Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in de huisartsenpraktijk: wat is de meerwaarde van de FIB-4 score in de eerste lijn?

Ines Maas, KU Leuven

Promotor: Gijs Van Pottelbergh, KU Leuven

Co-promotoren: Patrik Vankrunkelsven, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2023 – 2024

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Achtergrond: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is een veel voorkomende aandoening in de huisartsenpraktijk, die momenteel nog ondergediagnostiseerd is. De aandoening is geassocieerd met significante morbiditeit en mortaliteit.

Doel: Het doel van deze studie is bepalen hoeveel patiënten een risico lopen op NAFLD in de praktijk en het aandeel met een verhoogde FIB-4 score bepalen.

Methode: De gegevens werden verzameld uit het patiëntenbestand van één huisartsenpraktijk in Vlaanderen. Via de statistiekmodule van het medisch programma werden patiënten geselecteerd die een globaal medisch dossier (GMD) hebben bij één van de huisartsen en lijden aan één van de volgende aandoeningen: obesitas, diabetes mellitus type 2, hyperlipidemie/ hypercholesterolemie en arteriële hypertensie. Van deze patiënten werd de FIB-4 score berekend, waarna beschrijvende statistiek werd toegepast.

Resultaten: 20,2% van de totale GMD-populatie ≥ 18 jaar van deze huisartsenpraktijk heeft risico op NAFLD. Van de volledige studiepopulatie heeft 77,7% een lage FIB-4 score, 16,7% een intermediair verhoogde score en 5,5% een sterk verhoogde FIB-4 score.

Conclusie: Zeker 1 op 5 patiënten van de volwassene populatie in de huisartsenpraktijk loopt risico op NAFLD. De FIB-4 score kan helpen bij het uitsluiten van gevorderde fibrose in de risicopopulatie in de eerste lijn.

Introductie

Niet-alcoholische leververvetting (NAFLD, Non-alcoholic fatty liver disease) is een overkoepelende term voor leveraandoeningen die veroorzaakt worden door vetopstapeling in de lever zonder dat dit het gevolg is van overmatig alcohol gebruik (d.w.z. meer dan drie eenheden alcohol per dag bij mannen en meer dan twee eenheden per dag bij vrouwen) (1,2). Ook mag er geen andere oorzaak aanwezig zijn voor chronisch leverlijden of leversteatose zoals o.a. infectieuze hepatitis, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie of de ziekte van Wilson (2). Volgens de European Association for the Study of the Liver (EASL) wordt NAFLD gekarakteriseerd door een teveel aan vet in de lever geassocieerd met insulineresistentie, waarbij alcoholconsumptie van > 30g per dag voor een man en > 20g per dag voor een vrouw is uitgesloten (3). Het onderscheid tussen leververvetting geïnduceerd door alcohol of door metabole factoren is niet altijd eenvoudig te maken omdat veel mensen een matig

alcoholgebruik hebben (4). De aandoening gaat gepaard met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit door zowel intrahepatische als extrahepatische gevolgen (2).

Prevalentie

Momenteel is NAFLD de meest voorkomende leverziekte in de Westerse landen. In de Belgische bevolking ligt de prevalentie tussen de 20% en 30% , de BASL rapporteert een prevalentie van 25% bij de volwassen populatie in België (1,2). De EASL rapporteert een prevalentie van 17- 46% van de volwassenen in Westerse landen die lijden aan NAFLD, dit zou parallel lopend zijn aan de prevalentie van metabool syndroom (3). Bij mensen die lijden aan type 2 diabetes (T2D) zien we dat 50%-70% tevens NAFLD heeft (1). Toch wordt het ook in 7% van de volwassenen met een normaal gewicht gevonden, dit heet lean-NAFLD. Het komt voornamelijk voor bij vrouwen op jongere leeftijd en met normale leverenzymen (2). De pathogenese bij deze populatie is nog onduidelijk, maar de ziekte kan wel progressief zijn.

NAFLD kan zich in zeldzame gevallen ook voordoen in de pediatrische populatie. Omwille van het verschil in pathofysiologie en etiologie van de volwassen populatie wordt dit niet in deze studie opgenomen en verder ook niet besproken.

Stadia

Binnen NAFLD bevinden zich verschillende aandoeningen die uiting geven aan een verschillend stadium van leverschade. De European Association for the Study of the Liver (EASL) maakt onderscheid tussen twee ziektestadia (2).

Het eerste stadium is non-alcoholic fatty liver (NAFL) of leversteatose. Dit is een accumulatie van triglyceriden die zorgen voor een vervetting van de lever. We spreken over steatose wanneer er in meer dan 5% van de hepatocyten vet aanwezig is (2,3). Ongeveer 70% van de patiënten met NAFLD zou zich in dit stadium bevinden (2).

Het tweede stadium is non-alcoholic steatohepatitis (NASH), hierbij ontstaat er inflammatie in de lever. Histologisch is dit te herkennen door 3 tekenen: steatose, inflammatie in de leverlobben en ballooning van de hepatocyten. De prevalentie van steatohepatitis ligt in de algemene bevolking een stuk lager dan die van leversteatose en wordt geschat op 2,5% tot 5% van de algemene Westerse bevolking, bij patiënten met T2D zou dit volgens sommige studies kunnen oplopen tot 50% (5,6) . Tot 40% van de patiënten met steatohepatitis ontwikkelt progressieve fibrose. Hierbij wordt er door persisterende inflammatie littekenweefsel gevormd. Zo wordt NASH een steeds belangrijkere oorzaak van levertransplantaties (2). Het laatste stadium is cirrose, de lever heeft nu permanente schade

opgelopen waarbij ook de leverfunctie achteruit gaat. In tegenstelling tot de schade opgelopen in de vorige stadia is deze nu niet meer reversibel. In het laatste stadium hebben deze patiënten meer kans op het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom (HCC) (3).
Naast de levergerelateerde problemen zoals fibrose, cirrose en HCC is NAFLD ook geassocieerd met niet-levergerelateerde aandoeningen. NAFLD verhoogt namelijk onafhankelijk van de gemeenschappelijke risicofactoren het risico op cardiovasculaire aandoeningen (7). Er zou ook een causale link bestaan tussen TD2 en chronische nierinsufficiëntie en NAFLD (8).

Stadium	Histologische kenmerken	Prevalentie
Non-alcoholic fatty liver (NAFL)	Steatose: triglyceridenvacuole in > 5% van de hepatocyten	25% van de algemene Westerse populatie
Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)	3 kenmerken: - Steatose - Inflammatie in de leverlobben: aanwezigheid van clusters macrofagen in de lever - Ballooning van de hepatocyten: door de desintegratie van het cytoskelet verliezen de hepatocyten hun typische angulaire vorm	2,5-5% van de volwassen Westerse populatie
Fibrose	Littekenweefsel aanwezig	40% van de NASH patiënten ontwikkelt fibrose
Cirrose	Geen steatose meer Eventueel aanwezigheid van inflammatie en ballooning.	

Tabel 1: ziektestadia van NAFLD

<u>Etiologie en Kliniek</u>

Een ongezonde levensstijl speelt een rol in het ontwikkelen en de evolutie van NAFLD. Hierdoor is het essentieel dat een voedingsanamnese en activiteitenanamnese deel uitmaken van de screening voor NAFLD (3). De voornaamste risicofactoren zijn de componenten van het metabool syndroom; arteriële hypertensie, een vergrote buikomtrek, een verhoogd nuchter glucose of insulineresistentie en hyperlipidemie.

Er zijn reeds enkele genetische markers geïdentificeerd die een invloed zouden hebben op de ernst van de leververvetting, maar voorlopig is hieromtrent nog meer onderzoek nodig om conclusies te kunnen trekken (2).

Klinisch geeft NAFLD weinig symptomen, enkel bij al een meer gevorderd stadium van steatohepatitis kan het leiden tot vermoeidheidsklachten en gewichtsverlies. Deze klachten zijn echter zeer aspecifiek, waardoor NAFLD geen klinische diagnose is.

Component	Cut-off
Buikomtrek	≥ 94 cm voor mannen ≥ 80 cm voor vrouwen En 2 of meer andere criteria:
Arteriële hypertensie	≥ 130/85 mmHg of een behandeling voor hypertensie
Nuchtere glucose	≥ 100 mg/dL of behandeling voor diabetes
Serum triglyceriden	>150 mg/dL of een behandeling voor dyslipidemie
HDL cholesterol	<40 mg/dL voor mannen <50 mg/dL voor vrouwen

Tabel 2: Criteria voor metabool syndroom volgens de International Diabetes Federation

Diagnostiek

Voordat de diagnose van NAFLD gesteld kan worden, moeten andere oorzaken van chronisch leverlijden of leversteatose uitgesloten worden (e.g. virale hepatitis, drug induced hepatitis, alcoholische hepatitis, de ziekte van Wilson, alfa-1-antitrypsine).

Leverbiopsie

Histologisch onderzoek is de enige manier om betrouwbaar het onderscheid tussen leververvetting (steatose) en steatohepatitis te maken, daarom blijft volgens de Belgische en Europese richtlijnen de leverbiopsie de gouden standaard voor de diagnose van NAFLD (2,3). Bij NASH zijn zowel steatose, als inflammatie (ballooning en lymfocytaire infiltratie) op de biopsie aanwezig. Dit onderscheid is van klinisch belang voor het inschatten van de prognose en eventuele ziekteprogressie naar fibrose, cirrose of HCC. Gevorderde fibrose is gelinkt aan een hogere morbiditeit en mortaliteit (2). In de vroege fase van NASH kan dit histologisch moeilijk te onderscheiden zijn van alcoholische steatohepatitis. Er moet dus altijd rekening gehouden worden met de klinische gegevens en de voorgeschiedenis van de patiënt, want patiënten die lijden aan NASH kunnen een combinatie van oorzaken van chronische leverziekte hebben. Een biopsie wordt niet gebruikt als tool om de evolutie van

de ziekte te monitoren, tenzij bij patiënten met een zeer hoog risico op ziekteprogressie (2). Een leverbiopsie is echter een invasief onderzoek dat in de eerste lijn niet beschikbaar is en dus een doorverwijzing naar de gastro-enteroloog vereist. Het stellen van de diagnose van NASH ligt hierdoor buiten de eerste lijn.

Niet-invasieve diagnostiek

Niet-invasieve onderzoeken in de eerste lijn moeten als doel hebben het risico op NAFLD in te schatten bij mensen met een verhoogd metabool risico en de ziekteprogressie op te volgen.

Er zijn 2 verschillende niet-invasieve manieren om de diagnose van NAFLD/ NASH te kunnen stellen. Een biochemische manier waarbij op basis van biometrische gegevens en bloedwaarden scores kunnen berekend worden en een fysische manier waarbij op basis van echografie of elastografie een inschatting van leververvetting en fibrose gemaakt kan worden (2). Uit onderzoek is gebleken dat het gebruik van één enkele methode meestal niet tot diagnostisch uitsluitsel leidt en er dus gebruik moet gemaakt worden van een combinatie van niet-invasieve tests (2).

Scoresystemen

Biochemisch zien we bij NAFLD vaak een stijging van de gamma-glutamyltransferases (GGT), soms gepaard met stijging van de transaminases en alkalisch fosfatase of in enkele gevallen een geïsoleerde stijging van serum ferritine. De stijging van leverfunctietesten is niet goed gecorreleerd met de histologische veranderingen in de lever en ze kunnen dus ook niet gebruikt worden bij de diagnose (2). Deze waarden zijn hoogstens een indicatie voor verder onderzoek.

Er zijn verschillende scores ontwikkeld, voornamelijk voor het gebruik in de eerste lijn.

Voor de inschatting van steatose in de lever zijn er 2 scores waarvan de formule gekend is. Bedgoni et al. hebben in 2006 de Fatty Liver Index (FLI) voorgesteld. Dit is een formule die gebruik maakt van de Body Mass Index (BMI), de buikomtrek, GGT's en triglyceriden in het serum (9). De NAFLD Liver Fat score werd door Kotronen et al. onderzocht en includeert de aanwezigheid van het metabool syndroom, T2D, nuchtere glucose en de AST/ALT ratio (10). Volgens de BASL zouden deze scores nuttig kunnen zijn in de klinische praktijk voor de diagnose van steatose maar niet voor de inschatting van de hoeveelheid van vet in de lever (2). Om de diagnose van steatohepatitis te stellen zijn er volgens zowel de Europese als de Belgische richtlijnen voorlopig nog geen niet-invasieve testen of scores die voldoende betrouwbaar zijn (2,3). De FIB-4 score en de NAFLD fibrosis score (NFS) zijn 2 scoresystemen die voorgesteld worden voor het inschatten van 'advanced fibrosis'

(gevorderde fibrose) (2). De FIB-4 score kan de progressie van fibrose inschatten onafhankelijk van het BMI van de patiënten (11). De NFS score werd voorgesteld om de progressie van fibrose op te volgen, onafhankelijk van de ALT waarde (12). De scores hebben een hoge negatieve predictieve waarde waardoor ze gevorderde fibrose betrouwbaar kunnen uitsluiten bij een lage score (2). Beide zijn praktisch omdat ze zich baseren op bloedwaarden en parameters die in eerste lijn routinematig gemeten worden (leeftijd, BMI, trombocyten, ALT, AST, nuchtere glucose en albumine). Van de verschillende voorgestelde scoresystemen zijn enkel de FIB-4 score en de NFS gevalideerd in verschillende populaties. Het nadeel van de scores is dat ze onbetrouwbaar zijn bij patiënten jonger dan 35 jaar en voor patiënten ≥ 65 jaar moeten aangepaste cut-offs gebruikt worden (2,11). Ook hebben de scores moeite met het identificeren van matige maar significante fibrose in NAFLD patiënten. De NFS en FIB-4 score zijn praktische en goedkope scores om patiënten met laag risico op gevorderde ziekte te identificeren (2).

Beeldvorming

De Fibroscan® is een 'fysische manier' om de graad van steatose in te schatten. Het meet de snelheid van een lage frequentie elastische golf die zich door de lever beweegt. Hoe sneller de golf zich doorheen het leverweefsel beweegt, hoe stijver het weefsel en dus hoe meer fibrose (1,2). Het onderzoek heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het stellen van de diagnose van gevorderde fibrose. Net zoals de FIB-4 score en de NFS bevindt het probleem van dit onderzoek zich bij het stellen van de diagnose van matige fibrose. Dit vertaalt zich ook naar een probleem in de kliniek omdat er nood is aan tools die matige fibrose betrouwbaar kunnen vaststellen omdat dit niveau van fibrose gelinkt is aan verhoogde morbiditeit en ziekteprogressie (2).

Momenteel is de fibroscan enkel in de tweede lijn beschikbaar. Deze kan uitgevoerd worden eventueel nadat niet-invasieve scores in de eerste lijn een intermediaire of verhoogde kans op significante of gevorderde fibrose tonen.

Een echografie van het abdomen is de aanbevolen eerstelijns beeldvorming om steatose bij NAFLD in kaart te brengen. Hierop is een vergrote hyperreflectieve lever te zien. Het onderzoek is echter weinig sensitief, dus laaggradige steatose kan gemist worden (1,2).

Screening

Het kan moeilijk zijn om in te schatten bij wie diagnostisch onderzoek noodzakelijk is en bij wie het aan te raden is. Volgens de BASL zouden patiënten met insulineresistentie of één of meerdere componenten van het metabool syndroom (hypertensie, hyperlipidemie, T2D of insulineresistentie) of obesitas (BMI ≥30 kg/m^2) gescreend moeten worden omdat zij behoren

tot de risicopopulatie. Ook patiënten met een voorgeschiedenis van een ischemische cardiovasculaire aandoening behoren tot deze groep (2,13). Bij deze populatie ligt de prevalentie van NAFLD namelijk hoger (1,2,3). Ook patiënten met langdurig gestoorde leverenzymen zouden gescreend moeten worden (2). Screening bij de algemene populatie is volgens de richtlijnen niet aan te raden omwille van de lage predictieve waarde van niet-invasieve tests, de risico's verbonden met leverbiopsie en de kosten die gepaard gaan met het testen zonder een tot nu toe effectieve behandeloptie te hebben.

De aanwezigheid van significante fibrose in de lever is de voornaamste indicator voor ziekteprogressie en is gerelateerd aan een slechtere prognose (5). Daarom lijkt het zinvol te zijn om screening voor NASH in de risicopopulatie te overwegen. Zoals hierboven vermeld kunnen we hiervoor bepaalde scoresystemen gebruiken. De FIB-4 score en de NFS screenen op fibrose, ze hebben een hogere NPW dan PPW waardoor ze voornamelijk goed zijn voor het uitsluiten van gevorderde fibrose. Uit onderzoek is gebleken dat het gecombineerd gebruik van deze niet-invasieve scoresystemen de accuraatheid voor het stellen van de diagnose van gevorderde fibrose in NAFLD patiënten vergroot (14). De BASL-richtlijn heeft een algoritme voorgesteld om te screenen naar hoog risicopatiënten op basis van het gebruik van de volgende scoresystemen. De FLI wordt berekend voor de eventuele aanwezigheid van steatose en FIB-4 score en NFS worden berekend voor de eventuele aanwezigheid van fibrose in te schatten (2). Duidelijk verhoogde FIB-4 scores (>2.67) en NFS scores (>0.67) wijzen op een hoog risico op leverfibrose, hierbij moet er doorverwezen worden naar de gastro-enteroloog. Dit onafhankelijk van de score van de FLI, dus onafhankelijk van het vermoeden op steatose. Indien de FLI score duidelijk verhoogd is zonder duidelijk verhoogde FIB-4 en NFS scores moet er een echografie gebeuren ter bevestiging van de steatose en 6 maanden later opnieuw getest worden om daarna eventueel door te sturen. Als de scores tegenstrijdige resultaten laten zien, is het noodzakelijk om de levensstijl van de patiënt aan te pakken en na 6 maanden opnieuw te testen (2). Deze herhaling van tests omvat een nieuwe nuchtere bloedafname en het opnieuw meten van het gewicht. Er moet steeds rekening gehouden worden met de leeftijd, de sensitiviteit van de scores daalt enorm bij patiënten onder de 35 jaar waardoor dit algoritme niet kan toegepast worden. Voor patiënten ouder dan 65 jaar moeten lagere cut-offs gebruikt worden (15).

Idealiter zouden patiënten met obesitas, T2D of één van de componenten van het metabool syndroom of een ischemisch cardiovasculair event in de voorgeschiedenis gescreend moeten worden op de aanwezigheid van fibrose in de eerste lijn via een combinatie van scoresystemen.

Opvolging en behandeling

Indien de patiënt wordt doorverwezen naar de gastro-enteroloog gaat deze de graad van fibrose onderzoeken en de aanwezigheid van NASH door beeldvorming en eventueel een leverbiopsie uit te voeren. NAFLD verhoogt de kans op het ontwikkelen van T2D en fungeert ook als onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor. Daarom is het belangrijk dat patiënten bij wie de diagnose van NAFLD gesteld wordt, worden gescreend op zowel cardiovasculaire risico's als T2D (15). Ook de nierfunctie en de kwaliteit van leven moeten opgevolgd worden bij NAFLD patiënten (16,17). Hepatocellulair carcinoom is één van de belangrijke hepatische complicaties van NASH, daarom is opvolging via echografie aangeraden bij patiënten met NASH en gevorderde fibrose, dit gebeurt altijd in tweede lijn (2).

Bij alle NAFLD patiënten moet de aanwezigheid van cardiovasculaire of metabole risicofactoren (obesitas, dyslipidemie, hypertensie en T2D) en obstructief slaapapneu syndroom (OSAS) goed onderzocht worden en moeten deze correct volgens de eigen richtlijnen behandeld worden.

De behandeling van NAFLD loopt parallel aan deze van het metabool syndroom met de focus op levensstijlveranderingen. Het is essentieel om de volgende levensstijladviezen aan de patiënten mee te geven en ervoor te zorgen dat ze zo goed mogelijk worden opgevolgd. Een gewichtsverlies van ≥ 10% zou moeten worden nagestreefd om een verbetering van zowel de steatose als de fibrose te zien (18). Volgens de EASL is een gewichtsverlies van 5-10% op 12 maanden aangewezen (3). De enige dieet adviezen waarvoor evidentie is, zijn het volgen van het mediterraan dieet en het beperken van fructose in de voeding (19,20). Regelmatige lichaamsbeweging moet aangemoedigd worden, met een minimum van 150 minuten per week aan matig intensieve aerobe fysieke activiteit. Het gebruik van alcohol zou beperkt moeten worden tot een maximum van 10 eenheden per week voor zowel mannen als vrouwen.

Voorlopig is de farmacologische behandeling van NAFLD en NASH beperkt. Enkel patiënten met NASH en gevorderde fibrose komen in aanmerking voor een eventuele behandeling (3). Echter zijn er nog geen medicamenten met NASH of leverfibrose als indicatie. De volgende medicamenten zouden wel een positief effect hebben op de histologische veranderingen in de lever bij fibrose en NASH: liraglutide, thiazolidinediones or glitazones, maar hieromtrent is nog meer onderzoek nodig (bron).

Het doel van deze studie is te bepalen hoe groot de risicopopulatie voor NAFLD is in de huisartsenpraktijk. Ten tweede willen we onderzoeken of diagnostiek in de eerste lijn via de

FIB-4 score een goede weergave is van een verhoogd risico op fibrose. Dit gebeurt door het percentage patiënten dat voldoet aan de risicofactoren genoteerd in het dossier te vergelijken met het percentage patiënten met een verhoogde FIB-4. Op deze manier onderzoeken we of deze score een haalbare optie is voor niet-invasieve diagnostiek in de eerste lijn.

Methode

Volgens The Belgian Association for the Study of Liver (BASL) behoren patiënten met insulineresistentie of één of meer componenten van het metabool syndroom tot de risicopopulatie voor NAFLD en zou er bij deze patiënten gericht gezocht moeten worden naar de aandoening (2). Dit gaat over patiënten met één of meerdere van de volgende aandoeningen: obesitas (BMI ≥30 kg/m^2), vergrote buikomtrek (≥ 94cm voor mannen, ≥ 80cm voor vrouwen), T2D, gestegen nuchtere glucose (≥100 mg/dL), hyperlipidemie of arteriële hypertensie. Om deze patiëntenpopulatie te identificeren werd een observationele retrospectieve data-analyse uitgevoerd. De risicopopulatie is geselecteerd uit de patiënten databank van het medisch programma CareConnect in één bepaalde huisartsenpraktijk door zoekopdrachten uit te voeren in de statistiekmodule. Naast het bepalen van de grootte van de risicopopulatie van NAFLD werd ook onderzocht hoeveel patiënten een verhoogde FIB-4 score hebben.

Selectiecriteria

De data werd verzameld uit de groep actieve patiënten, dit zijn de patiëntendossiers die niet gearchiveerd zijn en nog als actief staan gemarkeerd in CareConnect.

Inclusiecriteria

Om te behoren tot de risicopopulatie werden de volgende inclusiecriteria gehanteerd.

We selecteerden de patiënten met een globaal medisch dossier (GMD) bij een van de huisartsen in de huisartsenpraktijk dat vernieuwd is na 01/01/2021. Op deze manier bestaat de onderzochte patiëntenpopulatie uit patiënten die de laatste 3 jaar minstens één contact hebben gehad en die deze huisartsenpraktijk als hun aanspreekpunt in de eerste lijn beschouwen.

Patiënten moeten ouder zijn dan 18 jaar omdat de mechanismen van NAFLD in kinderen en adolescenten in bepaalde gevallen verschillen van deze van volwassenen en dit buiten het

aspect van deze masterproef valt (2,3). Ze moeten bekend zijn met één of meer van de volgende aandoeningen: vergrote buikomtrek, obesitas, T2D, arteriële hypertensie, hypercholesterolemie of hyperlipidemie. Tabel 2 geeft de cut-off waarden weer die gebruikt worden om deze aandoeningen te definiëren.

Exclusiecriteria

Om enkel de patiënten te selecteren die risico lopen op non-alcoholic fatty liver disease moeten andere oorzaken van leververvetting zo goed als mogelijk uitgesloten worden. De meest voorkomende andere oorzaak van een te vette lever is het overmatig gebruik van alcohol (> 30g per dag voor een man en > 20g per dag voor een vrouw). Op deze manier worden de volgende patiënten geëxcludeerd van de risicopopulatie: patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of ethylisme en patiënten die lijden aan één van de volgende aandoeningen: infectieuze hepatitis, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie of de ziekte van Wilson. Tabel 3 geeft de in- en exclusiecriteria weer.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
GMD bij één van de HA	
≥ 18 jaar	< 18 jaar
Eén of meer van de volgende aandoeningen: - overgewicht (BMI ≥ 30) - arteriële hypertensie - vergrote buikomtrek - diabetes mellitus type 2 of insulineresistentie - hyperlipidemie	Ethylisme of alcoholmisbruik
	Eén van de volgende aandoeningen: - infectieuze hepatitis - alfa-1-antitrypsinedeficiëntie - ziekte van Wilson

Tabel 3: in – en exclusiecriteria voor de steekproefpopulatie

Figuur 1 geeft de zoekopdracht weer die in CareConnect wordt ingegeven om de steekproefpopulatie te bepalen.

De zoekopdracht wordt als volgt ingegeven in CareConnect: geeft alle patiënten weer die …

- minstens voldoen aan: GM: jaar:
    - is gelijk aan 2021 of

- is gelijk aan 2022 of
- is gelijk aan 2023 of
- is gelijk aan 2024

EN

- minstens voldoen aan: leeftijd groter dan of gelijk aan 18

EN

- minstens voldoen aan: medicatie: BCFI boom:
  - is gelijk aan diabetes of
  - is gelijk aan hypertensie

    OF
- minstens voldoen aan: zorgelement: titel:
  - bevat obesitas of
  - bevat hyperlipidemie of
  - bevat hypercholesterolemie of
  - bevat diabetes type 2 of
  - bevat diabetes type II of
  - bevat insulineresistentie of
  - bevat hypertensie

EN

- nergens voldoen aan: zorgelement: titel:
  - bevat ethylisme of
  - bevat drank of
  - bevat alcohol of
  - ethyl of
  - infectieuze hepatitis

Figuur 1: de hoofd zoekopdracht in CareConnect

De volgende opmerkingen kunnen gemaakt worden bij deze zoekopdracht. Omdat de ziekte van Wilson en alfa-1-antitrypsinedeficiëntie zeer zeldzame aandoeningen zijn, werd een aparte query opgesteld waarbij specifiek naar deze aandoeningen gezocht werd in de GMD-populatie. Daaruit blijkt dat er in de praktijk, waar het onderzoek gevoerd wordt, geen patiënten lijden aan de ziekte van Wilson of alfa-1-antitrypsinedeficiëntie. Hierdoor kon dit exclusiecriterium in de hoofd zoekopdracht worden weggelaten.

Deze manier van excluderen zorgt in de praktijk niet voor volledige uitsluiting van mensen met een overmatig alcoholgebruik omdat dit vaak niet of niet correct als zorgelement genoteerd staat in het medische dossier.
Ten derde werd de zoekopdracht uitgevoerd door te zoeken in de zorgelementen (hier wordt de voorgeschiedenis van de patiënt genoteerd) op titel en niet op ICPC code. Er wordt namelijk niet door alle artsen consequent gecodeerd waardoor er een deel van de steekproef gemist zou worden. Ten laatste, om alle patiënten met T2D en hypertensie te identificeren werd niet enkel gezocht op titel van zorgelement, maar ook via de BCFI-boom waarbij antidiabetica en antihypertensiva worden geselecteerd. Zo wordt ervoor gezorgd dat ook patiënten met T2D en hypertensie geselecteerd worden waarbij dit niet als zorgelement in het dossier genoteerd staat.

Variabelen

Van de steekproefpopulatie worden de volgende gegevens verzameld: geslacht, leeftijd, BMI, buikomtrek en het al dan niet aanwezig zijn van T2D, hypertensie of hypercholesterolemie. Uit de laboresultaten van de patiënten ouder dan 35 jaar werden volgende gegevens gehaald: de laatste bekende waarde sinds 2021 voor HDL-cholesterol, triglyceriden, ALT, AST en albumine. Aan de hand van deze waarden kunnen we de FIB-4 score en de NFS berekenen. Dit wordt enkel bij patiënten ouder dan 35 jaar gedaan omdat de accuraatheid van deze scores onvoldoende is bij personen jonger dan 35 jaar volgens de EASL en BASL (2,3). De verzamelde gegevens werden geëxporteerd naar een .cvs bestand dat geconverteerd werd naar een Excel bestand. Daarna werd de data geanonimiseerd.
De aanwezigheid van een aandoening (T2D, hypertensie of hypercholesterolemie) werd in Excel per patiënt binair weergegeven: aanwezig 1, afwezig 0.
Met de verzamelde data werd in Excel op via van de volgende formules de FIB-4 score van de patiënten ouder dan 35 jaar berekend:

- FIB-4 score: = (Age x AST) / (Platelets x $\sqrt{}$(ALT)) (11)

Omdat de cut-off warden voor het excluderen van gevorderde fibrose via de FIB-4 score aangepast zijn, werd de steekproefpopulatie in 3 groepen verdeeld:

- Leeftijdscategorie 0: patiënten < 35 jaar. Hiervan wordt geen FIB-4 score berekend omdat deze onvoldoende accuraat zou zijn in deze leeftijdscategorie.
- Leeftijdscategorie 1: 35 – 64 jaar
- Leeftijdscategorie 2: ≥ 65 jaar

Statistische Analyse

Gebruikmakend van de statistiekmodule van Excel werd er beschrijvende statistiek uitgevoerd op de berekende FIB-4 score op leeftijdscategorie 1 en 2, hierbij werd het gemiddelde, de mediaan, de standard error, de standard deviation, de sample variation, de range, het minimum en het maximum berekend van de FIB-4 score van elke groep apart.
In leeftijdscategorie 1 werd bepaald hoeveel patiënten een FIB-4 score hebben lager dan 1,3; hoeveel patiënten een intermediaire waarde hebben tussen 1,3 en 2,67 en hoeveel patiënten een hogere FIB-4 score hebben dan 2,67.
In groep 2 werd bepaald hoeveel patiënten een FIB-4 score hebben lager dan 2, hoeveel patiënten een intermediaire waarde hebben tussen 2 en 2,67 en hoeveel patiënten een hogere FIB-4 score hebben dan 2,67. Hiervan werden frequentietabellen opgemaakt.
Deze procedure werd herhaald voor de patiënten binnen de groepen die enkel diabetes hebben, enkel hypertensie hebben of enkel hypercholesterolemie hebben. Om zo het aantal patiënten met een verhoogde FIB-4 score in aanwezigheid van één van deze aandoeningen te vergelijken met het aantal patiënten met een verhoogde FIB-4 score in afwezigheid van deze aandoening.

Ethiek

De huisartsen in de praktijk zijn allemaal op de hoogte van het onderzoek en hebben hun akkoord gegeven. De data werd geëxporteerd via een Excel bestand en daarna geanonimiseerd. Het bestand werd opgeslagen op een beveiligde OneDrive.

Resultaten

Steekproefpopulatie

Uit de zoekopdracht beschreven in figuur 1 en uitgevoerd in de statistiekmodule van CareConnect komen de volgende resultaten voort. De totale actieve patiëntenpopulatie van de huisartsenpraktijk is 16.216. Van deze patiënten hebben 7.306 sinds 01/01/2021 een actief GMD bij een van de huisartsen in de praktijk, dit wordt verder de GMD-populatie genoemd.
Ethylisme werd via een aparte zoekopdracht onderzocht in de GMD-populatie. Binnen deze populatie werd gezocht bij hoeveel patiënten een zorgelement één van de volgende woorden bevat: ethylabusus of alcoholmisbruik of ethyl of alcohol of drank. Hieruit blijkt dat maar bij 48

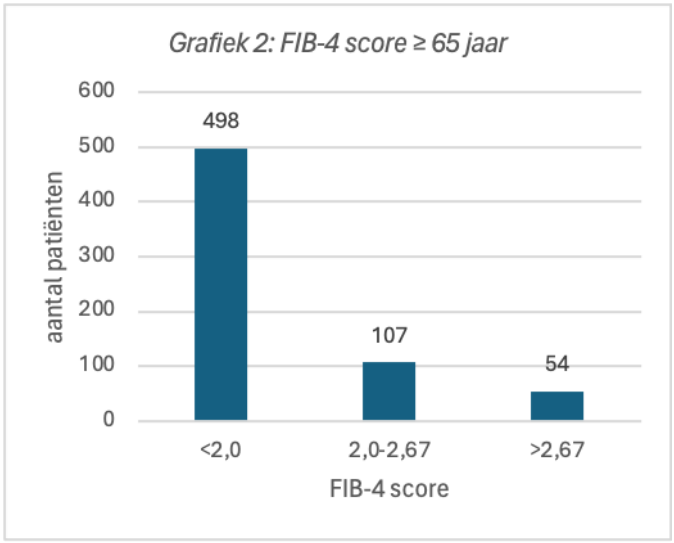
van de 7.306 patiënten alcoholmisbruik in de voorgeschiedenis als zorgelement stond genoteerd (0,66%). Dit lijkt een grote onderschatting van het werkelijke aantal patiënten met ethylabusus.

Rekening houdend met de vermelde in-en exclusiecriteria in tabel 3 bestaat onze steekproef uit 1.183 patiënten die een risico lopen op NAFLD. Van deze patiënten werden er 8 verwijderd omdat er geen enkele labowaarde gekend was of omdat de patiënt reeds overleden was, maar het dossier nog niet gearchiveerd was. 21 patiënten zijn jonger dan 35 jaar, deze werden verder niet onderzocht omdat de FIB-4 score niet voldoende accuraat is op deze leeftijd. Dit brengt de steekproefgrootte op 1.154 patiënten waarvan de FIB-4 score werd bepaald (15,8% van de GMD-populatie). Hiervan zijn 495 patiënten tussen 35 jaar en 65 jaar oud (42,9% van de steekproefpopulatie) en 659 patiënten zijn 65 jaar of ouder (57,1% van de steekproefpopulatie), we noemen deze subpopulaties vanaf nu respectievelijk leeftijdscategorie 1 en leeftijdscategorie 2. De steekproefpopulatie bestaat uit 595 (51,6%) vrouwen en 559 (48.4%) mannen, dit is een evenwichtige verdeling. Proportioneel bevinden zich meer vrouwen in leeftijdscategorie 2 (≥ 65 jaar) dan in leeftijdscategorie 1, respectievelijk 55,2% en 46,7%. Dit is een goede weerspiegeling van de samenstelling van de algemene bevolking.

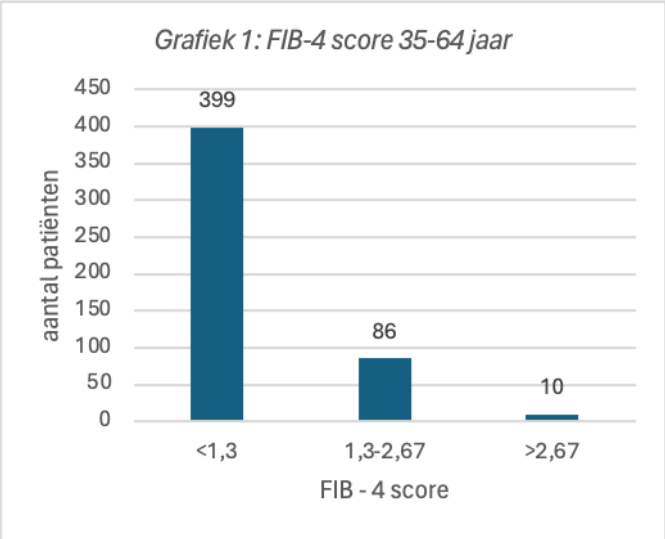
Uit de zoekopdracht is gebleken dat van de risicopopulatie 288 patiënten aan diabetes mellitus type 2 (25%) lijden, 700 patiënten aan hypertensie (60,7%) en 566 patiënten aan hypercholesterolemie of hyperlipidemie (49%). Vierhonderd patiënten hebben meer dan één risicofactor voor NAFLD, hiervan bevindt 2/3^{e} zich in leeftijdscategorie 2.

FIB-4 score

De FIB-4 score werd van 1.154 patiënten berekend. De gemiddelde FIB-4 score van de risicopopulatie is 1,38; de gemiddelde score van leeftijdscategorie 2 is hoger dan die van leeftijdscategorie 1, resp. 1,71 (mediaan 1,50) en 1,04 (med. 0,92). Van de totale steekproefpopulatie hebben 897 patiënten (77,7%) een lage FIB-4 score en zou volgens het scoresysteem gevorderde fibrose zo goed als zeker uitgesloten kunnen worden. 64 patiënten (5,5%) hebben een sterk



verhoogde score, bij deze patiënten is gevorderde fibrose waarschijnlijk waardoor verder onderzoek aangewezen is volgens de BASL. Bij 193 patiënten (16,7%) is de FIB-4 score intermediair verhoogd, dit wijst op een mogelijkheid van gevorderde fibrose, volgens de BASL moet bij deze patiëntengroep de score na 1 jaar herberekend worden. *Grafiek 1* toont de verdeling van de FIB-4 score volgens de gebruikte cut-offs in leeftijdscategorie 1; van de 495 patiënten in deze groep hebben 399 een lage score (80,6%), 86 patiënten een intermediair verhoogde score (17,4%) en 10 patiënten een sterk verhoogde score (2%).



Grafiek 2 toont de verdeling van de FIB-4 score in groep 2; van de 659 patiënten hebben 498 patiënten een lage score (75,6%), 107 patiënten een intermediair verhoogde score (16,2%) en 54 een sterk verhoogde score (8,2%). Bij patiënten ≥ 65 jaar is de cut-off voor een lage FIB-4 score 2. We kunnen opmerken dat een groter aandeel van de patiënten in leeftijdscategorie 2 een verhoogde FIB-4 score heeft dan in leeftijdscategorie 1 (resp. 8,2% en 2%) en een kleiner percentage een lage FIB-4 score heeft (resp. 75,6% en 80,6%).

Subgroep analyses

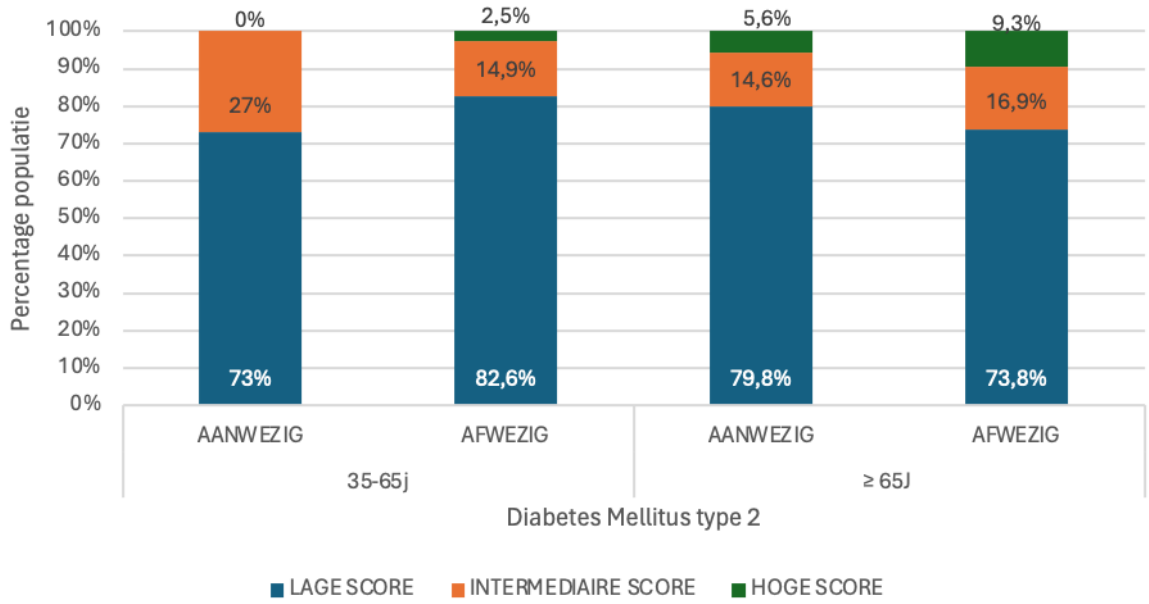
Er werd ook onderzocht of bepaalde risicofactoren meer effect hebben op de FIB-4 score dan andere.

Diabetes Mellitus type 2

Van de 288 patiënten met T2D hebben 231 patiënten een lage FIB-4 score (80,2%), 56 patiënten een intermediaire score (19,4%) en 11 patiënten een hoge score (3,8%). Van deze laatste groep zijn alle patiënten ouder dan 65 jaar. Deze verdeling is gelijkaardig aan de verdeling in de gehele steekproefpopulatie met het verschil dat er een kleiner aandeel een hoge FIB-4 score heeft in de groep met diabetes (3,8% vs 5,5%) en een groter aandeel een intermediaire score heeft (19,4% vs 16,7%). *Grafiek 3* toont de vergelijking van de verdeling van de steekproefpopulatie in de FIB-4 score categorieën tussen de populatie met T2D (aanwezig) en zonder T2D (afwezig) per leeftijdsgroep. In deze grafiek merken we op dat er in leeftijdscategorie 1 een kleiner aantal patiënten is met een lage FIB-4 score inde groep

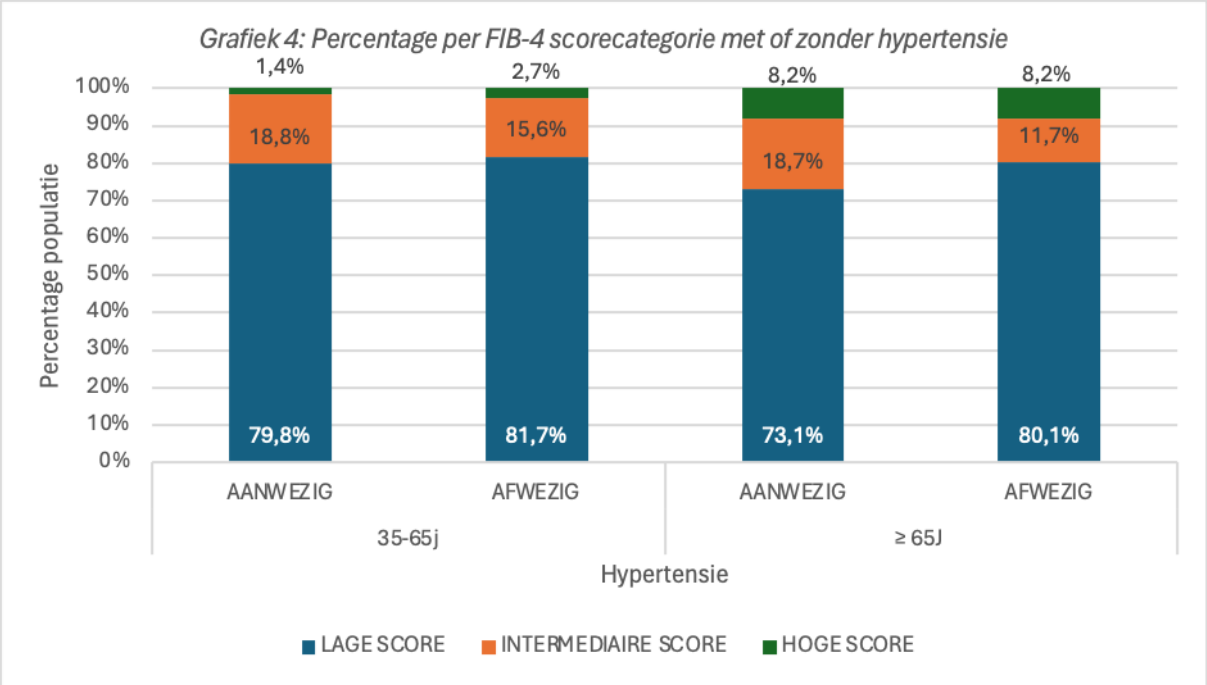
met T2D dan in de groep zonder T2D (resp. 73% en 82,6%), en dus minder patiënten waarbij gevorderde fibrose uitgesloten kan worden. In de leeftijdscategorie ≥ 65 jaar zien we het omgekeerde, hier zijn er in de groep met DM2 meer patiënten met een lage FIB-4 score dan in de groep zonder T2D (resp. 79,8% en 73,8%). In de leeftijdscategorie van 35 tot 65 jaar zijn er in de groep met T2D meer patiënten met een intermediaire FIB-4 score dan in de groep zonder T2D (resp. 27% vs 14,9%).

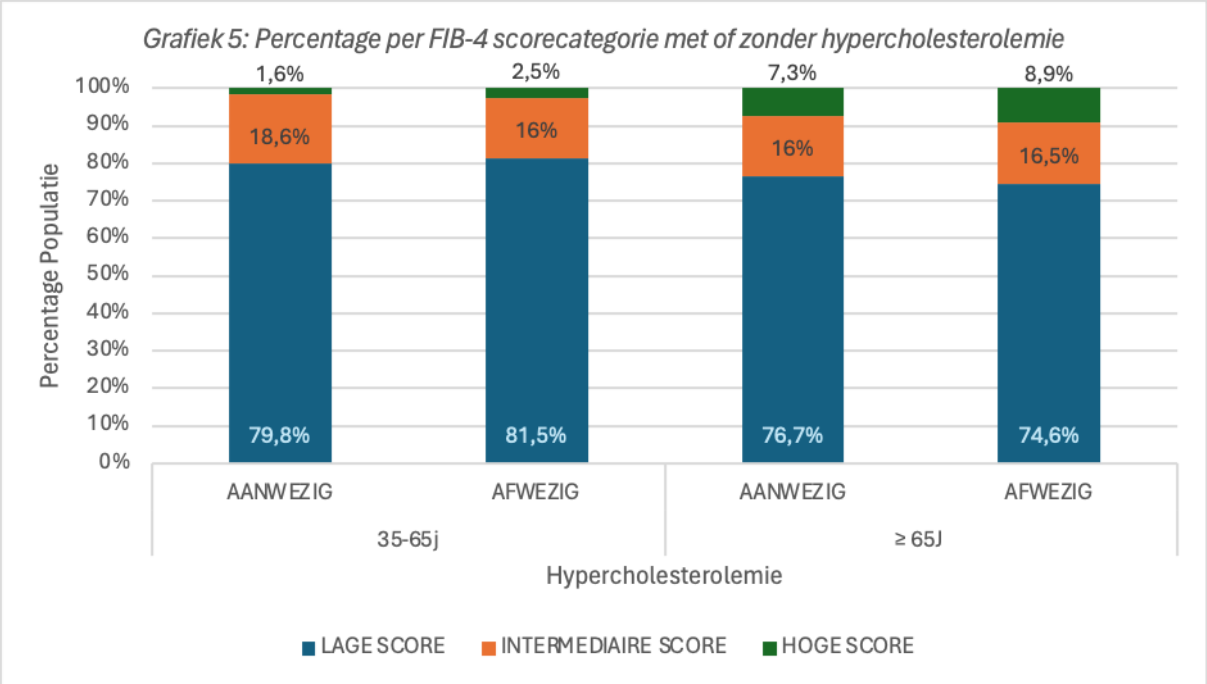
Grafiek 3: Percentage per FIB-4 scorecategorie met of zonder diabetes



Hypertensie

Grafiek 4 toont de vergelijking van de verdeling van de steekproefpopulatie in de FIB-4 score categorieën tussen de populatie met hypertensie (aanwezig) en zonder hypertensie (afwezig) per leeftijdscategorie. Van de 700 patiënten met hypertensie hebben 530 een lage FIB-4 score (75,7%), 131 patiënten een intermediaire FIB-4 score (18,7%) en 39 patiënten een hoge FIB-4 score (5,6%). 454 patiënten hebben geen hypertensie, hiervan hebben 367 een lage FIB-4 score (80,8%), 62 een intermediaire FIB-4 score (13,7%) en 25 een hoge FIB-4 score (5,5%). Een kleiner aandeel van de patiënten met hypertensie heeft een lage FIB-4 score dan patiënten zonder hypertensie, dit verschil is vooral opvallend in leeftijdscategorie 2 (resp. 73.1% vs. 80.1%). Ook is het aandeel patiënten met een intermediaire FIB-4 score hoger in de groep met hypertensie dan in de groep zonder hypertensie (resp. 18,7% en 11,7%) in deze leeftijdscategorie.





Hypercholesterolemie

Grafiek 5 toont de vergelijking van de verdeling van de steekproefpopulatie in de FIB-4 score categorieën tussen de populatie met hypercholesterolemie (aanwezig) en zonder hypercholesterolemie (afwezig) per leeftijdsgroep. Hypercholesterolemie is aanwezig bij 566 patiënten van de steekproefpopulatie, hiervan hebben 480 patiënten een lage FIB-4 score (84,8%) , 97 patiënten hebben een intermediaire FIB-4 score (17,1%) en 27 hebben een hoge FIB-4 score (4,8%). Van de 588 patiënten zonder hypercholesterolemie hebben er 455 een lage FIB-4 score (77,3%), 96 hebben een intermediaire FIB-4 score (16,3%) en 37

hebben een hoge FIB-4 score (6,3%). Er is dus een groter aandeel patiënten met een lage FIB-4 score in de groep zonder hypercholesterolemie dan in de groep met (resp. 84,8% en 77,3%).

BMI en buikomtrek

Van de 1.154 patiënten is bij 764 (66,2%) het BMI genoteerd in het dossier, hiervan hebben 244 patiënten een BMI ≥ 30 kg/m^2 (31,9% van de patiënten bij wie het BMI genoteerd staat). Iets meer dan 60% van deze patiënten zit in leeftijdscategorie 1 en is dus tussen de 35 jaar en 65 jaar oud. Het gemiddelde BMI van de steekproefpopulatie is 28,5 kg/m^2, het gemiddelde BMI van leeftijdscategorie 1 is hoger dan dat van leeftijdscategorie 2, respectievelijk 29,8 kg/m^2 (med. 29,2) en 27,1 kg/m^2 (med. 26,5). Uit de zoekopdracht is echter gebleken dat maar bij 72 patiënten obesitas als zorgelement beschreven staat in het dossier. De data met betrekking tot obesitas en BMI zijn niet volledig genoeg om hiervan een subgroep analyse uit te voeren en conclusies uit te trekken.

In de volledige GMD-populatie werd maar bij 499 patiënten een buikomtrek genoteerd. Hiervan waren 180 meting meer dan 3 jaar geleden, deze rekenen we niet mee omdat er op die tijd te veel veranderd kan zijn. Van de 319 overblijvende patiënten waren er 181 mannen (56,7%) en 138 vrouwen (43,3%) met een gemiddelde buikomtrek van 105 cm en 96,7 cm respectievelijk. 144 mannen hebben een buikomtrek ≥ 94 cm (79,6%) en 126 vrouwen hebben een buikomtrek ≥ 80 cm (91,3%). Dit is een zeer vertekend beeld van de algemene populatie omdat in de praktijk de buikomtrek enkel wordt genoteerd bij patiënten die reeds risicofactoren hebben. Daarom werd in deze studie geen rekening gehouden met deze risicofactor.

Uit deze resultaten kan afgeleid worden dat 16,2% van de GMD-populatie behoort tot de risicopopulatie voor NAFLD. Indien we enkel de GMD-populatie ouder dan 18 jaar bekijken (5.812 patiënten), loopt 20,2% van de populatie risico op NAFLD. Deze risicopopulatie bestaat voor 42,9% uit patiënten tussen 35 en 65 jaar oud en 55,7% is 65 jaar of ouder. Na het berekenen van de FIB-4 score bleek dat 77,7% van de risicopopulatie een lage FIB-4 score heeft en 5,5% een hoge FIB-4 score. Bij het vergelijken van de leeftijdscategorieën was er een groter aandeel patiënten met een hoge FIB-4 score in leeftijdscategorie 2. In de jongere leeftijdscategorie is diabetes type 2 de meest bepalende risicofactor, met het grootste verschil in aandeel van de populatie met een lage FIB-4 score tussen patiënten met de aandoening en zonder de aandoening. In de oudere leeftijdscategorie is hypertensie de meest bepalende risicofactor.

Discussie

Deze studie onderzocht hoeveel patiënten in de huisartsenpraktijk een risico lopen op NAFLD en in welke maten de FIB-4 score als diagnostische tool kan gebruik worden. Bijkomend werd onderzocht of één van de risicofactoren meer bepalend is dan een andere door per aandoening de FIB-4 scores met en zonder de aandoening te vergelijken.

Rekening houdend met de geïncludeerde risicofactoren (buikomtrek, obesitas, hypertensie, T2D, hyperlipidemie) hebben 1.175 patiënten risico op NAFLD. Dit is 20,2% van de totale GMD-populatie ≥ 18 jaar van deze huisartsenpraktijk. Dit percentage ligt in lijn met wat er verwacht werd en met de prevalentie van NALFD gerapporteerd door de BASL en EASL (resp. 25% en 17% - 46%) (2,3). Van de volwassenpopulatie in de huisartsenpraktijk heeft één op vijf patiënten een risico op NAFLD. Huisartsen komen dus regelmatig met deze patiënten in contact. Het is essentieel om aandacht te vestigen op deze aandoening en een praktische, niet-invasieve screeningstest te ontwikkelen om te bepalen welke patiënten doorgestuurd moeten worden voor verder onderzoek.

FIB-4 score

Van de volledige studiepopulatie heeft 77,7% een lage FIB-4 score, bij deze patiënten kunnen we met redelijke zekerheid gevorderde fibrose uitsluiten. Volgens de BASL is de FIB-4 score een goede uitsluiter voor gevorderde fibrose in een risicopopulatie met een hoge sensitiviteit, specificiteit en negatief predictieve waarde (NPW) van respectievelijk 88%, 95% en 95% (2). Uit enkele andere studies is echter gebleken dat in de algemene populatie de FIB-4 score een onaanvaardbaar lage NPW heeft en dus moeilijker kan gebruikt worden als uitsluiter (21).

Verder heeft 16,7% een intermediair verhoogde FIB-4 score en 5,5% een sterk verhoogde FIB-4 score. Bij het bekijken van de verdeling volgens leeftijd zien we dat het aandeel met een lage FIB-4 score kleiner is in de oudere leeftijdscategorie dan in de jongere leeftijdscategorie (75,6% vs 80,6% resp.). Dit verschil zit vooral in het percentage dat een sterk verhoogde FIB-4 score heeft, namelijk 8,2% in de oudere leeftijdscategorie t.o.v. maar 2% in de jongere. Dit zou verklaard kunnen worden doordat deze patiënten vaker meerdere aandoeningen en meerdere risicofactoren hebben dan de jongere populatie. We zien dat van de 400 patiënten met twee of meer risicofactoren 2/3^{e} zich hiervan in de oudere leeftijdscategorie bevindt. De cut-off bij patiënten vanaf 65 jaar ligt hoger dan die bij jongere patiënten omdat de leverfunctie daalt met de leeftijd.

Risicofactoren

Bij patiënten tussen de 35 jaar en 65 jaar blijkt er een verschil van bijna 10% te zijn in het aandeel patiënten met een lage FIB-4 score tussen patiënten met diabetes mellitus type 2 en patiënten zonder deze aandoening (resp. 73% vs. 82,6%). Patiënten met T2D zouden dus meer kans hebben op een intermediair of sterk verhoogde FIB-4 score. In deze leeftijdscategorie is dit verschil veel minder groot als we hypertensie en hypercholesterolemie apart als risicofactor beschouwen. Hieruit zouden we kunnen afleiden dat T2D een grotere invloed heeft op de FIB-4 score van de patiënten tussen de 35 en de 65 jaar dan hypertensie en hypercholesterolemie. Recent onderzoek toont dat 50% tot 70% van de patiënten met T2D NAFLD heeft (1). Terwijl de prevalentie van steatohepatitis en fibrose bij de algemene bevolking veel lager ligt, 2,5-5%, zien we dat dit bij patiënten met T2D kan oplopen tot 50% (6).

Bij patiënten ouder dan 65 jaar zien we het grootste verschil in aandeel patiënten met een lage FIB-4 score tussen patiënten met hypertensie en patiënten zonder hypertensie (73,1% vs. 80,1% resp.).

In deze leeftijdscategorie heeft de patiëntengroep met diabetes een hoger percentage patiënten met lage FIB-4 score dan patiënten zonder diabetes. Dit is niet meteen wat we verwachten, maar zou verklaard kunnen worden doordat in de groep zonder diabetes, patiënten zitten met andere risicofactoren, waaronder hypertensie, wat wel zou zorgen voor een hogere FIB-4 score.

Beperkingen en sterktes

Deze studie is onderhevig aan enkele beperkingen. Aangezien de data verzameld worden uit de databank van patiëntendossiers is het essentieel dat de gegevens van de patiënt correct en volledig genoteerd staan in het dossier. Drie maand voordat de gegevens verzameld werden, werd er aan de huisartsen in de praktijk gevraagd om de volgende gegevens zo goed mogelijk te noteren: hypertensie, hypercholesterolemie/ hyperlipidemie, diabetes type 2, BMI en buikomtrek. Bij enkele aandoeningen is dit zeer goed gebeurd en hebben we volledige gegevens. Voor het BMI en de buikomtrek waren echter te weinig gegevens om deze als aparte risicofactor te analyseren. Hierdoor kunnen we over de invloed van het BMI en de buikomtrek op de FIB-4 score geen conclusies trekken. Uit een aparte zoekopdracht in het medisch dossier bleek dat bij 48 patiënten alcoholmisbruik/ ethylisme wordt vermeld in de voorgeschiedenis, dit is 0,66% van de GMD- populatie. De prevalentie van overmatig alcoholgebruik in Vlaanderen in 2018 is volgens Sciensano 7,4% bij mannen en 4,3% bij vrouwen vanaf 15 jaar (22). Er is dus een grote onderschatting van deze aandoening in de studie. Hierdoor zou het dus kunnen dat patiënten die in de realiteit wel een alcoholprobleem hebben niet geëxcludeerd zijn uit de steekproefpopulatie.

Het onderscheid tussen NAFLD en NASH geïnduceerd door alcohol of door metabole factoren is niet altijd duidelijk er zijn namelijk veel mensen die een matig alcoholgebruik hebben. Recente studies hebben getoond dat ook matig alcoholgebruik een invloed kan hebben op NAFLD en leverfibrose. Bij sommige patiënten zal de oorzaak van leversteatose en leverfibrose dus een gemengd zijn niet louter non-alcoholisch. Toch zouden dan de metabole factoren meer invloed hebben op de aandoening dan het alcoholgebruik (4).
Er is geen verklarende statistiek uitgevoerd op de verschillen tussen de aparte aandoeningen en leeftijdsgroepen, hierdoor kan niet worden aangetoond of het een statistisch significant verschil is. De absolute waarden van deze groepen waren echter relatief klein, waardoor enkel beschrijvende statistiek is uitgevoerd.

De steekproefpopulatie bestaat uit 1183 patiënten, deze komen echter wel allemaal uit dezelfde huisartsenpraktijk in Vlaanderen. De demografische samenstelling van de steekproefpopulatie op vlak van geslacht en leeftijd is wel een goede representatie van de algemene Belgische bevolking. Ook is dit onderzoek goed reproduceerbaar in andere praktijken.

Implicaties

De FIB-4 score is bedoeld om op een niet-invasieve manier een inschatting te kunnen maken over de aanwezigheid van fibrose in de lever. Significante fibrose is de belangrijkste indicator van ziekteprogressie en is geassocieerd aan een slechtere prognose (2,3). De FIB-score maakt gebruik van labowaarden die courant afgenomen worden in de huisartsenpraktijk en is met behulp van online tools makkelijk te berekenen. De score is hierdoor praktisch en kosteneffectief in de eerste lijn. Bij een lage score heeft de FIB-4 score een hoge negatief predictieve waarde en is het dus een goede uitsluiter voor gevorderde fibrose (2). Idealiter wordt deze score gecombineerd met de NFS score, indien dit voor een individuele patiënten gebeurd kan op basis van de uitkomst van beide scores beslist worden of verder onderzoek nodig is. In deze studie hebben we NFS score van de steekproef echter niet berekend omdat deze gebruikt maakt van albumine en dit bij minder dan 30% van de steekproefpopulatie gekend was.
In de huisartsenpraktijk waar deze studie is uitgevoerd, kan een strategie bepaald worden om patiënten met een sterk verhoogde FIB-4 score (>2,67) door te sturen door dit bijvoorbeeld in het patiëntendossier bij planning te noteren. Bij patiënten met een intermediair verhoogde score zou zoals voorgesteld in de BASL-richtlijn na 6 maanden tot een jaar opnieuw berekend moeten worden, ook dit kan in het patiëntendossier vermeld worden. Bovendien zou bij deze patiënten een screening naar zowel andere factoren van het

metabool syndroom als cardiovasculaire risicofactoren moeten gebeuren (2,3). Tevens zouden deze patiënten levensstijladviezen moeten krijgen omdat dit nog steeds de voornaamste behandeling is voor NAFLD en fibrose.

De FIB-4 score is voornamelijk goed in het uitsluiten van gevorderde fibrose. Matige, maar toch significante fibrose wordt vaak niet ontdekt met de score, echter geeft dit ook reeds meer kans op levercomplicaties (5). Verder onderzoek zou moeten gebeuren om een test te ontwikkelen die dit stadium van fibrose kunnen identificeren in eerste lijn.

Conclusie

Ongeveer 20% van de patiëntenpopulatie bij de huisarts loopt risico op NAFLD, deze patiënten zouden gescreend moeten worden op leversteatose en leverfibrose. De FIB-4 score is een goede uitsluiter voor gevorderde fibrose in de risicopopulatie. De huisarts kan deze score berekenen en bij een sterk verhoogde score de patiënt doorverwijzen naar de gastro-enteroloog. Idealiter wordt samen met de FIB-4 score ook de NFS score berekend omdat de accuraatheid van de combinatie van de testen hoger is en met nog meer zekerheid fibrose kan uitsluiten.

Bibliografie

1. Dr. Jonathan Mertens, prof. dr. Christophe De Block. NASH bij type 2-diabetes in de eerste lijn. *Medi-sfeer,*2022, 710, 22-24.

2. S. Francque, N. Lanthier, L. Verbeke, H. Reynaert, C. Van Steenkiste, L. Vonghia, W. J. Kwanten, J. Weyler, E. Trépo, D. Cassiman, F. Smets, M. Komuta, A. Driessen, E. Dirinck, E. Danse, B. Op de Beeck, E. van Craenenbroeck, Y. Van Nieuwenhove, G. Hubens, A. Geerts, C. Moreno; The Belgian Association for Study of the Liver Guidance Document on the Management of Adult and Paediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Gastro-Enterologica Belgica,* 2018, 81, 55-81.

3. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO), EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, *Journal of Hepatology* ,2016,64,1388–1402

4. Adams L.A., Knuiman M.W., Divitini M.L., Olynyk J.K. Body mass index is a stronger predictor of alanine aminotransaminase levels than alcohol consumption. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 23: 1089-93.

5. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016, 64: 73-84.

6. Kiarash R. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gatroenterol*. Hepatol. 2022, 7 (9): 851-861.

7. Francque S.M., Van Der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. J. Hepatol., 2016, 65: 425-443

8. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*, 2017, 66**:** 1138-1153.

9. Bedogni G., Bellent Ani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol., 2006, 6: 33.

10. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A., Sevastianova K., Bergholm R., Johansson L.M. et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology*, 2017, 137: 865-872.

11. Mcpherson S., Stewart S.F., Henderson E., Burt A.D., Day C.P. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut, 2010, 59: 1265-1269.

12. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C. et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007, 45: 846-854.

13. Boursier J., Vergniol J., Guillet A., Hiriart J.-B., Lannes A., Le Bail B. *et al*. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2017, 65**:** 570-578.

14. Staˆl P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease-Diagnostic challenge with prognostic significance. *World J. Gastroenterol.*, 2015, 21: 11077-11087.

15. Mcpherson S., Hardy T., Dufour J.-F., Petta S., Romero- Gomez M., Allison M. *et al*. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2017, 112: 740-751.

16. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G., Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*, 2017, 66: 1138-1153.

17. Golabi P., Otgonsuren M., Cable R., Felix S., Koenig A., Sayiner M. *et al*. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is associated with impairment of Health-Related Quality of Life (HRQOL). *Health Qual. Life Outcomes*, 2016, 14: 18.

18. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L. *et al*. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2017, 149: 367-378.

19. Jega Theesan P ., De Bandt J.P . Fructose and NAFLD: multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*, 2017, 9: 1-13.

20. Gelli C., Tarocchi M., Abenavoli L., Di Renzo L., Galli A., De Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2017, 23: 3150-3162.

21. Wenjing Sun, Hongli Cui, Ning Li, Yanling Wei, Shujie Lai, Yang Yang, Xinru Yin, Dong-Feng Chen, Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study, *Hepatol. Res.,* 2016, 46(9), 862-870

22. Sciensano. Determinanten van Gezondheid: Alcoholgebruik, Health Status Report, 25 Juni 2020, Brussel, België, https://www.gezondbelgie.be/nl/gezondheidstoestand/determinanten-van-gezondheid/alcoholgebruik