftijd}) + (0,41 \times \text{kalenderleeftijd} \times \text{skeletleeftijd})$.

4. Conclusie

Het eindigen van de seculaire trend en de verbetering van de TH formule heeft ingrijpende gevolgen voor de verwijsrichtlijn kleine lengte. Voor de richtlijnen voor groeihormoonbehandeling bij SGA geboren kinderen met kleine lengte en voor kinderen met groeivertraging na stamceltransplantatie zijn de consequenties beperkt. De consequenties voor de formule voor eindlengtepredictie van lange adolescenten verdient nadere bestudering.

Tabel 1. Berekening van target height (TH) voor jongens op basis van de formule van Tanner met correctie voor seculaire trend en op basis van de formule van Hermanussen en Cole, en afkappunten voor de onderkant van de target height SDS range met respectievelijk -2 en -1,6 SD.

Familie	Lengte* P SDS	Lengte* M SDS	TH 1997	TH 1997 SDS	cTH2010	cTH2010 SDS	TH1997- 2 SDS	cTH2010 -1,6 SDS
1	0	0	188,3	0,61	183,8	0,00	-1,39	-1,60
2	2	0	195,4	1,61	189,1	0,75	-0,39	-0,85
3	-2	0	181,2	-0,39	178,5	-0,75	-2,39	-2,35
4	0	-2	181,8	-0,31	178,5	-0,75	-2,31	-2,35
5	2	-2	188,9	0,69	183,8	0,00	-1,31	-1,60
6	-2	-2	174,7	-1,31	173,1	-1,50	-3,31	-3,10
7	0	2	194,8	1,52	189,1	0,75	-0,48	-0,85
8	2	2	201,9	2,52	194,5	1,50	0,51	-0,10
9	-2	2	187,7	0,52	183,8	0,00	-1,48	-1,60

* De lengte van de vader (P) bij 0 SDS is 184 cm, bij + 2 SDS 198,2 cm, en bij -2 SDS 169,8 cm. De lengte van de moeder (M) bij 0 SDS is 170,6 cm, bij +2 SDS 183,6 cm, en bij -2 SDS 157,6 cm.

TH 1997 = target height voor jongens berekend volgens de formule van Tanner met correctie voor seculaire trend. $TH\ 1997\ SDS = [TH-184]/7,1$

cTH2010 = conditionele TH volgens de formule van Hermanussen en Cole

Tabel 2. Berekening van target height (TH) voor meisjes op basis van de formule van Tanner met correctie voor seculaire trend en op basis van de formule van Hermanussen en Cole, en afkappunten voor de onderkant van de target height range met respectievelijk -2 en -1,6 SD.

Familie	Lengte* P SDS	Lengte* M SDS	TH 1997	TH 1997 SDS	cTH2010	cTH2010 SDS	TH1997- 2 SDS	cTH2010 -1,6 SDS
1	0	0	175,3	0,72	170,7	0,00	-1,28	-1,60
2	2	0	182,4	1,82	175,4	0,75	-0,22	-0,85
3	-2	0	168,2	-0,37	165,9	-0,75	-2,37	-2,35
4	0	-2	168,8	-0,27	165,9	-0,75	-2,27	-2,35
5	2	-2	175,9	0,81	170,7	0,00	-1,19	-1,60
6	-2	-2	161,7	-1,37	161,2	-1,50	-3,37	-3,10
7	0	2	181,8	1,72	175,4	0,75	-0,28	-0,85
8	2	2	188,9	2,82	180,1	1,50	0,82	-0,10
9	-2	2	174,7	0,63	170,6	0,00	-1,37	-1,60

* De lengte van de vader (P) bij 0 SDS is 184 cm, bij + 2 SDS 198,2 cm, en bij -2 SDS 169,8 cm. De lengte van de moeder (M) bij 0 SDS is 170,6 cm, bij +2 SDS 183,6 cm, en bij -2 SDS 157,6 cm.

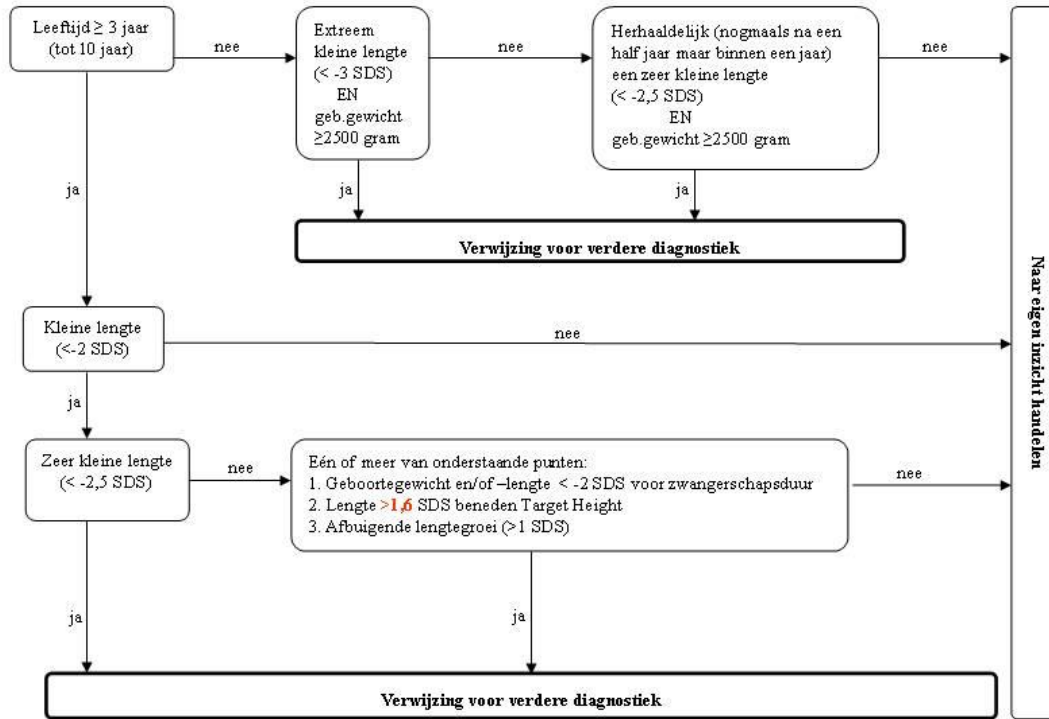
TH 1997 = target height voor meisjes berekend volgens de formule van Tanner met correctie voor seculaire trend. $TH\ 1997\ SDS = [TH-170,6]/6,5$

cTH2010 = conditionele TH volgens de formule van Hermanussen en Cole

Figuur 1

Beslisschema voor verwijzen van een kind met kleine lengte tot de leeftijd van 10 jaar.

Uiteraard dient men naast de verwijscriteria altijd het eigen klinische oordeel te gebruiken. Indien een kind bepaalde symptomen heeft (zoals emotionele deprivatie, disproportie, dysmorphe kenmerken) kan al eerder tot verwijzing worden overgegaan.



Uit: Kamphuis et al, NTVG, ter perse

Reference List

- 1 Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH: Standards for Children's Height at Ages 2-9 Years Allowing for Height of Parents. *Arch Dis Child* 1970;45:755-762.
- 2 Roede MJ, van Wieringen JC: Growth diagrams 1980. Netherlands third nationwide survey. *Tijdsch Soc Gezondheidszorg* 1985;63 [suppl]:1-34.
- 3 Fredriks AM, Van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, Roede MJ, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM: Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* 2000;47:316-323.
- 4 Grote FK, Van Dommelen P, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama SM, Verkerk PH, Wit JM, Van Buuren S: Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child* 2008;93:212-217.
- 5 Hermanussen M, Cole J: The calculation of target height reconsidered. *Horm Res* 2003;59:180-183.
- 6 Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J: Target height as predicted by parental heights in a population-based study. *Pediatr Res* 1998;44:563-571.
- 7 Drop SL, de Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM: Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998;19:540-558.
- 8 de Waal WJ, Stijnen T, Lucas IS, van Gurp E, De Muinck Keizer Schrama S, Drop SL: A new model to predict final height in constitutionally tall children. *Acta Paediatr* 1996;85:889-893.