

ZORG

Predictie van groei vanaf jonge leeftijd

'CURVE MATCHING' MET DE TNO GROEIVOORSPELLER

Stef van Buuren, Rianne A. Bezemer, Symen A. Reijneveld en Monique P. L'Hoir

Binnen de gezondheidszorg neemt het volgen van de groei en ontwikkeling van kinderen een belangrijke plaats in. Gedurende de eerste 4 levensjaren kent de jeugdgezondheidszorg (jgz) 15 contactmomenten. Dit biedt mogelijkheden om de groei en ontwikkeling van een kind nauwkeurig te monitoren, alert te zijn op afwijkende groeipatronen en zo nodig vroegtijdig te beginnen met preventieve maatregelen.

Het groeidiagram is een centraal instrument in de jgz. Het groeidiagram geeft, bij een gegeven leeftijd, aan hoe de lengte, het gewicht, de BMI of de hoofdomtrek zijn verdeeld in een gezonde populatie. Het groeidiagram maakt het eenvoudig om te bepalen waar een kind staat ten opzichte van zijn of haar leeftijdsgenoten. Lastiger is het te beoordelen of de groeicurve van de persoon, dat wil zeggen: het patroon van metingen bij eenzelfde persoon op verschillende leeftijden, 'normaal' is. Nog moeilijker is te voorspellen hoe de groei van een kind in de toekomst zal verlopen, of te bepalen wat het effect zal zijn van een interventie om afwijkende groei in een vroeg stadium te voorkomen.

In dit artikel belichten we kort een nieuwe techniek waarbij een grote en complexe gegevensverzameling snel doorzoekbaar en analyseerbaar is ('big data'), het zogenoemde 'curve matching'. Curvematching is een generieke techniek die bruikbaar is voor diverse doeleinden. We gaan nader in op een toepassing hiervan die al wat verder is uitgewerkt, namelijk groeivoorspelling. De methode zoekt binnen grote gegevensbestanden met longitudinale groeigegevens naar kinderen met een ver-

gelijkbaar groeipatroon. Het gerealiseerde groeipatroon van deze kinderen kan waardevolle inzichten opleveren voor het toekomstige groeipatroon van het kind voor wie men een voorspelling wil maken. Ook kan groeivoorspelling helpen bij het vroegtijdig signaleren van een afwijkende groei of van risicofactoren daarvoor. Een demonstratieversie van curvematching is geïmplementeerd in de TNO Groeivoorspeller. We bespreken wat de groeivoorspeller doet, de huidige en mogelijk toekomstige toepassingen ervan, en wat de vervolgstappen zijn.

VRAGEN UIT DE PRAKTIJK

In de praktijk kunnen betrokkenen verschillende vragen hebben. De jgz-professional heeft regelmatig vragen als:

- Gegeven wat ik weet van dit kind, hoe zal het zich verder ontwikkelen?
- Hoe zeker ben ik van de toekomstige groei van dit kind?
- Als ik niets doe, zal de ontwikkeling dan ongestoord zijn?
- Als ik wel iets doe, zal de groei dan gezond en niet-afwijkend zijn?

De ouder van een kind heeft bijvoorbeeld de volgende vragen:

- Wat kan er gedaan worden aan een achterblijvende groei van mijn kind?
- Wat kan er gedaan worden aan een te snelle groei van mijn kind?
- Wat is de prognose als we niets doen?
- Hoe zeker zijn we van deze prognose?

De TNO Groeivoorspeller beoogt te helpen bij het vinden van antwoorden op deze vragen.

TNO GROEIVOORSPELLER

De TNO Groeivoorspeller zoekt in groeigegevens van kinderen die lijken op het doelkind, dat wil zeggen: het kind voor wie men een voorspelling wenst. Aan de hand van de gerealiseerde groei van deze overeenkomende kinderen ('matches') maakt de methode een inschatting van de toekomstige groei van het doelkind. Dit principe staat bekend als curvematching.¹

De definitie van gelijkheid tussen 2 kinderen hangt af van de uitkomst die we willen opsporen of voorspellen. Voor

TNO, afd. Child Health, Leiden.

Prof.dr. S. van Buuren, statisticus en psycholoog (tevens:

Universiteit Utrecht, FSW, afd. Methoden en Statistiek, Utrecht);

dr. M.P. L'Hoir, klinisch pedagoog en psychotherapeut.

Hero Benelux, Breda.

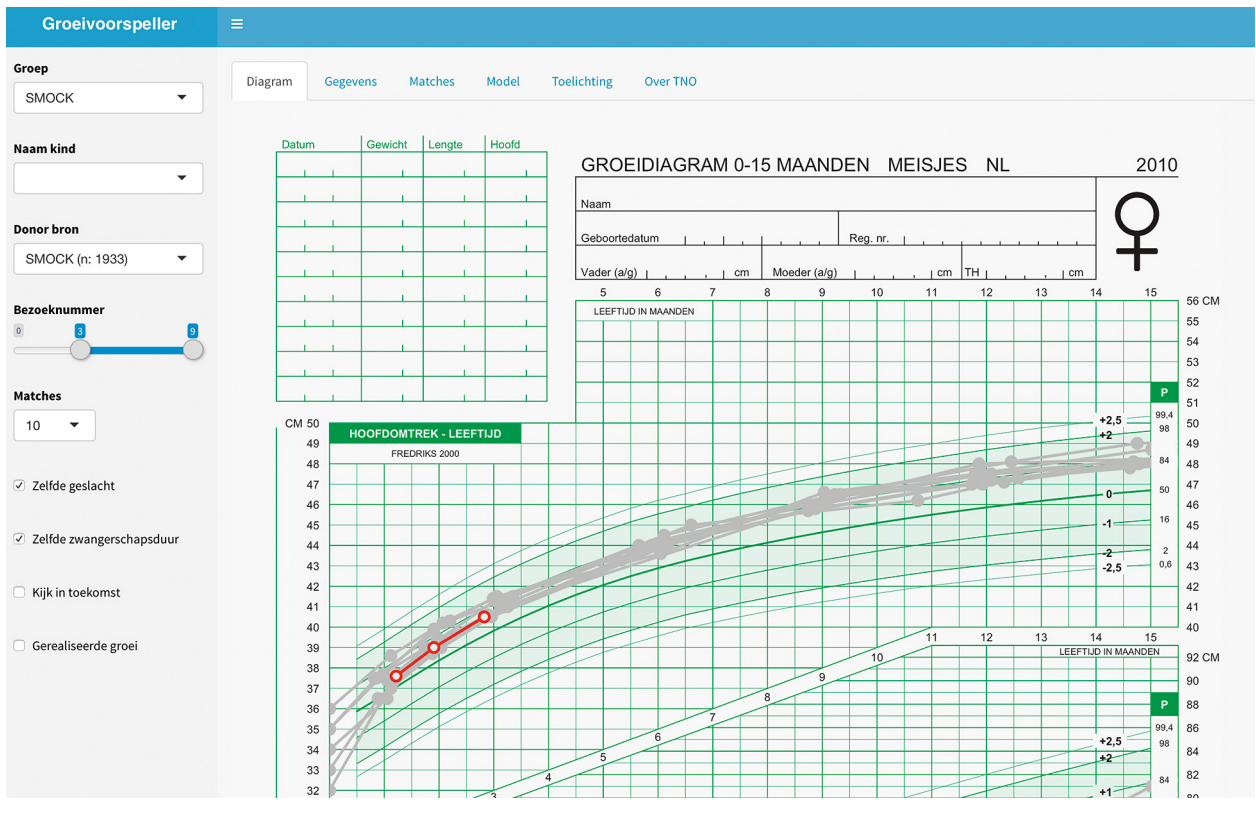
Ir. R.A. Bezemer, MSc, voedingskundige.

Universitair Medisch Centrum Groningen-Rijksuniversiteit

Groningen, afd. Gezondheidswetenschappen, Groningen.

Prof.dr. S.A. Reijneveld, sociaal geneeskundige en epidemioloog.

Contactpersoon: prof.dr. S. van Buuren (stef.vanbuuren@tno.nl).



FIGUUR Groeidiagram voor de hoofdomtrek van meisjes van 0-15 maanden. Hierin is de al gerealiseerde hoofdomtrek van het doelkind (—○—) en de hoofdomtrek van 10 kinderen die op basis van de groeivoorspeller lijken op dit doelkind (—●—) weergegeven. SMOCK = Sociaal Medisch Onderzoek Consultatiebureau Kinderen.

het vroegtijdig opsporen bijvoorbeeld van kinderen die op 2-jarige leeftijd obees zullen zijn, ligt het voor de hand om de BMI op 2-jarige leeftijd als uitkomstmaat te nemen. Voor het opsporen van hydrocefalus zullen we de hoofdomtrek op de leeftijd van 1 jaar als uitkomstmaat definiëren. En zo zijn er nog meer mogelijkheden. Daarnaast zoekt het model naar gelijkheid in eigenschappen die van invloed zijn of kunnen zijn op de gekozen uitkomstmaat.

De groeivoorspeller gebruikt een eenvoudig lineair regressiemodel, waarin – op dit moment – de volgende covariaten zijn opgenomen: geslacht, zwangerschapsduur, geboortegewicht, meerling, lengte van de vader, lengte van de moeder, etniciteit, roken tijdens de zwangerschap, opleiding van de ouders, leeftijd van de moeder en al gerealiseerde groei. Het is bekend dat elk van deze covariaten de groei beïnvloedt. In de praktijk zijn er meer determinanten van groei, zoals het type voeding of melkvoeding en het gewicht van de ouders. Op dit moment worden deze variabelen niet meegenomen.

De groeivoorspeller rekent de voorspelde waarde uit voor

alle potentiële matches. Uit deze set van kinderen kiest de groeivoorspeller een klein aantal (stel: 10) ‘donoren’ die het meest lijken op het doelkind in termen van de voorspelde score van het regressiemodel. Vervolgens tekent de groeivoorspeller de geobserveerde groeicurve van de 10 dichtstbijzijnde donoren op het groeidiagram. Tezamen suggereren deze curven hoe het doelkind in de toekomst zal groeien. De spreiding tussen de 10 curven geeft de mate van onzekerheid van de voorspelling aan. Binnen de groeivoorspeller kunnen het geslacht en de zwangerschapsduur als stratificatievariabelen worden opgenomen. Dit betekent dat alleen naar matches wordt gezocht binnen de groep kinderen met hetzelfde geslacht of dezelfde zwangerschapsduur. Stratificatie op zwangerschapsduur verhoogt de kwaliteit van de voorspelling, met name voor de subgroep prematuur geboren baby's. Stratificatie kan alleen als de databases relatief groot zijn, zodat er voor ieder kind voldoende potentiële donoren zijn.

VOORBEELD

De figuur toont de groeicurve van de hoofdomtrek van een 3 maanden oude baby. In het SMOCK-databestand (SMOCK staat voor ‘Sociaal Medisch Onderzoek Consultatiebureau Kinderen’) werden 10 kinderen gevonden die op basis van het beschreven model lijken op het doelkind,² en de curven van deze 10 kinderen zijn eveneens getekend. Op basis hiervan verwachten we dat de hoofdomtrek van het doelkind op maand 14 rond de 48 cm zal zijn. Omdat de grijze curven op dat tijdstip dicht bij elkaar liggen (de spreiding is grofweg 47-49 cm), is deze voorspelling behoorlijk nauwkeurig.

GEGEVENSBRONNEN

De huidige versie van de groeivoorspeller gebruikt donorbestanden uit 3 bronnen: de SMOCK-dataset met groeigegevens die afkomstig zijn van 1933 gezonde kinderen geboren in de periode 1988-1990, een set met gegevens die verzameld zijn bij 1670 prematuren geboren in de periode 2002-2003 (Pinkeltje-onderzoek), en een set met groeigegevens van 619 op tijd geboren kinderen, eveneens afkomstig uit het Pinkeltje-onderzoek.^{2,3}

De lezer vraagt zich mogelijk af of deze gegevens representatief zijn voor kinderen die nu geboren worden. We weten dat tot de leeftijd van 2 jaar er geen sprake is van een seculaire trend in lengte en BMI.^{4,5} Dit suggereert dat gegevens uit oude cohorten van zuigelingen nog steeds actueel zijn.

Voor het maken van individuele voorspellingen zoeken we naar kinderen met vergelijkbare kenmerken. Zijn die matches representatief voor het kind in kwestie? Door cohorteffecten, zoals veranderde voedingsadviezen, veranderd beleid op kinderopvang en onderwijs, of maatschappelijke veranderingen, kan het gebeuren dat de groei, ondanks gelijke kenmerken, toch anders gaat verlopen. We nemen hier aan dat dergelijke cohorteffecten niet optreden.

In principe is het ook mogelijk de gegevens uit de eigen praktijk als donorbestand te gebruiken. Dit is nuttig indien de ‘eigen’ kinderen afwijken van de algemene populatie, bijvoorbeeld bij een groep kinderen uit een obesitaskliniek. In de loop der tijd zullen we proberen het aantal gegevensbestanden geleidelijk uit te breiden met gegevens van kinderen en hun ouders uit andere Nederlandse studies. Voorbeelden van relevante bronnen zijn het BeeBOFT-onderzoek, de ‘Generation R’-studie, de ABCD-studie, de Terneuzen-studie en de PIAMA-studie.⁶⁻¹⁰

TOEPASSINGEN BINNEN PREVENTIE

Preventie impliceert het signaleren van problemen voordat ze daadwerkelijk optreden. Het vroegtijdig signaleren van afwijkingen in de groei is een van de toepassingen,

maar het principe is breder toepasbaar. Een paar voorbeelden hiervan zijn:

- Vroegtijdig opsporen van kinderen die op 2-jarige leeftijd obees zijn of die een hydrocefalus hebben op de leeftijd van 1 jaar.
- Volgen van de invloed van een interventie, zoals obesitaspreventie in ziekenhuizen, de eerste of nulde lijn, op de af- of toename van het gewicht, de lengte of de hoofdomtrek van kinderen.
- Voorspellen hoe de prognose van een ziekte verandert na behandeling van de patiënt.
- Ondersteunen van de algemene communicatie of risicocommunicatie met de ouders.
- Voorspellen van de functionele achteruitgang en morbiditeit bij ouderen.
- Monitoren van de bloeddruk na een behandeling.
- Bepalen van de optimale verwijzing bij mensen met psychiatrische problematiek na een intakegesprek.

De belangrijkste voorwaarde voor dergelijke toepassingen is het beschikbaar zijn van relevante longitudinale gegevens over de uitkomstmaat en haar determinanten.

VERVOLGSTAPPEN

Curvematching biedt inzicht in de toekomstige groei van een kind en kan helpen bij het vroegtijdig signaleren van een afwijkende groei en bij de vroegtijdige start van preventieve maatregelen. Voordat de techniek voor de praktijk bruikbaar is, is meer ervaring met de aanpak nodig. Het uitbreiden van de database met extra groeigegevens en covariaten die van invloed zijn op de groei is gewenst en zal de voorspelling betrouwbaarder maken. Daarnaast zal bepaald moeten worden op welk moment ingegrepen moet worden en een eventuele interventie moet worden geïnitieerd.

Curvematching benadert de toekomstige groei van het kind als de verdeling van werkelijke gegevens van de matches. Dit principe blijkt verrassend goed te werken voor het aanvullen (imputeren) van ontbrekende gegevens.¹¹ De methode is gevoelig voor lokale afwijkingen van het algehele groeipatroon. We verwachten dat dit een meerwaarde is boven conventionele voorspeltechnieken, maar we hebben deze verwachting nog niet getoetst. De spreiding van de uitkomsten van de matches geeft een indicatie van de betrouwbaarheid van de voorspelling. Uiteraard is de voorspelling betrouwbaarder naarmate het eindpunt dichterbij het heden ligt. De groeivoorspeller is een hulpmiddel. Invloedrijke gebeurtenissen, ziekte, voeding, interventies, trauma et cetera kunnen de prognose drastisch beïnvloeden.

Er is nog weinig ervaring met het gebruik van de groeivoorspeller in de praktijk. De groeivoorspeller kan kinderen signaleren wiens voorspelde curve sterk afwijkt van

de gemiddelde groeicurve. Bij kinderen in de extremen zal gedurende verloop van tijd een zekere mate van 'regressie naar het midden' optreden. De kinderen die zich in de extremen bevinden en hier blijven, zijn daarom interessant. In de toekomst willen we onderzoeken hoe goed de groeivoorspeller kinderen van wie al bekend is dat ze een ziekte hebben, kan opsporen.

Het vervolgonderzoek richt zich op het nader uitwerken en gebruiksklaar maken van de technologie. Denk hierbij aan het uitbreiden met meer gegevensbestanden, de koppeling van het elektronische berichtenverkeer, het versnellen van de toepassing en het geschikt maken voor simultaan gebruik, het bouwen van sociale netwerken rond de matches door elektronisch contact tussen het doelkind en de matches, en het versterken van de visuele impact van interventies op de uitkomst door het opnemen van foto's. De vele positieve reacties uit het veld vormen een stimulans voor het uitwerken van deze ideeën.

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: S. van Buuren en M.P. L'Hoir ontvingen een onderzoekssubsidie van TNO voor het bouwen van de demonstratieversie; S.A. Reijneveld ontving onderzoekssubsidies voor de Pinkeltje-studie waarop de analyses deels zijn gebaseerd van de onderzoekstichting van het Beatrix Kinderziekenhuis, de Cornelia-Stichting, de A. Bulk-Child Preventive Child Health Care Research Fund en Hersenstichting Nederland, en onbeperkte onderzoergeïnitieerde onderzoekssubsidies van FrieslandCampina, Friso Nederland, Abbott en Pfizer Europe. ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 10 juni 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8547

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8547**

LITERATUUR

- 1 Van Buuren S. Curve matching: a data-driven technique to improve individual prediction of childhood growth. *Ann Nutr Metab.* 2014;65:227-33.
- 2 Herngreen WP, van Buuren S, van Wieringen JC, Reerink JD, Verloove-Vanhorick SP, Ruys JH. Growth in length and weight from birth to 2 years of a representative sample of Netherlands children (born in 1988-89) related to socioeconomic status.
- 3 Bocca-Tjeertes IFA, van Buuren S, Bos AF, Kerstjens JM, Ten Vergert EM, Reijneveld SA. Growth of preterm and full-term children aged 0-4 years: integrating median growth and variability in growth charts. *J Pediatr.* 2012;161:460-5.e1.
- 4 Schönbeck Y, Talma H, van Dommelen P, et al. The world's tallest nation has stopped growing taller: the height of Dutch children from 1955 to 2009. *Pediatr Res.* 2013;73:371-7.
- 5 Schönbeck Y, Talma H, van Dommelen P, et al. Increase in prevalence of overweight in Dutch children and adolescents: a comparison of nationwide growth studies in 1980, 1997 and 2009. *PLoS ONE.* 2011;6:e27608.
- 6 Scholtens S, Gehring U, Brunekreef B, et al. Breastfeeding, weight gain in infancy, and overweight at seven years of age: the prevention and incidence of asthma and mite allergy birth cohort study. *Am J Epidemiol.* 2007;165:919-26.
- 7 Raat H, Struijk MK, Remmers T, et al. Primary prevention of overweight in preschool children, the BeeBOFT study (Breastfeeding, Breakfast daily, Outside playing, Few sweet drinks, Less TV viewing: design of a cluster randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2013;13:974.
- 8 Jaddoe VWV, Mackenbach JP, Moll HA, et al. The Generation R Study: Design and cohort profile. *Eur J Epidemiol.* 2006;21:475-84.
- 9 Van Eijsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJB, van der Wal MF. Cohort profile: the Amsterdam Born Children and their Development (ABCD) study. *Int J Epidemiol.* 2011;40:1176-86.
- 10 De Kroon ML, Renders CM, Van Wouwe JP, Van Buuren S, Hirasing RA. The Terneuzen birth cohort: BMI changes between 2 and 6 years correlate strongest with adult overweight. *PLoS ONE.* 2010;5:e9155.
- 11 Van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res.* 2007;16:219-42.