De diagnostische waarde van leverfunctietesten bij asymptomatische patiënten in de eerstelijnszorg

Luc Pattyn, KU Leuven

Marjolein Huybens, KU Leuven

Yuna De Groof, KU Leuven

Promotor: Nicolas Delvaux, KU Leuven

Co-promotoren: Trudy Bekkering, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2023 – 2026

©Copyright by KU Leuven

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Met uitzondering van het door de wet toegestaan gebruik, is zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur(s) het overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Campus Gasthuisberg O&N2, Herestraat 49 – bus 400, 3000 Leuven.

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

Abstract

Achtergrond: Leverfunctietesten worden frequent gebruikt in de eerstelijnszorg voor het opsporen van leveraandoeningen, ondanks de onduidelijke diagnostische waarde. Metabole dysfunctie-geassocieerde steatotische leverziekte (MASLD) komt vaak voor en blijft meestal asymptomatisch, waardoor vroegtijdige detectie uitdagend is. Niet-invasieve predictiescores kunnen een alternatief bieden, maar hun diagnostische waarde in de eerste lijn is onduidelijk.

Doel: Deze systematische review evalueert de diagnostische waarde van niet-invasieve predictiescores voor het opsporen van MASLD en metabole dysfunctie-geassocieerde steatohepatitis (MASH) bij asymptomatische patiënten met risicofactoren, met focus op hun toepasbaarheid in de eerstelijnszorg.

Methode: Volgens PRISMA-richtlijnen werd een systematische literatuurzoektocht uitgevoerd in PubMed, Embase en Web of Science (december 2024). Studies met asymptomatische risicopopulaties en diagnostische uitkomstmaten (sensitiviteit, specificiteit, AUC) werden geïncludeerd. Methodologische kwaliteit werd beoordeeld met QUADAS-2.

Resultaten: In totaal werden 32 studies geïncludeerd. De meest onderzochte scores waren FIB-4, NFS, APRI, HSI, FLI en de AST/ALT-ratio. De diagnostische accuraatheid varieerde sterk tussen studies, mede door verschillen in populaties, referentietesten en gehanteerde cut-offwaarden. Voor het opsporen van significante fibrose vertoonden FIB-4 en NFS een matige discriminatieve waarde (AUC 0,51–0,79), met een brede spreiding in sensitiviteit en specificiteit. APRI liet eveneens heterogene resultaten zien, waarbij hogere cut-offwaarden gepaard gingen met een hogere specificiteit ten koste van de sensitiviteit. Voor de detectie van hepatische steatose presteerden HSI en FLI het beste met relatief hogere AUC-waarden (tot 0,83–0,85) en gunstige combinaties van sensitiviteit en specificiteit.

In de algemene populatie presteren FLI en HSI het best voor het opsporen van MASLD. Ze vertonen matige positieve predictieve waarden en relatief hoge negatieve predictieve waarden. Voor gevorderde fibrose zijn het FIB-4 en NFS die zeer hoge negatieve predictieve waarden geven in de algemene populatie, wat hun rol als uitsluitingstest benadrukt. Voor risicogroepen met type 2 diabetes scoren FLI en HSI het beste voor de detectie van MASLD met hoge positieve predictieve waarden. FIB-4 en APRI zijn een goede uitlsuitingstest met hoge negatieve predictieve waarden voor ernstige MASLD. In een obese populatie hebben FIB-4, NFS en APRI een hoge negatieve predictieve waarde en een lage positieve predictieve waarde voor ernstig leverlijden.

Conclusie: Niet-invasieve predictiescores bieden een bruikbaar hulpmiddel voor risicostratificatie in de eerstelijnszorg, vooral om ernstige leverziekte uit te sluiten. In de algemene populatie presteren FLI en HSI het beste voor het opsporen van MASLD. Voor het aantonen van ernstige MASLD in risicopopulaties zoals diabetes type 2 en obesitas lijken FIB-4 en NFS samen met APRI de meest geschikte testen. De aanzienlijke heterogeniteit in diagnostische prestaties, het gebrek aan uniforme cut-offwaarden en de beperkte positieve predictieve waarde vormen echter belangrijke beperkingen voor implementatie als screeningsinstrument. Verdere standaardisatie en validatie in eerstelijnspopulaties zijn noodzakelijk.

Introductie

Er wordt steeds meer belang gehecht aan vroegtijdige screening van ziekten, en bloedonderzoek is in de eerstelijnszorg een laagdrempelig en veelgebruikt instrument om afwijkingen tijdig op te sporen. In België is er een jaarlijkse toename van 0,5-1% in het gemiddeld aantal laboratoriumtesten per patiënt (1). Leverfunctietesten zoals alanine-aminotransferase (ALT), aspartaat-aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkalische fosfatasen, bilirubine, albumine, lactaatdehydrogenase (LDH) en protrombinetijd (PT) worden in België zelfs als groep het meest aangevraagd van alle laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk (1). Afwijkende waarden komen relatief vaak voor, maar bieden slechts beperkt inzicht in de aanwezigheid van metabole dysfunctie-geassocieerde steatotische leverziekte (MASLD) of metabole dysfunctie-geassocieerde steatohepatitis (MASH) (2). Toch leidt 32% van de laboratoriumtesten in de eerste lijn tot verdere diagnostische onderzoeken of aanpassingen in het therapeutisch beleid (3). Het frequent aanvragen van levertesten verhoogt het risico op vals-positieve resultaten en daaropvolgende diagnostische en therapeutische cascades, met financiële kosten, angst en potentiële complicaties zonder aantoonbare gezondheidswinst. Dit alles draagt bij tot diagnostische onzekerheid in de eerstelijnszorg.

Leverfunctietesten worden aangevraagd voor het opsporen van leverfunctiestoornissen. MASLD, voorheen bekend als niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van chronische leverziekte en treft naar schatting 38% van de volwassen bevolking (4,5). De diagnose van MASLD wordt gesteld bij aanwezigheid van hepatische steatose in combinatie met één van de volgende criteria: overgewicht of obesitas, type 2-diabetes mellitus of aanwijzingen voor metabole dysregulatie (6). De prevalentie loopt op tot 70% bij personen met obesitas of type 2-diabetes mellitus (7). Het ziektebeeld omvat een breed spectrum, gaande van eenvoudige steatose tot MASH, wat kan evolueren naar fibrose en cirrose. De prevalenties van ernstige fibrose in de algemene populatie, bij obesitas en type 2-diabetes mellitus zijn respectievelijk 3.3%, 11% en 15% (8, 9, 10). Patiënten met gevorderde fibrose hebben een aanzienlijk verhoogd risico op levergerelateerde complicaties, waaronder leverfalen, hepatocellulair carcinoom, levergerelateerde mortaliteit en de noodzaak tot levertransplantatie (7). Naar verwachting zal MASLD in de komende decennia uitgroeien tot een van de belangrijkste indicaties voor levertransplantatie in westerse landen (5). Daarnaast gaat de aandoening gepaard met een verhoogd risico op cardiometabole aandoeningen, chronische nierziekte en bepaalde extrahepatische maligniteiten (4).

Gezien de hoge prevalentie en de vaak asymptomatische presentatie lijkt de opsporing van MASLD bij uitstek een taak voor de eerste lijn. De gouden standaard voor de diagnose is leverbiopsie (11). Deze techniek is echter invasief, kostelijk, belastend voor de patiënt en onderhevig aan interobserver variatie bij de beoordeling van de ernst (12). Hierdoor is leverbiopsie ongeschikt als screeningsinstrument in de eerstelijnszorg. Ook grootschalige inzet van beeldvorming, zoals echografie, transient elastografie of MRI, is in de huisartsenpraktijk weinig haalbaar vanwege beperkte beschikbaarheid en hoge kosten. Nochtans is vroege identificatie van patiënten met een verhoogd risico essentieel om progressie naar irreversibele stadia te voorkomen en comorbiditeiten adequaat te behandelen (11). Leefstijlinterventies, waaronder klinisch significante gewichtsreductie, vormen reeds lange tijd de hoeksteen van de behandeling (4).

In de zoektocht naar meer haalbare screeningsinstrumenten werden in de tweede lijn verschillende niet-invasieve predictiescores ontwikkeld op basis van biochemische en klinische parameters, zoals de Fibrosis-4 index (FIB-4), de NAFLD Fibrosis Score (NFS), de AST/platelet ratio index (APRI), de Hepatic Steatosis Index (HSI), de Fatty Liver Index (FLI) en de AST/ALT-ratio (13,14). Deze scores worden beschouwd als veelbelovende alternatieven voor de diagnose en risicostratificatie van MASLD en MASH.

De toepasbaarheid van deze scores als screeningsinstrument in de eerstelijnszorg blijft echter onvoldoende onderbouwd, terwijl net daar op grote schaal leverfunctietesten worden aangevraagd. Deze knowledge gap toont aan dat er nood is aan een kritische evaluatie van welke predictiescores daadwerkelijk een diagnostische meerwaarde bieden en kunnen bijdragen tot een meer doelgerichte en efficiënte opsporing van MASLD en MASH bij asymptomatische patiënten in de eerste lijn.

Het doel van deze systematische review is een overzicht te geven van de bestaande literatuur over de diagnostische waarde van verschillende niet-invasieve predictiescores voor het voorspellen van MASLD en MASH bij asymptomatische patiënten, met bijzondere aandacht voor hun potentiële inzetbaarheid in de eerste lijn.

Methode

Onderzoeksprotocol

Voor het schrijven van deze systematic review werd gebruikgemaakt van de PRISMA (= Preferred reporting items for Systematic reviews and MetaAnalyses) richtlijnen (15).

De gebruikte selectiecriteria hadden betrekking op studiedesign, studiepopulatie, interventie, referentiestandaard en uitkomst. Studies waarvan geen volledige tekst beschikbaar was, werden automatisch geëxcludeerd. Eveneens werden studies geëxcludeerd indien de volledige tekst niet beschikbaar was in het Nederlands, Engels of Frans. Er werd geen geografische restrictie toegepast. Tabel 1 toont een gedetailleerd overzicht van de toegepaste criteria.

	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Studiedesign	Cohort studie Diagnostische studie Prospectieve studie Retrospectieve studie Cross-sectionele studie Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT)	Case report Case control study Narratieve review Systematic review Meta-analyse Expert opinie In vitro studie Niet klinische studie
Studiepopulatie	Asymptomatische patiënten met een risicofactor op leverlijden Mogelijke risicofactoren: alcohol, drugs, hepatotoxische medicatie, metabool syndroom	Symptomatische patiënten Patiënten met een actieve diagnose mbt leverpathologie Kinderen <18J Gekende virale hepatitis Patiënten afkomstig uit NHANES survey
Interventie	Leverfunctietesten toegepast op de studiepopulatie Mogelijke leverfunctietesten: alanine-aminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST), gamma-GT, alkalische	Andere testen dewelke geen betrekking hebben op de leverfunctie Niet laboratorische testen AI geproduceerde algoritmes

	fosfatasen, bilirubine, albumine, protrombine tijd (PT), totaal eiwit of combinatie formules	
Referentie	Vaste referentietest voor leverlijden aanwezig in de studie Mogelijke referentietesten: abdominale echografie, fibroscan, leverbiopsie, MRI lever/abdomen, CT lever/abdomen	Geen referentietest aanwezig
Uitkomst	Rapportage van een diagnostische uitkomstmaat in de studie Mogelijke diagnostische uitkomstmaten: sensitiviteit, specificiteit, positief predictieve waarde (PPW), negatief predictieve waarde (NPW), oppervlakte onder de curve (AUC), ROC-curve	Geen statische resultaten weergegeven in de studie Louter weergave van odds ratio (OR) en/of relatieve risico (RR) en/of likelihood ratio (LR)

Tabel 1: Overzicht van de gehanteerde in- en uitsluitingscriteria volgens het PICO-formaat.

Zoekstrategie en selectieproces

De volgende drie databanken werden gebruikt: 1) Medline (Pubmed interface), 2) Embase (embase.com interface) en 3) Web of Science. De zoekstrategie in deze databanken werd uitgevoerd op 03/12/2024.

De zoekstrategie werd initieel opgesteld in Pubmed aan de hand van vrije trefwoorden en MeSH termen betreffende de populatie (P), indextest (I) en uitkomstmaat (O). Binnen 1 zoekdomein werden de trefwoorden gecombineerd met operator OR, waarna de operator AND gebruikt werd om de drie verschillende zoekdomeinen (populatie, indextest en uitkomstmaat) aan elkaar te koppelen. Er werd in geen enkele databank gebruikgemaakt van zoekfilters. De zoekstrategie, origineel opgesteld in Pubmed, werd naderhand vertaald met behulp van de polyglot translator naar een gelijkgestemde zoekstrategie voor de andere 2 databanken (Embase en Web of Science). Een volledig overzicht van de gebruikte zoekstrategie per databank is terug te vinden in bijlage (zie bijlage 1).

Nadat de zoekstrategie werd ingegeven, werd het totaal aantal hits geëxtraheerd uit de desbetreffende databanken in Endnote. Naderhand werden alle duplicaten gefilterd en verwijderd in Endnote. Alle geëxtraheerde studies werden nadien geëxporteerd naar Rayyan om de studies verder te selecteren. Rayyan is een screeningstool speciaal ontworpen voor reviews, waarin iedere studie individueel en onafhankelijk beoordeeld werd door 2 van de 3 reviewers (Luc Pattyn, Yuna De Groof en Marjolein Huybens). De studies werden gescreend

in Rayyan op chronologische ordening van publicatiedatum. In geval van conflicten werd de derde reviewer betrokken om tot een consensus te komen.

De eerste screeningsronde werd uitgevoerd op 07/04/2025 op basis van titel en abstract. Een tweede screeningsronde op titel en abstract vond plaats op 11/05/2025 na overleg met de begeleidende promotor en co-promotor. Er werd beslist om de zoekcriteria verder te verfijnen d.m.v. toegevoegde exclusiecriteria aangezien er te veel studies overbleven. Bijkomende criteria waren: 1) exclusie van case control studie (studietype), 2) patiënten afkomstig uit NHANES survey (studiepopulatie), 3) AI gestuurde algoritmes (interventie) en 4) louter weergave van OR/RR/LR (uitkomst). De studies werden nadien gescreend op volledige tekst vanaf juni 2025 tot en met augustus 2025.

Beoordeling methodologische kwaliteit

Er werd gebruikgemaakt van de Quadas-2 tool als referentie om de methodologische kwaliteit en betrouwbaarheid van de individuele studies te beoordelen (16). Quadas-2 is een gestructureerd en veelgebruikt model waarin 4 hoofddomeinen van een studie worden gescoord, enerzijds wat betreft het risico op bias en anderzijds wat betreft de toepasbaarheid/relevantie voor de onderzoeksvraag. De vier hoofddomeinen zijn de volgende: 1) patiënt selectie, 2) index test(en), 3) referentiestandaard en 4) flow en timing. Ieder hoofddomein bevat concrete vragen opdat de reviewers individueel en objectief de methodologie kunnen beoordelen. Per hoofddomein wordt er finaal een kleurcode toegekend voor zowel het risico op bias alsook voor toepasbaarheid met volgende betekenis: groen (= laag risico), rood (= hoog risico) en oranje (= onduidelijk risico). Iedere studie werd onafhankelijk door 2 reviewers gescoord. Naderhand werden de resultaten vergeleken, waarbij conflicten mondeling besproken werden met de 3 reviewers om tot een consensus te komen.

Data extractie

De data extractie gebeurde simultaan door de 3 reviewers voor alle overgebleven studies. De volgende elementen werden uit de studies geëxtraheerd terugkoppelend naar de onderzoeksvraag: studiedesign, studieduur, studiepopulatie, risicofactoren, indextest, referentietest en de diagnostische uitkomstmaten. Volgende diagnostische waarden werden weerhouden uit de individuele studies: sensitiviteit, specificiteit en AUC voor leverlijden. Deze uitkomsten werden letterlijk overgenomen als objectieve waarden uit de resultaten van de geïncludeerde studies. Een volledig overzicht van de geëxtraheerde data per studie is weergegeven in de referentietabel (zie bijlage 2).

Data analyse

De resultaten werden geordend per subgroep volgens een specifieke risicofactor op leverlijden. Naderhand werden de positieve predictieve waarde, negatieve predictieve waarde en likelihood ratio berekend voor enkele indextesten op basis van de prevalentie van de risicofactor/risicopopulatie (vb diabetes mellitus) in de eerste lijn om de klinische relevantie te kunnen beoordelen.

Na onderling overleg werd er gekozen om de individuele studies te ordenen volgens de gebruikte indextest. De volgende indextesten werden het meest beschreven: FIB-4, NFS, APRI, HSI, FLI en AST/ ALT-ratio. In deze diagnostische review worden enkel de resultaten voor deze indextesten gerapporteerd. De overige indextesten die niet werden geanalyseerd in de resultaten, staan wel vermeld in de referentietabel ter volledigheid. Er werd geen meta-analyse uitgevoerd omwille van de heterogeniteit in de gebruikte cut-offwaarden van de indextesten doorheen de verschillende studies.

Financiële steun en sponsors

Er was geen financiële steun, noch sponsors.

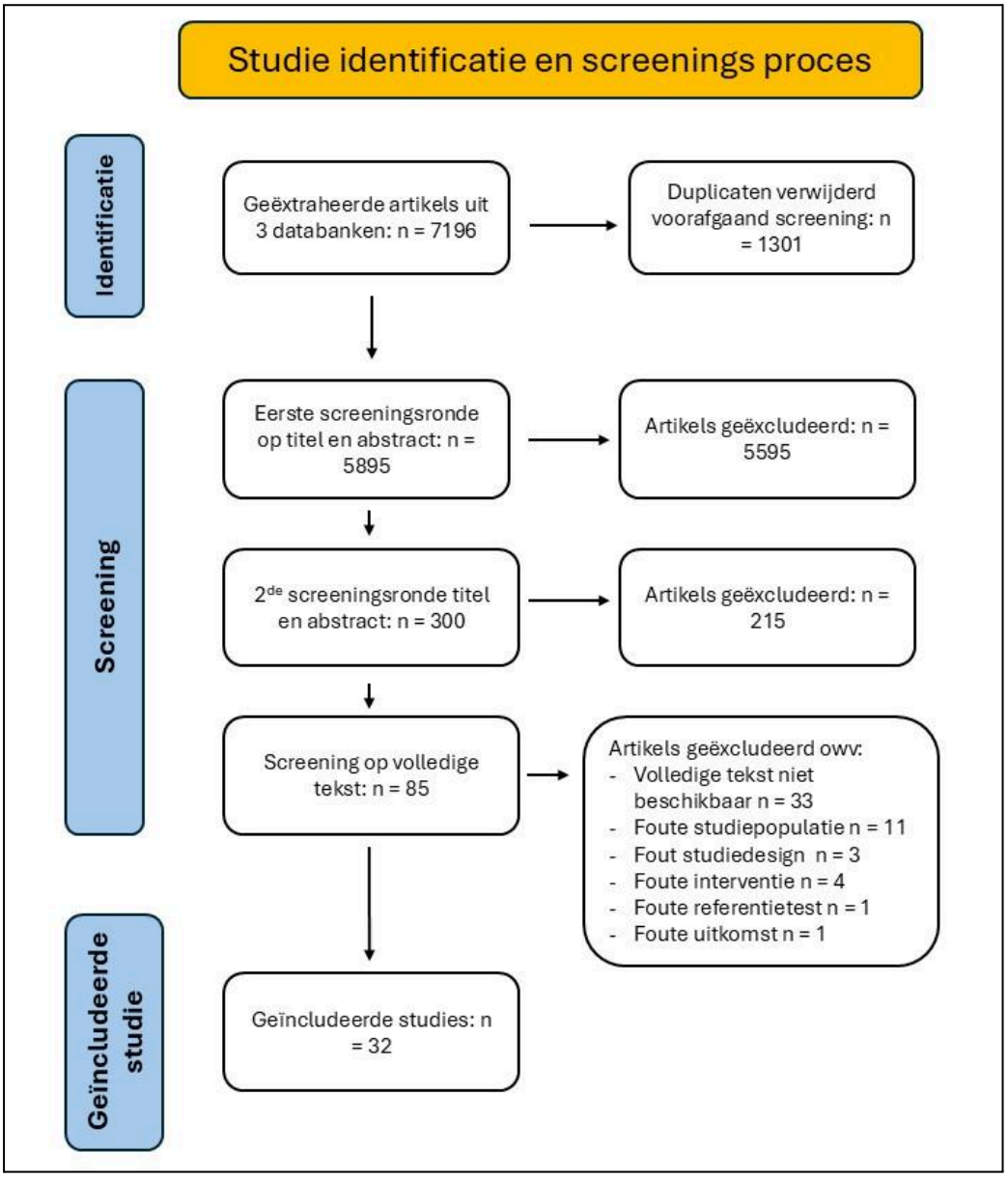
Ethische goedkeuring

Gezien het gaat om een systematische literatuurstudie, vereiste deze paper geen ethische goedkeuring.

Resultaten

Studieselectie

De zoekactie gaf 7196 resultaten, waarvan 1651 uit Pubmed, 5163 uit Embase en 382 uit Web of Science. Na het verwijderen van de duplicaten werden 5895 studies gescreend op basis van titel en abstract, en 85 studies op basis van volledige tekst. Na deze screening werden 32 studies geïncludeerd (18-49). Het proces van de studieselectie wordt schematisch weergegeven in figuur 1.



Figuur 1: PRISMA Flow Diagram van de geïncludeerde studies.

Studie karakteristieken

In totaal werden 32 studies geïncludeerd. Van de 32 studies hadden 23 een cross-sectioneel design, aangevuld met 5 prospectieve diagnostische accuraatheidstudies en 4 retrospectieve observationele analyses. De populatiegrootte varieerde van 103 tot meer dan 20.000 onderzochte personen. De gemiddelde leeftijd lag tussen de 40 en 65 jaar. De onderzochte populaties werden gekenmerkt door metabole risicofactoren. Negen studies legden de focus op personen met diabetes, 5 studies op obesitas en 10 includeerden een algemene populatie. Van de 32 studies gebruikte 26 de niet-invasieve index testen FIB-4, NFS, APRI, HSI, FLI en/of AST/ALT. Twaalf studies maakten gebruik van de leverbiopsie als gouden standaard. De overige niet-invasieve referentietesten omvatten transiënte elastografie (FibroScan), abdominale echografie, CT-scan en biochemische testen. Een volledig overzicht van de geïncludeerde studies en studiekarakteristieken staan weergegeven in de grote referentietabel (zie bijlage 2).

De indextesten die het vaakst zijn beschreven, worden afzonderlijk besproken (FIB-4, NFS, APRI, HSI, FLI en AST/ALT) (zie tabel 2).

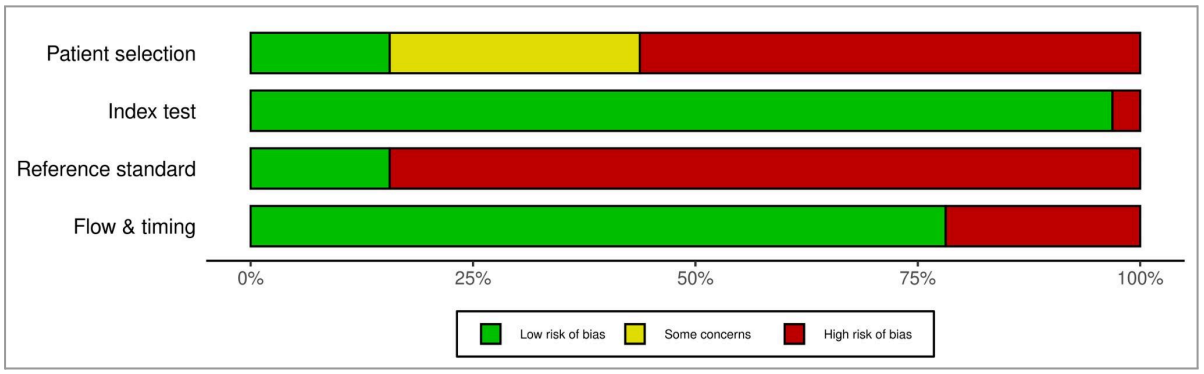
Predictiescore	Componenten	Formule
FIB-4	Leeftijd, AST, ALT, plaatjes	Leeftijd (jaren) x AST (IU/L)] / [Plaatjes (10^9/L) x ALT^.5 (IU/L)]
NFS	Leeftijd, BMI, hyperglycemie, AST/ALT ratio, plaatjes, albumine	-1.675 + 0.037*leeftijd (jaren) + 0.094*BMI (kg/m2) + 1.13* (pre)diabetes (yes =1 no =0) + 0.99*AST/ALT ratio – 0.013*plaatjes (*10^9/L) – 0.66*albumine (gr/dl)
APRI	AST, plaatjes	[(AST/upper limit van de normale AST range) * 100]/Plaatjes
HSI	AST/ALT ratio, BMI, diabetes, geslacht	8*ALT/AST ratio + BMI (+2, als DM; +2, als vrouw)
FLI	BMI, triglycerides, GGT, buikomtrek	(e 0.953*ln(triglycerides) + 0.139*BMI + 0.718*ln (GGT) + 0.053*buikomtrek - 15.745)/(1 + e 0.953*ln (triglycerides) + 0.139*BMI + 0.718*ln (GGT) + 0.053*buikomtrek- 15.745) * 100
AST/ALT ratio	AST, ALT	AST/ALT

Tabel 2: Een overzicht van de meest toegepaste indextesten FIB-4: Fibrosis-4 index, NFS: Nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score, APRI: AST/platelet ratio index, HSI: Hepatic steatosis index, FLI: Fatty liver index

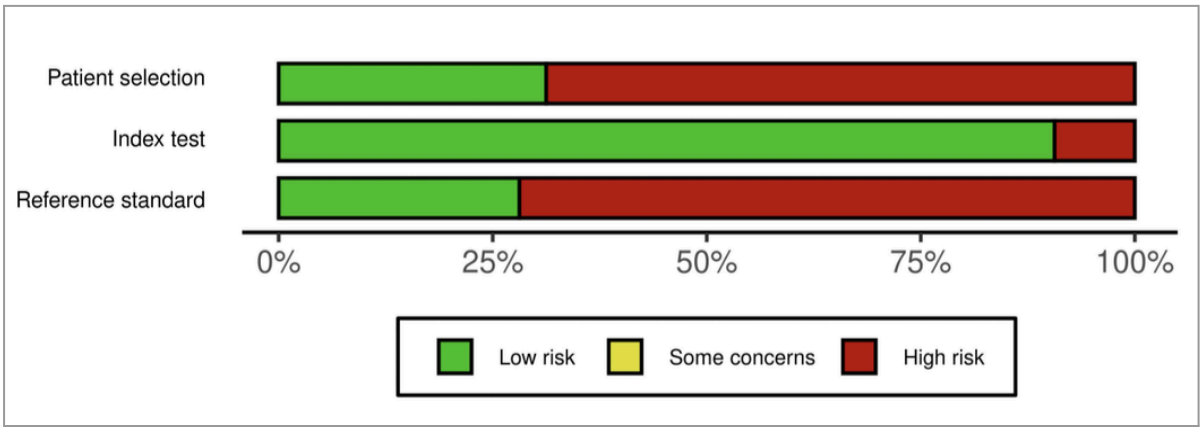
Kwaliteitscontrole

Wat de patiëntenselectie betreft, beperken 15 studies zich tot een specifieke hoogrisicogroep (type 2 diabetes, obesitas). Hierdoor zijn de resultaten tot die geselecteerde populatie beperkt. Bijkomend is bij 9 studies de inclusie van de patiënten onduidelijk en/of hanteert het verloop van includering geen opeenvolgende structuur met mogelijks een random patiëntenselectie. Voor het domein referentietest scoorden 21 studies hoog op bias risico door het niet uitvoeren van een leverbiopsie, ondanks dat dit als gouden standaard boven alle overige niet-invasieve technieken staat. Hiernaast zijn er 3 studies met verhoogd risico op verificatiebias omwille van selectieve uitvoering van de biopsie. Het criterium indextesten scoorde een laag risico op bias, met uitzondering van 1 studie waar het onduidelijk is of de onderzoekers geblindeerd waren voor het resultaat van de referentietest. Met uitzondering van 3 studies waren de indextesten toepasbaar in de eerstelijnszorg. Op het vlak van flow en timing wordt een laag risico (groen) gescoord met uitzondering van 3 studies met een selectieve biopsie uitvoering, één met een uitgesproken delay tussen de indextest en de referentietest, één dat verschillende referentietesten door elkaar hanteert en tot slot vermeldt 1 studie geen duidelijke studieduur.

De globale resultaten van de kwaliteitsbeoordeling werden visueel samengevat in een risk-of-bias plot (zie figuur 2) en een applicability concerns plot (zie figuur 3). Het volledige overzicht van de methodologische beoordeling per studie is weergegeven in bijlage 3.



Figuur 2: Visuele samenvatting van de risk-of-bias.



Figuur 3: Visuele samenvatting van de applicability concerns.

Resultaten per indextest

FIB-4

De FIB-4 score is een berekening die gebaseerd is op drie routine laboparameters (AST (SGOT), ALT(SGPT) en trombocyten) en de leeftijd. Hoe hoger de score, hoe hoger het risico op fibrose.

Dertien studies beschreven de diagnostische prestaties van FIB-4 (zie tabel 3). In de onderzochte populaties werden enkele risicofactoren beschreven. Zeven studies legden de focus op een subgroep met diabetes type 2 en vier studies onderzochten een populatie met obesitas. De overige studies beschreven een algemene populatie.

Zeven van de dertien studies maakten gebruik van transiënte elastografie (FibroScan) als referentietest. Abdominale echografie werd in 3 studies gebruikt en 4 studies hanteerden een invasieve methode, namelijk leverbiopsie.

De cut-offwaarden van de FIB-4 score varieerden per studie. In drie onderzoeken werd een grenswaarde < 1 toegepast, in acht studies lag de drempel tussen 1 en 2, en in drie studies werd een waarde > 2 gehanteerd. Zeven studies hanteerden de grenswaarde > 1.3. Thévenot et al. (2022) maakte onderscheid naar leeftijd met drempelwaarden van > 1.3 voor personen jonger dan 65 jaar en > 2.0 voor personen ouder dan 65 jaar.

Ook de sensitiviteit van de FIB-4 score varieerde tussen de studies met waarden van 20% tot 82%. De specificiteit vertoonde een spreiding, gaande van 21% tot 99%. De AUC-waarden liepen uiteen van 0.51 tot 0.79.

Titel	Risicofactoren	Index test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Cut off waarde	AUC	Outcome
Alkaabi et al.	Diabetes type 2 (100%)	**FIB-4 index**	Abdominale echografie	30.4%	54.8%	>1.45	/	Outcome MASLD
Angelidi et al.	Diabetes type 2 (100%)	**FIB-4 index**		53%	54%	> 1.00	0.52	Outcome MASLD
Mert	Diabetes Dyslipidemie	**FIB-4 index**		67.9%	40.6%	>0.69	0.53 (95% CI: 0.484-0.583)	Outcome ernstige MASLD
Brito e Silva MB et al.	Morbide obesitas (100%) Diabetes type 2 Dyslipidemie	**FIB-4 index**	Leverbiopsie	/	/	/	0.51 (95% CI: 0.34-0.65)	Outcome ernstige MASLD (NASH Clinical Research Network scoring system)
Udelsman BV	Morbide obesitas (100%) Diabetes Dyslipidemie Hypertensie	**FIB-4 index**		58% 21%	86% 99%	>1.3 >2.67	0.79	Outcome ernstige fibrose (Brunt stadia 3-4)
Schmitz et al.	Morbide obesitas (100%) Diabetes type 2 Hypertensie OSAS	**FIB-4 index**		53% 51% 49%	54% 54% 65%	>0.67 >0.71 >0.78	0.58 0.57 0.67	No MASH - definite MASH No MASLD - MASH No fibrosis - Fibrosis 3

Bril et al.	BMI >25 (100%) Subgroep diabetes type 2 (61%)	**FIB-4 index**		76% 69%	63% 73%	> 1.30	/	Outcome ernstige fibrose F3-4 (NAS score)
Caballería et al.	Alcoholrisico Diabetes type 2 Metabool syndroom Obesitas BMI ≥30	**FIB-4 index**	Transient elastografie (FibroScan)	48%	62%	/	/	Outcome fibrose >9.2kPa
Graupera et al.	Alcoholgebruik Diabetes Hypertensie Obesitas BMI ≥30	**FIB-4 index**		>8kPa: 57% >12kPa: 75% >8kPa: 20% >12kPa: 43%	>8kPa: 67% >12kPa: 66% >8kPa: 98% >12kPa: 98%	>1.30 >2.67	0.67	Outcome fibrose >8kPa Outcome fibrose >12kPa
Lee et al.	Diabetes type 2 (100%)	**FIB-4 index**		30%	85%	>1.30	/	Outcome fibrose > 9.6kPa (M-probe), >9.3kPa (XL-probe)
Sanchez-Bao et al.	Diabetes type 2 (100%)	**FIB-4 index**		54%	68%	>1.30	0.59	Outcome ernstige fibrose F3-4
Shaji et al.	Diabetes type 2 (100%) Dyslipidemie Hypertensie Metabool syndroom (100%)	**FIB-4 index**		73.3%	44.6%	>0.97	0.67	Outcome fibrose (ongekend welk stadium)

Kjaergaard et al.	Totaal (1) Subgroep geen risicofactor (2) Subgroep alcoholmisbruik (3) Subgroep metabool syndroom, type 2 diabetes of metabool syndroom (4)	**FIB-4 index**		(1) 58.4% (>8kPA), 74.4% (>12kPa) (2) 44.8% (>8kPA), 66.7% (>12kPa) (3) 69.7% (>8kPA), 83.3% (>12kPa) (4) 53.2% (>8kPA), 66.7% (>12kPa)	(1) 63.0% (>8kPA), 62.5% (>12kPa) (2) 62.1% (>8kPA), 62.1% (>12kPa) (3) 59.0% (>8kPA), 57.7% (>12kPa) (4) 76.2% (>8kPA), 75.1% (>12kPa)	> 1.30	0.73 (95% CI: 0.64–0.81)	Outcome ernstige fibrose (LSM >8kPa of >12kPa)
Thévenot et al.	Coronaire stenose (100%) Diabetes Dyslipidemie Metabool syndroom Obesitas (BMI ≥25)	**FIB-4 index**		20%	74%	>1.3 als <65j >2.0 als >65j	0.65	Outcome ernstige fibrose F3-4 (LSM >8kPa)

Tabel 3: Overzicht van studies die de diagnostische prestaties van FIB-4 hebben onderzocht.

NFS

De NAFLD fibrosis score (NFS) wordt berekend op basis van verschillende laboratoriumwaarden (AST/ALT-ratio, trombocyten en albumineconcentratie), de leeftijd, de Body Mass Index (BMI) en verminderde nuchtere glycemie/diabetes. Hoe hoger de score, hoe hoger het risico op fibrose.

Tien studies onderzochten de diagnostische waarde van NFS (zie tabel 4). De onderzochte populaties bestonden uit patiënten met metabole risicofactoren zoals diabetes type 2, obesitas, hypertensie, dyslipidemie en metabool syndroom. Vier studies legden de focus op een subgroep met diabetes type 2 en drie studies onderzochten een populatie met obesitas. In 2 studies werden ook alcoholgebruik en OSAS meegenomen.

Zes studies hanteerden transiënte elastografie (FibroScan) als referentietest. Abdominale echografie werd slechts eenmaal gebruikt als gouden standaard. De overige 3 studies vergeleken de NFS score aan de hand van een leverbiopsie.

Zeven studies hanteerden de klassieke afkapwaarde van -1,445. Sommige auteurs gebruikten alternatieve grenzen, zoals >-1.61 (Shaji et al.) of leeftijdsafhankelijke cut-offs (> -1.445 bij <65 jaar en >0.12 bij ≥65 jaar, Thévenot et al.

De sensitiviteit van NFS lag bij de klassieke cut-offwaarde van >-1.445 tussen de 70%-97%. Naarmate een hogere cut-off werd gehanteerd, daalde de sensitiviteit met als laagst gerapporteerde waarde 20% in de studie van Sánchez-Bao et al. De specificiteit lag gemiddeld rond de 50-60% met uitschieters naar beneden van 10,7% en naar boven van 97%. Vijf studies rapporteerden AUC-waarden rond de 0,60 ongeacht de gebruikte referentietest.

Titel	Risicofactoren	Index test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Cut-off	AUC	Outcome
Alkaabi et al.	Diabetes type 2 (100%)	**NFS**	Abdominale echografie	79.7%	10.7%	> -1.445	/	Outcome MASLD
Udelsman BV	Morbide obesitas (100%) Diabetes Dyslipidemie Hypertensie	**NFS**	Leverbiopsie	85% 40%	38% 85%	> -1.445 > 0.68	0.72 (95% CI: 0,66-0,77)	Outcome ernstige fibrose (Brunt stadia 3-4)
Schmitz et al.	Morbide obesitas (100%) Diabetes type 2 Hypertensie OSAS	**NFS**		63% 59% 55%	61% 58% 62%	> -0.47 > 1.02 > -0.44	0.63 0.62 0.68	No MASH - definite MASH No MASLD - MASH No fibrosis - Fibrosis 3
Bril et al.	BMI >25 (100%) Subgroep diabetes type 2 (61%)	**NFS**		97% 83%	16% 47%	> -1.445	/	Outcome ernstige fibrose F3-4 (NAS score)
Caballería et al.	Alcoholrisico Diabetes type 2 Metabool syndroom Obesitas BMI ≥30	**NFS**	Transient elastografie (FibroScan)	75%	52%	/	/	Outcome fibrose >9.2kPa
Graupera et al.	Alcoholgebruik Diabetes Hypertensie Obesitas BMI ≥30	**NFS**		>8kPa: 66% >12kPa: 81% >8kPa: 19% >12kPa: 42%	>8kPa: 68% >12kPa: 66% >8kPa: 98% >12kPa: 97%	> -1.445 > 0.68	0.64	Outcome fibrose >8kPa Outcome fibrose >12kPa

Sanchez-Bao et al.	Diabetes type 2 (100%)	**NFS**		20%	97%	> -1.445	0.54	Outcome ernstige fibrose F3-4
Shaji et al.	Diabetes type 2 (100%) Dyslipidemie Hypertensie Metabool syndroom	**NFS**		70%	60%	> -1.61	0.66	Outcome fibrose (ongekend welk stadium)
Kjaergaard et al.	Alcoholgebruik Diabetes Metabool syndroom Obesitas	**NFS**	Transient elastografie (FibroScan) Leverbiopsie bij TE ≥8 kPa/12 kPa	85%/90%	51%/50%	> -1.445	0.66 (95% CI: 0.57–0.76)	
Thévenot et al.	Coronaire stenose (100%) Diabetes Dyslipidemie Metabool syndroom Obesitas (BMI ≥25)	**NFS**	Transient elastografie (FibroScan) Leverbiopsie bij TE ≥8 kPa	70%	63%	> -1.445 als <65j > 0.12 als >65j	0.68	Outcome ernstige fibrose F3-4 (LSM >8kPa)

Tabel 4: Overzicht van studies die de diagnostische prestaties van NFS hebben onderzocht.

APRI

De APRI score is een eenvoudige test aan de hand van de verhouding tussen AST en trombocyten. Een hoge score wijst op fibrose.

Tien studies onderzochten de diagnostische waarde van APRI (zie tabel 5). De onderzochte populaties bestonden uit patiënten met diabetes, vaak in combinatie met andere metabole comorbiditeiten zoals dyslipidemie en obesitas.

De gebruikte referentiestandaarden omvatten leverbiopsie, transiënte elastografie (FibroScan) en abdominale echografie, waar bij vier van de tien studies leverbiopsie werd gebruikt als gouden standaard.

De studies die abdominale echografie als referentietest gebruikten, hanteerden cut-offs rond >0.22 tot >0.23. Bij studies die leverbiopsie als referentie gebruikten, werden zowel lage als hoge drempels toegepast: Brito e Silva et al. hanteert een cut-off van >0.29, terwijl Udelsman et al. een hogere drempel gebruikt van >0.98. In studies die transiënte elastografie als referentietest gebruikten, liggen de cut-offwaarden tussen >0.26 en >0.50.

Wat betreft de diagnostische prestaties van APRI liep de sensitiviteit uiteen van zeer laag (24–30%) in studies met hoge cut-offwaarden, tot relatief hoog (76–80%) bij lagere cut-offs. De specificiteit was hoger dan de sensitiviteit en varieerde van 42% tot 99%, waarbij vooral studies met leverbiopsie als referentietest en hogere cut-offs een hoge specificiteit rapporteerden. De AUC-waarden liggen tussen de 0.55 en 0.80. Nguyen-Khac et al. geeft afzonderlijke AUC-waarden per fibrosestadium weer (F>1 tot F=4) variërend van 0.43 tot 0.76. Schmitz et al. beschrijft afzonderlijke diagnostische prestaties voor NASH, MASLD en fibrose, elk met bijbehorende sensitiviteit, specificiteit, cut-off en AUC.

Titel	Risicofactoren	Index test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Cut-Off	AUC	Outcome
Angelidi et al.	Diabetes type 2 (100%)	**APRI score**	Abdominale echografie	49%	64%	>0.23	0.55	Outcome MASLD
Mert	Diabetes Dyslipidemie	**APRI score**		58.9%	71.9%	>0.22	0.69 (95% CI: 0.640-0.732)	Outcome ernstige MASLD
Brito e Silva MB et al.	Morbide obesitas (100%) Diabetes type 2 Dyslipidemie	**APRI score**	Leverbiopsie	54%	82%	>0.29	0.65 (95% CI: 0.55-0.80)	Outcome ernstige MASLD (NASH Clinical Research Network scoring system)
Udelsman BV	Morbide obesitas (100%) Diabetes Dyslipidemie Hypertensie	**APRI score**		24%	99%	>0.98	0.81 (95% CI: 0,76-0,85)	Outcome ernstige fibrose (Brunt stadia 3-4)
Nguyen-Khac et al.	Alcoholmisbruik (100%)	**APRI score**		/	/	/	F>1: 0.76 F>2: 0.54 F>3: 0.43 F= 4: 0.56	Outcome stadia van fibrose
Schmitz et al.	Morbide obesitas (100%) Diabetes type 2 Hypertensie OSAS	**APRI score**		74% 63% 83%	67% 63% 76%	> 0.08 > 0.08 > 0.1	0.76 0.67 0.81	No MASH - definite MASH No MASLD - MASH No fibrosis - Fibrosis 3

Bril et al.	BMI >25 (100%) Subgroep diabetes type 2 (61%)	**APRI score**	MR	76% 66%	82% 90%	>0.50	/	Outcome ernstige fibrose F3-4 (NAS score)
Shaji et al.	Diabetes type 2 (100%) Dyslipidemie Hypertensie Metabool syndroom	**APRI score**	Transient elastografie (FibroScan)	80%	42%	>0.26	0.66	Outcome fibrose (ongekend welk stadium)
Sanchez-Bao et al.	Diabetes type 2 (100%)	**APRI score**		62%	76%	>0.50	0.72	Outcome ernstige fibrose F3-4
Thévenot et al.	Coronaire stenose (100%) Diabetes Dyslipidemie Metabool syndroom Obesitas (BMI ≥25)	**APRI score**		30%	91%	>0.50	0.68	Outcome ernstige fibrose F3-4 (LSM >8kPa)

Tabel 5: Overzicht van studies die de diagnostische prestaties van APRI hebben onderzocht.

HSI

De Hepatic Steatosis Index (HSI) is een score gebaseerd op de AST/ALT-ratio, BMI, geslacht en de aanwezigheid van diabetes. Een hogere score wijst op een grotere kans op hepatische steatose.

Zeven studies onderzochten de diagnostische prestaties van HSI (zie tabel 6). De onderzochte populaties bestonden hoofdzakelijk uit patiënten uit de tweede lijn. Eén studie focuste zich op patiënten met diabetes type 2, één op patiënten met metabool syndroom met een subgroep diabetes type 2 en één onderzocht een populatie van mensen met morbide obesitas die abdominale chirurgie ondergingen.

In vijf studies werd abdominale echografie gebruikt als referentietest, één studie gebruikte CT en één studie leverbiopsie als referentietest. De gehanteerde cut-offwaarden varieerden tussen >33,2 en ≥39,14, waarbij >36 in drie van de zeven studies de gebruikte drempel was.

De sensitiviteit van HSI voor steatose vertoonde een variatie, gaande van 61% tot 89,6% in studies met abdominale echografie als referentietest. De specificiteit varieerde van 63,4% tot 96,2%, met de hoogste waarden in studies met strengere cut-offs of specifieke risicopopulaties. De AUC-waarden voor het opsporen van steatose lagen tussen 0,69 en 0,83. Eén studie had als outcome het opsporen van ernstige MASLD en rapporteerde een AUC van 0,55.

Titel	Risicofactoren	Index test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Cut-off	AUC	Outcome
Cen et al.	Diabetes Obesitas Dyslipidemie Hypertensie Lage HDL	**HSI**	Abdominale echografie	73.9%	76.7%	>33.62	0,83	Outcome MASLD
Fennoun et al.	Diabetes type 2 (100%) Dyslipidemie Hypertensie Obesitas	**HSI**		89,55%	95.2%	>36	0,979	Outcome MASLD
Khani et al.	BMI Diabetes NAFLD+	**HSI**		88.7%	63.4%	>36	0,833	Outcome MASLD
Saokaew et al.	Metabool syndroom (100%) Subgroep Diabetes type 2 Dyslipidemie Hypertensie Obesitas (BMI ≥25)	**HSI**		Metabool syndroom: 19.9% 67.8% DT2 13.8% 77.5%	Metabool syndroom: 96.2% 70.2% DT2 96.9% 63.8%	<30 >36	0,75	Outcome MASLD
Sieddek et al.	Metabool syndroom Obesitas	**HSI**		61%	71%	≥ 39.14	0,696	Outcome MASLD

Han & Lee	BMI ≥ 25 Diabetes Dyslipidemie Hypertensie	**HSI**	CT	71.5%	70.9%	>33.2	0,784	Outcome MASLD
Brito e Silva MB et al.	Morbide obesitas (100%) Diabetes type 2 Dyslipidemie	**HSI**	Leverbiopsie	/	/	/	0.55 (95% CI: 0.42 – 0.67)	Outcome ernstige MASLD

Tabel 6: Overzicht van studies die de diagnostische prestaties van HSI hebben onderzocht.

FLI

FLI is een score die gebruikmaakt van triglyceriden, GGT, BMI en tailleomtrek. Het is een score van 0 tot 100 die het risico op leversteatose weergeeft.

De zeven geïncludeerde studies onderzochten de diagnostische prestaties van FLI in uiteenlopende populaties, variërend van algemene volwassen cohorten tot groepen met specifieke metabole risicofactoren zoals diabetes mellitus, dyslipidemie, hypertensie, metabool syndroom en obesitas (zie tabel 7). Daarnaast werden lage HDL-cholesterolwaarden en verhoogd alcoholgebruik in enkele studies expliciet als risicofactor opgenomen.

Als referentietest werd in vier van de zeven studies abdominale echografie gebruikt. Twee studies maakten gebruik van een CT-scan en slechts één studie hanteerde transiënte elastografie (FibroScan). Hierdoor varieerde de diagnostische context tussen studies, met verschillen in gevoeligheid van de gebruikte beeldvormingstechnieken.

De gehanteerde cut-offwaarden voor FLI varieerden tussen de studies. In twee studies werd een afkappunt van >60 gebruikt om de aanwezigheid van leversteatose te definiëren. Andere studies rapporteerden lagere waarden, zoals >7,72 of >29,9. In twee studies werden geen specifieke cut-offwaarden vermeld. Deze variatie weerspiegelt verschillen in onderzoeksopzet en populatiekenmerken.

De sensitiviteit van FLI varieerde tussen 43,1% en 98%, terwijl de specificiteit uiteenliep van 41% tot 87,3%, afhankelijk van de populatie en cut-off. De area under the curve (AUC) werd gerapporteerd in vijf van de zeven studies en varieerde van 0,73 tot 0,85.

Titel	Risicofactoren	Index test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Cut-off	AUC	Outcome
Cen et al.	Diabetes Obesitas Dyslipidemie Hypertensie Lage HDL	**FLI**	Abdominale echografie	78.6%	76/6%	>7.72	0.85 (95% CI: 0.843–0.855)	Outcome MASLD
Saokaew et al.	Metabool syndroom (100%) Subgroep Diabetes type 2 Dyslipidemie Hypertensie Obesitas (BMI ≥25)	**FLI**		Metabool syndroom: 47.2% 48.2% DT2 43.1% 52.4%	Metabool syndroom: 82.8% 80.7% DT2 85.3% 84.5%	<30 >60	0.73	Outcome MASLD
Zhang et al.		**FLI**		85.3%	75.1%	>20.6	0.85 (95% CI:0.839–0.864)	Outcome MASLD
Zelber-Sagi et al.		**FLI**		80.3 %	87.3%	>60 en <30	/	Outcome MASLD
Han & Lee	BMI ≥ 25 Diabetes Dyslipidemie Hypertensie	**FLI**	CT	70.9%	70.9%	>29.9	0.79 (95% CI: 0.766–0.816)	Outcome MASLD
Rodriguez et al.		**FLI**		/	/	/	0.78 (95% CI: 0.76–0.80)	Outcome MASLD

Caballería et al.	Alcoholrisico Diabetes type 2 Metabool syndroom Obesitas BMI ≥30	**FLI**	Transient elastografie (FibroScan)	98%	41%	>60		Outcome fibrose >9.2kPa

Tabel 7: Overzicht van studies die de diagnostische prestaties van FLI hebben onderzocht.

AST/ALT

De AST/ALT-ratio is een score gebaseerd op de verhouding tussen aspartaataminotransferase (AST) en alanineaminotransferase (ALT). Een lagere ratio wijst op een grotere kans op leversteatose of leverfibrose.

Vijf studies onderzochten de diagnostische prestaties van de AST/ALT-ratio (zie tabel 8). 2 studies richtten zich op een populatie met morbide obesitas die obesitaschirurgie ondergingen en 1 studie richtte zich op patiënten gekend met type 2 diabetes. In 2 andere studies bestond de populatie uit patiënten met een verhoogd metabool risico waarbij 1 studie in de 2de lijn en 1 in de eerste lijn.

Als referentietest werd in één studie abdominale echografie gebruikt, in twee studies leverbiopsie en in twee studies transient elastografie (FibroScan). De gehanteerde cut-offwaarden voor de AST/ALT-ratio varieerden tussen <0,80 en <1. In 1 studie werd er geen cut-off gerapporteerd en in 1 studie lag deze op >40.

Drie studies keken naar de diagnostische waarde van de AST/ALT voor ernstige steatose, waarbij één studie enkel een AUC-waarde rapporteert. In de andere 2 studies varieerde de sensitiviteit en specificiteit van de AST/ALT-ratio respectievelijk tussen 82.1-83.3% en 46.7-65.9%. De AUC-waarde varieerde tussen 0.45 en 0.80.

Twee studies keken als outcome naar de aanwezigheid van fibrose op transiënte elastografie. De sensitiviteit en specificiteit varieerde respectievelijk tussen 29-76.7% en 59.1-90%. Eén studie rapporteerde een AUC-waarde van 0.64.

Titel	Risicofactoren	Index test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Cut-off	AUC	Outcome
Mert	Diabetes Dyslipidemie	**AST/ALT-ratio**	Abdominale echografie	82.1%	65.9%	<0.91	0.80 (95% CI: 0.760-0.840)	Outcome ernstige MASLD
Brito e Silva MB et al.	Morbide obesitas (100%) Diabetes type 2 Dyslipidemie	**AST/ALT-ratio**	Leverbiopsie	/	/	/	0.45 (95% CI: 0.32 – 0.56)	Outcome ernstige MASLD
Pulzi et al.	Morbide obesitas (100%) Diabetes type 2 Metabool syndroom	**AST/ALT-ratio**		83.3%	46.7%	<1	0.69 (95% CI: 0.52 - 0.86)	Outcome ernstige MASLD
Caballería et al.	Alcoholrisico Diabetes type 2 Metabool syndroom Obesitas BMI ≥30	**AST/ALT-ratio**	Transient elastografie (FibroScan)	29%	90%	40	/	Outcome fibrose >9.2kPa
Shaji et al	Diabetes type 2 (100%) Dyslipidemie Hypertensie Metabool syndroom	**AST/ALT-ratio**		76.7%	59.1%	<0.80	0.64	Outcome fibrose (ongekend welk stadium)

Tabel 8: Overzicht van studies die de diagnostische prestaties van AST/ALT-ratio hebben onderzocht.

Resultaten per subgroep

Subgroep algemene populatie

Voor de algemene populatie varieert de PPW met als outcome MASLD van 56,3% tot 79,5%, terwijl de NPW tussen 74,8% en 90,2% ligt. De FLI-score toonde PPW's tussen 59,9% en 79,5% en NPW's tussen 79,9% en 89,3%. De HSI-score toonde PPW's van 56,3%–66,0% en NPW's van 74,8%–90,2% (zie tabel 9).

Voor ernstige MASLD of significante fibrose lagen de PPW's van de leverfunctietesten tussen 3,8%–9,0% en de NPW's tussen 97,4%–99,8% (zie tabel 10).

Titel	Index test	cutoff	Outcome	LR+	LR-	PPW[1]	NPW[1]
Cen et al.	FLI	>7.72	MASLD	3.36	0.28	67.3	85.4
Han & Lee		>29.9		2.44	0.41	59.9	79.9
Zhang et al.		>20.6		3.43	0.20	67.8	89.3
Zelber-Sagi et al.		>60 en <30		6.32	0.23	79.5	87.8
Cen et al.	HSI	>33.62		3.17	0.34	66	82.8
Han & Lee		>33.2		2.46	0.40	60.1	80.2
Khani et al		>36		2.24	0.18	59.8	90.2
Sieddek et al.		≥ 39.14		2.10	0.55	56.3	74.8

Tabel 9: Overzicht van de LR's, PPW en NPW bij algemene populatie met als outcome MASLD; 1) predictieve waarden berekend op basis van een prevalentie van 38% (4,5).

Titel	Index test	cutoff	Outcome	LR+	LR-	PPW[1]	NPW[1]
Mert	**APRI**	>0.22	**Ernstige MASLD**	2.10	0.57	6.7	98.1
Caballería et al.	**AST/ALT ratio**	40	**Fibrose** >9.2kPa	2.9	0.79	9	97.4
Graupera et al.	**FIB-4**	>1.30	**Fibrose** >8kPa	1.73	0.64	5.6	97.9
Kjaergaard et al.		> 1.30	**Ernstige fibrose** >8kPa	1.58	0.66	5.1	97.8
Mert		>0.69	**Ernstige MASLD**	1.14	0.79	3.8	97.4
Caballería et al.	**FLI**	>60	**Fibrose** >9.2kPa	1.66	49	5.4	99.8
Graupera et al.	**NFS**	> -1.445	**Fibrose** >8kPa	2.06	0.50	6.6	98.3

Tabel 10: Overzicht van de LR's, PPW en NPW bij algemene populatie met als outcome ernstige MASLD/fibrose; 1) predictieve waarden berekend op basis van een prevalentie van 3.3% (8).

Subgroep type 2 diabetes

In de populatie van asymptomatische patiënten met type 2 diabetes vertonen de niet-invasieve scores PPW's voor MASLD van 61,1% tot 97,7%. De NPW's lagen tussen 18,4% en 83,3%. De hoogste PPW werd gerapporteerd voor de HSI-score in de studie van Fennoun et al. (97,7%). De HSI- en FLI-scores van Saokaew et al. toonden PPW's tussen 87,3% en 91,2%, met NPW's rond 83,3% bij lage cut-offwaarden en dalend bij hogere cut-offs. De APRI-, NFS- en FIB-4-scores lieten lagere discriminerende prestaties zien, met PPW's tussen 61,1% en 76,1% en lage NPW's (18,4%–35,0%) (zie tabel 11).

Voor ernstige fibrose bij mensen met type 2 diabetes lagen de NPW's tussen 87,3%–94,0%. De PPW's lagen tussen 19,6%–54,1%. De hoogste PPW werd gevonden voor de NFS-score in de studie van Sanchez-Bao et al. (54,1%) (zie tabel 12).

Titel	Index test	cutoff	Outcome	LR+	LR-	PPW[1]	NPW[1]
Angelidi et al.	**APRI**	>0.23	**Outcome MASLD**	1.36	0.80	76.1	35
Alkaabi et al.	**FIB-4**	>1.45		0.67	1.27	61.1	25.2
Angelidi et al.		>1.00		1.15	0.87	72.9	33.0
Saokaew et al.	**FLI**	<30 >60		DT2 2.93 3.38	DT2 0.67 0.56	DT2 87.3 88.8	DT2 39.1 43.2
Fennoun et al.	**HSI**	>36		18.7	0.11	97.7	79.6
Saokaew et al.		<30 >36		DT2 4.45 2.14	DT2 0.98 0.35	DT2 91.2 83.3	DT2 32.5 83.3
Alkaabi et al.	**NFS**	> -1.445		0.89	1.90	67.6	18.4)

Tabel 11: Overzicht van de LR's, PPW en NPW bij type 2 diabetes met als outcome MASLD; 1) predictieve waarden berekend op basis van een prevalentie van 70% (7).

Titel	Index test	cutoff	Outcome	LR+	LR-	PPW[1]	NPW[1]
Sanchez-Bao et al.	**APRI**	>0.50	**Ernstige fibrose** F3-4	2.58	0.50	31.3	91.9
Shaji et al.		>0.26	**Fibrose**	1.38	0.48	19.6	92.2
Bril et al.	**FIB-4**	>1.30	**Ernstige fibrose** F3-4 (NAS score)	2.56	0.42	31.1	93.0
Kjaergaard et al.		>1.30	**Ernstige fibrose** >8kPa	2.24	0.61	28.3	90.2
Lee et al.		>1.30	**Fibrose >** 9.6kPa (M-probe) >9.3kPa (XL-probe)	2.0	0.82	26.1	87.3
Sanchez-Bao et al.		>1.30	**Ernstige fibrose** F3-4	1.69	0.68	23	89.3
Bril et al.	**NFS**	>-1.445	**Ernstige fibrose** F3-4 (NAS score)	1.57	0.36	21.7	94.0
Sanchez-Bao et al.		>-1.445	**Ernstige fibrose** F3-4	6.67	0.82	54.1	87.3

Tabel 12: Overzicht van de LR's, PPW en NPW bij type 2 diabetes met als outcome ernstige MASLD/fibrose; 1) predictieve waarden berekend op basis van een prevalentie van 15% (10).

Subgroep obesitas

Voor de populatie van asymptomatische patiënten met obesitas hadden alle studies als outcome de aanwezigheid van ernstige MASLD/fibrose. De niet-invasieve scores hadden een NPW van 91,4% tot 97,7%. De hoogste NPW werd gevonden voor de NFS-score (97,7%) en de APRI-score (96,5%), gevolgd door de FIB-4 index (94,3–95,5%) en de AST/ALT-ratio (95,8%). De PPW's varieerden van 12,5% tot 34,4%, met uitzondering van de APRI-score bij een hogere cutoff (>0,98) in de studie van Udelsman et al., waar een PPW van 74,4% werd gerapporteerd bij een lage sensitiviteit (24%) (zie tabel 13).

Titel	Index test	cutoff	Outcome	LR+	LR-	PPW[1]	NPW[1]
Bril et al.	**APRI**	>0.50	**Ernstige fibrose** F3-4 (NAS score)	4.22	0.29	34.4	96.5
Brito e Silva MB et al.		>0.29	**Ernstige MASLD**	3.0	0.56	27	93.5
Udelsman BV		>0.98	**Ernstige fibrose** (Brunt stadia 3-4)	24	0.77	74.4	91.4
Pulzi et al.	**AST/ALT ratio**	<1	**Ernstige MASLD**	1.56	0.36	16.2	95.8
Bril et al.	**FIB-4**	> 1.30	**Ernstige fibrose** F3-4 (NAS score)	2.05	0.38	20.3	95.5
Udelsman BV		>1.3 >2.67	**Ernstige fibrose** (Brunt stadia 3-4)	4.14	0.49	33.9	94.3
Bril et al.	**NFS**	> -1.445	**Ernstige fibrose** F3-4 (NAS score)	1.15	0.19	12.5	97.7
Udelsman BV		> -1.445	**Ernstige fibrose** (Brunt stadia 3-4)	1.37	0.40	14.5	95.3

Tabel 13: Overzicht van de LR's, PPW en NPW bij obesitas met als outcome ernstige MASLD/fibrose; 1) predictieve waarden berekend op basis van een prevalentie van 11% (9).

Discussie

Samenvatting en vergelijking resultaten

Gezien het frequente gebruik van leverfunctietesten in de eerste lijn en het groeiende belang van vroegtijdige detectie van chronische leverziekten, neemt de nood aan betrouwbare, laagdrempelige screeningsmethoden steeds verder toe.

De beschreven niet-invasieve leverfunctietesten verschillen in hun diagnostische waarde afhankelijk van de klinische vraagstelling of de onderzochte populatie: FIB-4, APRI en NFS zijn eerder gericht op het detecteren van gevorderde fibrose, terwijl HSI en FLI steatose voorspellen. De AST/ALT-ratio heeft geen eenduidige outcome. De resultaten zijn relatief ten opzichte van de gekozen referentietest. Net zoals de keuze van cut-offwaarde de gerapporteerde diagnostische prestaties beïnvloedt. De interpretatie van sensitiviteit, specificiteit en AUC moet daarom steeds gebeuren in het licht van de gekozen drempelwaarden en de klinische context waarin de score wordt toegepast. Over het algemeen presteerden multivariabele scores (FIB-4, NFS, FLI) beter dan eenvoudiger biochemische ratio's (APRI, AST/ALT), wat zich uitte in hogere AUC-waarden en een betere balans tussen sensitiviteit en specificiteit.

FIB-4 is de meest onderzochte indextest, maar vertoont een aanzienlijke variabiliteit in diagnostische prestaties. Desondanks blijkt deze score, net zoals NFS, vooral klinisch nuttig als uitsluitingstest voor gevorderde fibrose, gezien de consistente hoge negatieve predictieve waarden, met name in populaties met een lage prevalentie van ernstig leverlijden. De APRI toont een doorgaans iets beperkter onderscheidend vermogen. FLI en HSI tonen een matige tot goede discriminatieve kracht voor het opsporen van steatose. De AST/ALT-ratio is minder geschikt als zelfstandige screeningsmethode door de lage sensitiviteit en beïnvloeding door andere factoren.

Als er naar de algemene populatie wordt gekeken dan presteren FLI en HSI het best voor het opsporen van MASLD. Ze vertonen matige positieve predictieve waarden en relatief hoge negatieve predictieve waarden. Dit wijst erop dat deze scores vooral bruikbaar zijn om personen met een laag risico uit te sluiten, eerder dan om de diagnose met zekerheid te bevestigen. Voor gevorderde fibrose zijn het FIB-4 en NFS die zeer hoge negatieve predictieve waarden geven in de algemene populatie, wat hun rol als uitsluitingstest benadrukt. De lage positieve predictieve waarden impliceren dat een positief testresultaat frequent vals-positief is, waardoor bijkomende diagnostiek noodzakelijk blijft om de diagnose te bevestigen.

In risicopopulaties, zoals patiënten met type 2 diabetes, verschuift dit evenwicht. Door de hogere prevalentie van MASLD nemen de positieve predictieve waarden van FLI en HSI duidelijk toe, waardoor deze scores beter in staat zijn om ziekte aan te tonen. De negatieve predictieve waarden blijven echter variabel en zijn sterk afhankelijk van de gekozen cut-offwaarden, wat de interpretatie bemoeilijkt. Voor het opsporen van gevorderde fibrose behouden FIB-4 en APRI hun waarde als uitsluitingstest door hun relatief hoge negatieve predictieve waarden. NFS lijkt in deze populatie een iets hogere bevestigende waarde te hebben, maar dit gaat ten koste van een lagere sensitiviteit.

Ook in een populatie met obesitas blijven FIB-4, NFS en APRI gekenmerkt door hoge negatieve en lage positieve predictieve waarden voor ernstig leverlijden. Dit bevestigt dat

hun belangrijkste klinische meerwaarde ook hier ligt in het uitsluiten van gevorderde fibrose. Bij gebruik van hogere cut-offwaarden kan de positieve predictieve waarde toenemen, zoals aangetoond voor APRI, maar dit gebeurt ten koste van een sterke daling in sensitiviteit. Hierdoor wordt de test minder geschikt als screeningsinstrument, aangezien een aanzienlijk deel van de patiënten met ziekte niet wordt geïdentificeerd.

Vergelijking met bestaande literatuur

Tot op heden zijn er, voor zover ons bekend, geen systematische reviews die zich specifiek richten op de diagnostische waarde van leverfunctietesten of niet-invasieve leverscores bij asymptomatische patiënten zonder vooraf gekende leverziekte. De beschikbare evidentie is voornamelijk afkomstig uit de tweede lijn of geselecteerde risicopopulaties, wat de extrapoleerbaarheid naar de eerste lijn beperkt. Recente meta-analyses tonen consistente resultaten: Patil et al. rapporteerden een goede accuraatheid van FLI voor steatose (AUC 0,82–0,92), terwijl FIB-4 (AUC 0,82) en NFS (AUC 0,80–0,88) het best presteerden voor fibrose en MASH (13). Meta-analyses door Mózes et al. en Xiao et al. bevestigden deze bevindingen (11, 50). APRI presteert doorgaans minder goed (11, 13, 50)

Sterke punten en beperkingen

De sterktes in deze review hebben betrekking op de methodologie doordat de reviewers systematisch volgens de PRISMA-richtlijnen de literatuurstudie hebben uitgevoerd in meerdere databanken. De inclusie- en exclusiecriteria werden onderling duidelijk afgesproken en transparant weergegeven. Bijkomend werd er een brede selectie aan diagnostische predictiescores opgenomen in de analyse om een totaalbeeld te verkrijgen in de diagnostiek van leverlijden.

Anderzijds kent deze diagnostische review ook enkele beperkingen. Ten eerste viel de beperkte methodologische kwaliteit op van de individueel geïncludeerde studies na evaluatie door middel van de Quadas-2 tool. Deze toont globaal een hoog risico op bias voor patiëntenselectie alsook voor de referentietest. Wat betreft de patiëntenselectie beperken veel studies zich tot een hoog risico populatie en/of een onduidelijke patiënten inclusie. Daarnaast werd in het merendeel van de studies geen gebruik gemaakt van leverbiopsie als gouden standaard, maar van niet-invasieve referentietesten zoals abdominale echografie en transiënte elastografie. Hoewel deze technieken beter aansluiten bij de klinische praktijk door hun niet-invasieve karakter en brede toepasbaarheid, zijn ze minder accuraat dan leverbiopsie. Zo heeft abdominale echografie een sensitiviteit van 80–89% en een specificiteit van 87–90% voor het opsporen van matige tot ernstige steatose, maar daalt de sensitiviteit tot minder dan 50% bij milde steatose (17). Transiënte elastografie vertoont een sensitiviteit van 80–89% en een specificiteit van ongeveer 90% voor het detecteren van steatose (17). Vanwege deze beperkingen in methodologische kwaliteit van de individuele studies blijft er onzekerheid over de gevonden resultaten in deze review. Tot slot werd er geen meta-analyse uitgevoerd wegens de grote heterogeniteit in gebruikte cut-offwaarden van de indextesten.

Aanbevelingen voor de praktijk en toekomstige onderzoeken

In de algemene populatie zijn FLI en HSI het beste voor het opsporen van MASLD met matige positieve predictieve waarden en hogere negatieve predictieve waarden. Door de lage prevalentie voor gevorderde fibrose van 3,3% zijn FIB-4 en NFS vooral bruikbaar als uitsluitingstest in deze populatie. Voor risicogroepen met type 2 diabetes scoren FLI en HSI

het beste voor de detectie van MASLD met hoge positieve predictieve waarden. FIB-4 en APRI zijn een goede uitsluitingstest met hoge negatieve predictieve waarden voor ernstige MASLD. In een obese populatie hebben FIB-4, NFS en APRI een hoge negatieve predictieve waarde en een lage positieve predictieve waarde voor ernstig leverlijden. Ook in deze groep zijn de niet-invasieve scores vooral geschikt als uitsluitingstest en is er bij een afwijkend resultaat verder onderzoek nodig voor het bevestigen van de ziekte.

De heterogeniteit in diagnostische prestaties weerspiegelt de diversiteit in onderzochte populaties, gebruikte index- en referentietesten, en toegepaste cut-offwaarden. Deze contextuele variatie bemoeilijkt uniforme implementatie in de klinische praktijk. De klinische waarde van niet-invasieve scores lijkt sterk afhankelijk van de pre-test probability. Ze zijn vooral nuttig voor het uitsluiten van gevorderde ziekte in populaties met een laag tot matig risico, terwijl hun rol in hoogrisicogroepen eerder bestaat uit triage voor verdere diagnostiek. Een betere afbakening van populaties waarin elke test wel en niet betrouwbaar is met een universele cut-offwaarde en uitkomstmaat, kan in de toekomst bijdragen aan een betere interpretatie en toepassing van deze testen.

Conclusie

Deze studie toont aan dat de niet-invasieve scores bruikbaar zijn als screeningsinstrument, maar dat hun diagnostische waarde varieert afhankelijk van de klinische vraagstelling (fibrose versus steatose) en de populatiekenmerken. In de algemene populatie presteren FLI en HSI het beste voor het opsporen van MASLD. Voor het aantonen van ernstige MASLD in risicopopulaties zoals diabetes type 2 en obesitas lijken FIB-4 en NFS samen met APRI de meest geschikte testen. De leverfunctietesten moeten als onderdeel van een stapsgewijze diagnostische strategie worden gebruikt. Hun grootste klinische meerwaarde ligt in het identificeren van laagrisicopatiënten en het reduceren van onnodige verwijzingen voor meer invasieve of kostbare diagnostiek.

Referenties

1. Zayed AM, Delvaux N. Analyzing laboratory test utilization trends in belgian primary care: a decade of insights with international perspectives. BMC Prim Care. 2024 Jul 25;25(1):270. doi: 10.1186/s12875-024-02536-9. PMID: 39054449; PMCID: PMC11271193.
2. Radcke S, Dillon JF, Murray AL. A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Jan;27(1):1-7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000233. PMID: 25380394
3. Piessens V, Delvaux N, Heytens S, Aertgeerts B, De Sutter A. Downstream activities after laboratory testing in primary care: an exploratory outcome of the ELMO cluster randomised trial (Electronic Laboratory Medicine Ordering with evidence-based order sets in primary care). BMJ Open. 2022 Apr 4;12(4):e059261. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059261. PMID: 35379642; PMCID: PMC8981323.
4. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. N Engl J Med. 2025 Aug 14;393(7):683-698. doi: 10.1056/NEJMra2412865. PMID: 40802944.
5. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, Zafarmand MH. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. Liver Int. 2021 Feb;41(2):261-270. doi: 10.1111/liv.14669. PMID: 32946642; PMCID: PMC7898346.
6. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbæk H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
7. Contreras D, González-Rocha A, Clark P, Barquera S, Denova-Gutiérrez E. Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: Systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2023 Jan-Feb;28(1):100873. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100873. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36371077.f
8. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Ajmera V, Singh S, Murad MH, Loomba R. Global Prevalence of Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Jun;23(7):1123-1134. doi: 10.1016/j.cgh.2024.08.020. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39209202.
9. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu-Rao N, Satchi R, Paik JM. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Oct;22(10):1999-2010.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.006. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38521116.
10. Yang AH, Tincopa MA, Tavaglione F, Ajmera VH, Richards LM, Amangurbanova M, Butcher C, Hernandez C, Madamba E, Singh S, Bettencourt R, Schnabl B, Sirlin CB, Loomba R. Prevalence of steatotic liver disease, advanced fibrosis and cirrhosis among community-dwelling overweight and obese individuals in the USA. Gut. 2024 Nov 11;73(12):2045-2053. doi: 10.1136/gutjnl-2024-332917. PMID: 39117370.
11. Mózes FE, Lee JA, Vali Y, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Boursier J, de Lédinghen V, Lupșor-Platon M, Yilmaz Y, Chan WK, Mahadeva S, Karlas T, Wiegand J, Shalimar, Tsochatzis E, Liguori A, Wong VW, Lee DH, Holleboom AG, van Dijk AM, Mak AL, Hagström H, Akbari C, Hirooka M, Lee DH, Kim W, Okanoue T, Shima T, Nakajima A, Yoneda M, Thuluvath PJ, Li F, Berzigotti A, Mendoza YP, Noureddin M, Truong E, Fournier-Poizat C, Geier A, Tuthill T, Yunis C, Anstee QM, Harrison SA, Bossuyt PM, Pavlides M. Diagnostic accuracy of non-invasive tests to screen for at-risk MASH-An individual participant data

meta-analysis. Liver Int. 2024 Aug;44(8):1872-1885. doi: 10.1111/liv.15914. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38573034.
12. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660725; PMCID: PMC7505052.
13. Patil A, Mungase SB, Nadella M, Adela R. Diagnostic performance of non-invasive markers for distinguishing MASLD/MASH: insights from meta-analysis and real-world data. Clin Chim Acta. 2025 Dec 13;582:120787. doi: 10.1016/j.cca.2025.120787. Epub ahead of print. PMID: 41391581.
14. Han S, Choi M, Lee B, Lee HW, Kang SH, Cho Y, Ahn SB, Song DS, Jun DW, Lee J, Yoo JJ. Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gut Liver. 2022 Nov 15;16(6):952-963. doi: 10.5009/gnl210391. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35193993; PMCID: PMC9668505.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
16. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529–36. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
17. *Tilg H, Petta S, Stefan N, Targher G. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adults: A Review. JAMA. 2026 Jan 13;335(2):163-174. doi: 10.1001/jama.2025.19615. PMID: 41212550.*
18. Alkaabi J, Afandi B, Alhaj O, Kanwal D, Agha A. Identifying metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using clinic-based prediction tools. Front Med (Lausanne). 2024 Sep 25;11:1425145. doi: 10.3389/fmed.2024.1425145. PMID: 39386740; PMCID: PMC11461212.
19. Anand A, Shalimar, Arora U, Asadullah M, Shivashankar R, Biswas S, Vaishnav M, Aggarwal A, Kandasamy D, Kondal D, Rautela G, Peerzada A, Grover B, Amarchand R, Nayak B, Sharma R, Ramakrishnan L, Prabhakaran D, Krishnan A, Tandon N. ABDA Score: A Non-invasive Model to Identify Subjects with Fibrotic Non-alcoholic Steatohepatitis in the Community. J Clin Exp Hepatol. 2023 Sep-Oct;13(5):742-752. doi: 10.1016/j.jceh.2023.03.008. Epub 2023 Mar 30. PMID: 37693275; PMCID: PMC10482999.
20. Angelidi A., Angelidi M., Papazafropoulou A., Anagnostopoulou K., Vagena E., Velissaris V., Markakis V., Kamaratos A., Melidonis (2017). Evaluation of diferent scores to predict nonalcoholic fatty liver disease in overweight or obese patients with type 2 diabetes, 24th Congress of the European Congress on Obesity, ECO 2017. Obesity Facts. http://dx.doi.org/10.1159/000468958
21. Billeter AT, Wloka S, Behnisch R, Albrecht T, Roessler S, Goeppert B, Mueller S, Nickel F, Müller B. Development and Validation of a Novel Scoring System for Noninvasive Nonalcoholic Steatohepatitis Detection in Bariatric Patients. Obes Facts. 2021;14(5):490-500. doi: 10.1159/000517383. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34419953; PMCID: PMC8546458.
22. Bril F, Godinez Leiva E, Lomonaco R, Shrestha S, Kalavalapalli S, Gray M, Cusi K. Assessing strategies to target screening for advanced liver fibrosis among overweight and obese patients. Metab Target Organ Damage. 2022;2:11. doi: 10.20517/mtod.2022.08. Epub 2022 Jul 18. PMID: 36017449; PMCID: PMC9400455.
23. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, de la Ossa N, Díaz A, Expósito C, Miranda D, Sánchez C, Prats RM, Urquizu M, Salgado A, Alemany M, Martinez A, Majeed I, Fabrellas N, Graupera I, Planas R, Ojanguren I, Serra M, Torán P, Caballería J, Ginès P. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018

Jul;16(7):1138-1145.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.048. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29452268.
24. Cen C, Wang W, Yu S, Tang X, Liu J, Liu Y, Zhou L, Yu J, Zheng S. Development and validation of a clinical and laboratory-based nomogram to predict nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Int. 2020 Sep;14(5):808-816. doi: 10.1007/s12072-020-10065-7. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572817.
25. Silva MBBE, Tustumi F, Dantas ACB, Miranda BCJ, Pajecki D, DE-Cleva R, Santo MA, Nahas SC. OBESITY AND SEVERE STEATOSIS: THE IMPORTANCE OF BIOCHEMICAL EXAMS AND SCORES. Arq Bras Cir Dig. 2022 Jan 31;34(4):e1626. doi: 10.1590/0102-672020210002e1626. PMID: 35107488; PMCID: PMC8846460.
26. de Souza Echeverria L, Mounzer DLS, Gestic MA, Utrini MP, Chaim FDM, Callejas-Neto F, Chaim EA, Cazzo E. Fibrotic NASH in Individuals with Obesity: a Cross-sectional Analysis of the Prevalence of this Significant Milestone of Disease Progression and Accuracy of a Non-invasive Marker for its Screening. Obes Surg. 2024 Feb;34(2):389-395. doi: 10.1007/s11695-023-06998-1. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38110785.
27. Fennoun H, Mansouri SE, Tahiri M, Haraj NE, Aziz SE, Hadad F, Hliwa W, Badr W, Chadli A. Interest of hepatic steatosis index (HSI) in screening for metabolic steatopathy in patients with type 2 diabetes. Pan Afr Med J. 2020 Nov 25;37:270. doi: 10.11604/pamj.2020.37.270.9087. PMID: 33598084; PMCID: PMC7864273.
28. Graupera I, Thiele M, Serra-Burriel M, Caballeria L, Roulot D, Wong GL, Fabrellas N, Guha IN, Arslanow A, Expósito C, Hernández R, Aithal GP, Galle PR, Pera G, Wong VW, Lammert F, Ginès P, Castera L, Krag A; Investigators of the LiverScreen Consortium. Low Accuracy of FIB-4 and NAFLD Fibrosis Scores for Screening for Liver Fibrosis in the Population. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Nov;20(11):2567-2576.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.034. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34971806.
29. Han AL, Lee HK. Comparison of the Diagnostic Performance of Steatosis Indices for Discrimination of CT-Diagnosed Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. Metabolites. 2022 Jul 19;12(7):664. doi: 10.3390/metabo12070664. PMID: 35888788; PMCID: PMC9323223.
30. Khani V, Momeni Moghaddam A, Hatami B. Comparison of hepatic steatosis index as noninvasive diagnostic tool and liver ultrasound for non-alcoholic steatosis in the adult population. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2022;15(4):360-365. doi: 10.22037/ghfbb.v15i4.2480. PMID: 36762218; PMCID: PMC9876765.
31. Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, Andersen P, Hansen JK, Kastrup N, Jensen JM, Hansen CD, Johansen S, Israelsen M, Torp N, Trelle MB, Shan S, Detlefsen S, Antonsen S, Andersen JE, Graupera I, Ginés P, Thiele M, Krag A. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. J Hepatol. 2023 Aug;79(2):277-286. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.002. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37088311.
32. Kositamongkol C, Charernboon T, Chaisathaphol T, Washirasaksiri C, Auesomwang C, Sitasuwan T, Charatcharoenwitthaya P, Phisalprapa P. Clinical predictive score for detecting nonalcoholic fatty liver disease with significant fibrosis in patients with metabolic syndrome. Medicine (Baltimore). 2021 Nov 5;100(44):e27640. doi: 10.1097/MD.0000000000027640. PMID: 34871234; PMCID: PMC8568356.
33. Lee XH, Nor LM, Ang CS, Yeow TP, Lim SL. The Prevalence of Advanced Liver Fibrosis Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Single-Centre Experience in Penang, Malaysia. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2023;38(1):52-61. doi: 10.15605/jafes.038.01.08. Epub 2023 Feb 25. PMID: 37252406; PMCID: PMC10213172.
34. Mert A. Assessment of the diagnostic accuracy of noninvasive scoring tools in predicting moderate-to-severe steatohepatitis via ultrasonography in asymptomatic healthy subjects admitted to family medicine outpatient clinics. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Jul;27(14):6530-6538. doi: 10.26355/eurrev_202307_33123. PMID: 37522664.

35. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Koizumi M, Furukawa S, Ueda T, Tokumoto Y, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. Metabolic markers and ALT cutoff level for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease: a community-based cross-sectional study. J Gastroenterol. 2012 Jun;47(6):696-703. doi: 10.1007/s00535-012-0534-y. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22331365.
36. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, Brevet M, Grignon P, Lion S, Le Page L, Dupas JL. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Nov 15;28(10):1188-98. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03831.x. Epub 2008 Aug 14. PMID: 18705692.
37. *Pulzi FB, Cisternas R, Melo MR, Ribeiro CM, Malheiros CA, Salles JE. New clinical score to* diagnose nonalcoholic steatohepatitis in obese patients. Diabetol Metab Syndr. 2011 Feb 23;3(1):3. doi: 10.1186/1758-5996-3-3. PMID: 21345221; PMCID: PMC3055806.
38. Rodriguez LA, Shiboski SC, Bradshaw PT, Fernandez A, Herrington D, Ding J, Bradley RD, Kanaya AM. Predicting Non-Alcoholic Fatty Liver Disease for Adults Using Practical Clinical Measures: Evidence from the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. J Gen Intern Med. 2021 Sep;36(9):2648-2655. doi: 10.1007/s11606-020-06426-5. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33501527; PMCID: PMC8390627.
39. Sanchez-Bao AM, Soto-Gonzalez A, Delgado-Blanco M, Balboa-Barreiro V, Bellido D. Identifying advanced MAFLD in a cohort of T2DM and clinical features. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Feb 22;14:1058995. doi: 10.3389/fendo.2023.1058995. PMID: 36909342; PMCID: PMC9992874.
40. Saokaew S, Kositamongkol C, Charatcharoenwitthaya P, Srivanichakorn W, Washirasaksiri C, Chaiyakunapruk N, Phisalprapa P. Comparison of noninvasive scoring systems for the prediction of nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome patients. Medicine (Baltimore). 2020 Dec 11;99(50):e23619. doi: 10.1097/MD.0000000000023619. PMID: 33327335; PMCID: PMC7738027.
41. Schmitz SM, Kroh A, Ulmer TF, Andruszkow J, Luedde T, Brozat JF, Neumann UP, Alizai PH. Evaluation of NAFLD and fibrosis in obese patients - a comparison of histological and clinical scoring systems. BMC Gastroenterol. 2020 Aug 5;20(1):254. doi: 10.1186/s12876-020-01400-1. PMID: 32758151; PMCID: PMC7405451.
42. Shaji N, Singhai A, Sarawagi R, Pakhare AP, Mishra VN, Joshi R. Assessment of Liver Fibrosis Using Non-invasive Screening Tools in Individuals With Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. Cureus. 2022 Feb 28;14(2):e22682. doi: 10.7759/cureus.22682. PMID: 35386158; PMCID: PMC8967074.
43. Sieddek, A.S., Muhammed, R.R. & Attia, D. Screening of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in General Population Attending Outpatient Clinic. SN Compr. Clin. Med. 6, 18 (2024). https://doi.org/10.1007/s42399-023-01628-4
44. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Hernández H, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The alanine aminotransferase to triglycerides ratio as a marker to identify nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Oct;24(10):1173-7. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283564ee5. PMID: 22735606.
45. Tavaglione F, Jamialahmadi O, De Vincentis A, Qadri S, Mowlaei ME, Mancina RM, Ciociola E, Carotti S, Perrone G, Bruni V, Gallo IF, Tuccinardi D, Bianco C, Prati D, Manfrini S, Pozzilli P, Picardi A, Caricato M, Yki-Järvinen H, Valenti L, Vespasiani-Gentilucci U, Romeo S. Development and Validation of a Score for Fibrotic Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Jun;21(6):1523-1532.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.03.044. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35421583.
46. Thévenot T, Vendeville S, Weil D, Akkouche L, Calame P, Canivet CM, Vanlemmens C, Richou C, Cervoni JP, Seronde MF, Di Martino V, Boursier J. Systematic screening for advanced liver fibrosis in patients with coronary artery disease: The CORONASH study. PLoS

One. 2022 May 26;17(5):e0266965. doi: 10.1371/journal.pone.0266965. PMID: 35617294; PMCID: PMC9135299.
47. Udelsman BV, Corey K, Hutter MM, Chang DC, Witkowski ER. Use of noninvasive scores for advanced liver fibrosis can guide the need for hepatic biopsy during bariatric procedures. Surg Obes Relat Dis. 2021 Feb;17(2):292-298. doi: 10.1016/j.soard.2020.09.037. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33153965.
48. Zelber-Sagi S, Webb M, Assy N, Blendis L, Yeshua H, Leshno M, Ratziu V, Halpern Z, Oren R, Santo E. Comparison of fatty liver index with noninvasive methods for steatosis detection and quantification. World J Gastroenterol. 2013 Jan 7;19(1):57-64. doi: 10.3748/wjg.v19.i1.57. PMID: 23326163; PMCID: PMC3542754.
49. Zhang L, Zhang M, Wang M, Wang M, Zhang R, Wang H, Zhang W, Ding Y, Wang J. External validation and comparison of simple tools to screen for nonalcoholic fatty liver disease in Chinese community population. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022 Aug 1;34(8):865-872. doi: 10.1097/MEG.0000000000002399. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35802528; PMCID: PMC9273302.
50. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatology. 2017 Nov;66(5):1486-1501. doi: 10.1002/hep.29302. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28586172.

Bijlagen

Bijlage 1: Zoekstrategie in de 3 databanken

1. Zoekterm PubMed

("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[MeSH Terms] OR "fatty liver, alcoholic"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis, alcoholic"[MeSH Terms] OR "hepatitis, alcoholic"[MeSH Terms] OR "Chemical and Drug Induced Liver Injury"[MeSH Terms] OR "chemical and drug induced liver injury, chronic"[MeSH Terms] OR "hepatitis, chronic"[MeSH Terms] OR "hepatitis, viral, human"[MeSH Terms] OR "Liver Cirrhosis"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis, biliary"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis, experimental"[MeSH Terms] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Title/Abstract] OR "fatty liver alcoholic"[Title/Abstract] OR "liver cirrhosis alcoholic"[Title/Abstract] OR "hepatitis alcoholic"[Title/Abstract] OR "Chemical and Drug Induced Liver Injury"[Title/Abstract] OR "hepatitis chronic"[Title/Abstract] OR "hepatitis viral human"[Title/Abstract] OR "Liver Cirrhosis"[Title/Abstract] OR "Liver Fibrosis"[Title/Abstract] OR "hepatic cirrhosis"[Title/Abstract] OR "liver cirrhosis biliary"[Title/Abstract] OR "liver cirrhosis experimental"[Title/Abstract])

AND
("Asymptomatic Diseases"[MeSH Terms] OR "Asymptomatic Infections"[MeSH Terms] OR "Asymptomatic Diseases"[Title/Abstract] OR "Asymptomatic Infections"[Title/Abstract] OR "asymptomatic liver disease"[Title/Abstract] OR "asymptomatic hepatic disease"[Title/Abstract] OR "asymptomatic"[Title/Abstract] OR "asymptomatic patients"[Title/Abstract] OR "asymptomatic individuals"[Title/Abstract] OR "screening"[Title/Abstract] OR "screen"[Title/Abstract])

AND
("Liver Function Tests"[Title/Abstract] OR "hepatic function tests"[Title/Abstract] OR "liver panel"[Title/Abstract] OR "liver chemistry tests"[Title/Abstract] OR "liver enzyme tests"[Title/Abstract] OR "liver function studies"[Title/Abstract] OR "hepatic panel"[Title/Abstract] OR "liver biochemistry"[Title/Abstract] OR "liver profile"[Title/Abstract] OR "liver assay"[Title/Abstract] OR "liver enzyme assay"[Title/Abstract] OR "liver chemistry profile"[Title/Abstract] OR "LFTs"[Title/Abstract] OR "Liver Function Tests"[MeSH Terms] OR "Transaminases"[MeSH Terms] OR "Aspartate Aminotransferases"[MeSH Terms] OR "Alanine Transaminase"[MeSH Terms] OR "gamma-Glutamyltransferase"[MeSH Terms] OR "Alkaline Phosphatase"[MeSH Terms] OR "Liver Function Tests"[Title/Abstract] OR "Transaminases"[Title/Abstract] OR "Aspartate Aminotransferases"[Title/Abstract] OR "Alanine Transaminase"[Title/Abstract] OR "gamma-Glutamyltransferase"[Title/Abstract] OR "Alkaline Phosphatase"[Title/Abstract] OR "Serum Albumin"[MeSH Terms] OR "Prothrombin Time"[MeSH Terms] OR "Lactate Dehydrogenases"[MeSH Terms] OR "Serum Albumin"[Title/Abstract] OR "Prothrombin Time"[Title/Abstract] OR "Lactate Dehydrogenases"[Title/Abstract] OR "FIB-4"[Title/Abstract] OR "ELF test"[Title/Abstract])

AND
("Sensitivity and Specificity"[MeSH Terms] OR "Predictive Value of Tests"[MeSH Terms] OR "ROC Curve"[MeSH Terms] OR "Signal-To-Noise Ratio"[MeSH Terms] OR "Diagnosis"[MeSH Terms] OR "Odds Ratio"[MeSH Terms] OR "diagnostic value"[Title/Abstract] OR "diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR "diagnostic performance"[Title/Abstract] OR "diagnostic efficacy"[Title/Abstract] OR "diagnostic utility"[Title/Abstract] OR "diagnostic effectiveness"[Title/Abstract] OR "diagnostic relevance"[Title/Abstract] OR "Sensitivity and Specificity"[Title/Abstract] OR "positive predictive value"[Title/Abstract] OR "negative predictive value"[Title/Abstract] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "test accuracy"[Title/Abstract] OR "test validity"[Title/Abstract] OR "sensitivity"[Title/Abstract] OR "specificity"[Title/Abstract] OR "likelihood ratio"[Title/Abstract] OR "Odds Ratio"[Title/Abstract] OR "predictive accuracy"[Title/Abstract])

2. Zoekterm Embase (Polyglot)

('Non-alcoholic Fatty Liver Disease'/exp OR 'fatty liver, alcoholic'/exp OR 'liver cirrhosis, alcoholic'/exp OR 'hepatitis, alcoholic'/exp OR 'Chemical and Drug Induced Liver Injury'/exp OR 'chemical and drug induced liver injury, chronic'/exp OR 'hepatitis, chronic'/exp OR 'hepatitis, viral, human'/exp OR 'Liver Cirrhosis'/exp OR 'liver cirrhosis, biliary'/exp OR 'liver cirrhosis, experimental'/exp OR 'Non-alcoholic Fatty Liver Disease':ti,ab OR 'fatty liver alcoholic':ti,ab OR 'liver cirrhosis alcoholic':ti,ab OR 'hepatitis alcoholic':ti,ab OR 'Chemical and Drug Induced Liver Injury':ti,ab OR 'hepatitis chronic':ti,ab OR 'hepatitis viral human':ti,ab OR 'Liver Cirrhosis':ti,ab OR 'Liver Fibrosis':ti,ab OR 'hepatic cirrhosis':ti,ab OR 'liver cirrhosis biliary':ti,ab OR 'liver cirrhosis experimental':ti,ab)

AND
('Asymptomatic Diseases'/exp OR 'Asymptomatic Infections'/exp OR 'Asymptomatic Diseases':ti,ab OR 'Asymptomatic Infections':ti,ab OR 'asymptomatic liver disease':ti,ab OR 'asymptomatic hepatic disease':ti,ab OR asymptomatic:ti,ab OR 'asymptomatic patients':ti,ab OR 'asymptomatic individuals':ti,ab OR screening:ti,ab OR screen:ti,ab)

AND
('Liver Function Tests':ti,ab OR 'hepatic function tests':ti,ab OR 'liver panel':ti,ab OR 'liver chemistry tests':ti,ab OR 'liver enzyme tests':ti,ab OR 'liver function studies':ti,ab OR 'hepatic panel':ti,ab OR 'liver biochemistry':ti,ab OR 'liver profile':ti,ab OR 'liver assay':ti,ab OR 'liver enzyme assay':ti,ab OR 'liver chemistry profile':ti,ab OR LFTs:ti,ab OR 'Liver Function Tests'/exp OR Transaminases/exp OR 'Aspartate Aminotransferases'/exp OR 'Alanine Transaminase'/exp OR gamma-Glutamyltransferase/exp OR 'Alkaline Phosphatase'/exp OR 'Liver Function Tests':ti,ab OR Transaminases:ti,ab OR 'Aspartate Aminotransferases':ti,ab OR 'Alanine Transaminase':ti,ab OR gamma-Glutamyltransferase:ti,ab OR 'Alkaline Phosphatase':ti,ab OR 'Serum Albumin'/exp OR 'Prothrombin Time'/exp OR 'Lactate Dehydrogenases'/exp OR 'Serum Albumin':ti,ab OR 'Prothrombin Time':ti,ab OR 'Lactate Dehydrogenases':ti,ab OR FIB-4:ti,ab OR 'ELF test':ti,ab)

AND
('Sensitivity and Specificity'/exp OR 'Predictive Value of Tests'/exp OR 'ROC Curve'/exp OR 'Signal-To-Noise Ratio'/exp OR Diagnosis/exp OR 'Odds Ratio'/exp OR 'diagnostic value':ti,ab OR 'diagnostic accuracy':ti,ab OR 'diagnostic performance':ti,ab OR 'diagnostic efficacy':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR 'diagnostic effectiveness':ti,ab OR 'diagnostic relevance':ti,ab OR 'Sensitivity and Specificity':ti,ab OR 'positive predictive value':ti,ab OR 'negative predictive value':ti,ab OR 'predictive value':ti,ab OR 'test accuracy':ti,ab OR 'test validity':ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR 'likelihood ratio':ti,ab OR 'Odds Ratio':ti,ab OR 'predictive accuracy':ti,ab)

3. Zoekterm Embase (Embase translator)

('nonalcoholic fatty liver'/exp OR 'alcoholic fatty liver'/exp OR 'alcohol liver cirrhosis'/exp OR 'alcoholic hepatitis'/exp OR 'chemical and drug induced liver injury'/exp OR 'chemical and drug induced liver injury'/exp OR 'chronic hepatitis'/exp OR 'virus hepatitis'/exp OR 'liver cirrhosis'/exp OR 'biliary cirrhosis'/exp OR 'experimental liver cirrhosis'/exp OR 'non-alcoholic fatty liver disease':ti,ab,kw OR 'fatty liver alcoholic':ti,ab,kw OR 'liver cirrhosis alcoholic':ti,ab,kw OR 'hepatitis alcoholic':ti,ab,kw OR 'chemical and drug induced liver injury':ti,ab,kw OR 'hepatitis chronic':ti,ab,kw OR 'hepatitis viral human':ti,ab,kw OR 'liver cirrhosis':ti,ab,kw OR 'liver fibrosis':ti,ab,kw OR 'hepatic cirrhosis':ti,ab,kw OR 'liver cirrhosis biliary':ti,ab,kw OR 'liver cirrhosis experimental':ti,ab,kw)

AND

('asymptomatic disease'/exp OR 'asymptomatic infection'/exp OR 'asymptomatic diseases':ti,ab,kw OR 'asymptomatic infections':ti,ab,kw OR 'asymptomatic liver disease':ti,ab,kw OR 'asymptomatic hepatic disease':ti,ab,kw OR 'asymptomatic':ti,ab,kw OR 'asymptomatic patients':ti,ab,kw OR 'asymptomatic individuals':ti,ab,kw OR 'screening':ti,ab,kw OR 'screen':ti,ab,kw)

AND
('liver function tests':ti,ab,kw OR 'hepatic function tests':ti,ab,kw OR 'liver panel':ti,ab,kw OR 'liver chemistry tests':ti,ab,kw OR 'liver enzyme tests':ti,ab,kw OR 'liver function studies':ti,ab,kw OR 'hepatic panel':ti,ab,kw OR 'liver biochemistry':ti,ab,kw OR 'liver profile':ti,ab,kw OR 'liver assay':ti,ab,kw OR 'liver enzyme assay':ti,ab,kw OR 'liver chemistry profile':ti,ab,kw OR 'lfts':ti,ab,kw OR 'liver function test'/exp OR 'aminotransferase'/exp OR 'aspartate aminotransferase'/exp OR 'alanine aminotransferase'/exp OR 'gamma glutamyltransferase'/exp OR 'alkaline phosphatase'/exp OR 'liver function tests':ti,ab,kw OR 'transaminases':ti,ab,kw OR 'aspartate aminotransferases':ti,ab,kw OR 'alanine transaminase':ti,ab,kw OR 'gamma-glutamyltransferase':ti,ab,kw OR 'alkaline phosphatase':ti,ab,kw OR 'serum albumin'/exp OR 'prothrombin time'/exp OR 'lactate dehydrogenase'/exp OR 'serum albumin':ti,ab,kw OR 'prothrombin time':ti,ab,kw OR 'lactate dehydrogenases':ti,ab,kw OR 'fib-4':ti,ab,kw OR 'elf test':ti,ab,kw)

AND
('sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'signal noise ratio'/exp OR 'diagnosis'/exp OR 'odds ratio'/exp OR 'diagnostic value':ti,ab,kw OR 'diagnostic accuracy':ti,ab,kw OR 'diagnostic performance':ti,ab,kw OR 'diagnostic efficacy':ti,ab,kw OR 'diagnostic utility':ti,ab,kw OR 'diagnostic effectiveness':ti,ab,kw OR 'diagnostic relevance':ti,ab,kw OR 'sensitivity and specificity':ti,ab,kw OR 'positive predictive value':ti,ab,kw OR 'negative predictive value':ti,ab,kw OR 'predictive value':ti,ab,kw OR 'test accuracy':ti,ab,kw OR 'test validity':ti,ab,kw OR 'sensitivity':ti,ab,kw OR 'specificity':ti,ab,kw OR 'likelihood ratio':ti,ab,kw OR 'odds ratio':ti,ab,kw OR 'predictive accuracy':ti,ab,kw)

4. Zoekterm Web of Science

TS=(("Non-alcoholic Fatty Liver Disease" OR "fatty liver, alcoholic" OR "liver cirrhosis, alcoholic" OR "hepatitis, alcoholic" OR "Chemical and Drug Induced Liver Injury" OR "chemical and drug induced liver injury, chronic" OR "hepatitis, chronic" OR "hepatitis, viral, human" OR "Liver Cirrhosis" OR "liver cirrhosis, biliary" OR "liver cirrhosis, experimental" OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease" OR "fatty liver alcoholic" OR "liver cirrhosis alcoholic" OR "hepatitis alcoholic" OR "Chemical and Drug Induced Liver Injury" OR "hepatitis chronic" OR "hepatitis viral human" OR "Liver Cirrhosis" OR "Liver Fibrosis" OR "hepatic cirrhosis" OR "liver cirrhosis biliary" OR "liver cirrhosis experimental")

AND
("Asymptomatic Diseases" OR "Asymptomatic Infections" OR "Asymptomatic Diseases" OR "Asymptomatic Infections" OR "asymptomatic liver disease" OR "asymptomatic hepatic disease" OR asymptomatic OR "asymptomatic patients" OR "asymptomatic individuals" OR screening OR screen)

AND
("Liver Function Tests" OR "hepatic function tests" OR "liver panel" OR "liver chemistry tests" OR "liver enzyme tests" OR "liver function studies" OR "hepatic panel" OR "liver biochemistry" OR "liver profile" OR "liver assay" OR "liver enzyme assay" OR "liver chemistry profile" OR LFTs OR "Liver Function Tests" OR Transaminases OR "Aspartate Aminotransferases" OR "Alanine Transaminase" OR gamma-Glutamyltransferase OR "Alkaline Phosphatase" OR "Liver Function Tests" OR Transaminases OR "Aspartate Aminotransferases" OR "Alanine Transaminase" OR gamma-Glutamyltransferase OR "Alkaline Phosphatase" OR "Serum Albumin" OR "Prothrombin

Time" OR "Lactate Dehydrogenases" OR "Serum Albumin" OR "Prothrombin Time" OR "Lactate Dehydrogenases" OR FIB-4 OR "ELF test")

AND
("Sensitivity and Specificity" OR "Predictive Value of Tests" OR "ROC Curve" OR "Signal-To-Noise Ratio" OR Diagnosis OR "Odds Ratio" OR "diagnostic value" OR "diagnostic accuracy" OR "diagnostic performance" OR "diagnostic efficacy" OR "diagnostic utility" OR "diagnostic effectiveness" OR "diagnostic relevance" OR "Sensitivity and Specificity" OR "positive predictive value" OR "negative predictive value" OR "predictive value" OR "test accuracy" OR "test validity" OR sensitivity OR specificity OR "likelihood ratio" OR "Odds Ratio" OR "predictive accuracy"))

Bijlage 2: Een volledig overzicht van de geïncludeerde studies en studiekarakteristieken.

Titel	Studiedesign (+ studieduur)	Studiepopulatie (n, leeftijd)	Risicofactoren	Index test	Referentietest
Alkaabi et al., 2024, Verenigde Arabische Emiraten	Retrospectieve observationele studie (2017-2021)	n = 153, 59j ± 12,2	Diabetes type 2	**FIB-4 index** **NFS**	Abdominale echografie
Anand et al., 2023, India	Retrospectieve analyse van twee prospectieve cohorten (2017-2020)	Derivatie cohort: n = 1660, 45 j (39-52) Validatie cohort: n = 357, 3j (22-45)	Diabetes Fibrotische NASH Hypertensie Metabool syndroom NAFLD	ABDA score	FibroScan-AST (FAST)
Angelidi et al., 2017, Griekenland	Cross-sectionele studie	n = 110, 60,1j ± 9,5	Diabetes	**APRI score** **FIB-4 index** BARD-score HAIR Lipid Accumulation Product NAFLD liver fat score	Abdominale echografie
Billeter et al., 2021, Duitsland	Prospectieve diagnostische accuraatheidstudie (2014-2019)	n = 112, 41.8j ± 11.1	Diabetes Hypertensie Hypercholesterolemie Mannen Obesitas	ALT NI-NASH-DS Urinezuur	Leverbiopsie
Bril et al., 2022, USA	Cross-sectionele studie (2012-2020)	n = 275, 54j	Gevorderde fibrose Diabetes type 2 NAFLD Verhoogd ALT HOMA-IR ≥3	**APRI score** **FIB-4 index** **NFS**	Leverbiopsie (bij NAFLD patiënten) 1H-MRS

Brito e Silva MB et al., 2021, Brazilië	Cross-sectionele studie (2012-2019)	n = 143, 43j (19–68)	Diabetes type 2 Dyslipidemie Obesitas BMI ≥30	**APRI score** **AST/ALT-ratio** **FIB-4 index** HOMA-IR **HSI** NAFLD score	Leverbiopsie
Caballería et al., 2018, Spanje	Cross-sectionele studie (2012-2016)	n = 3014, 54j +/- 12	Alcoholrisico Diabetes type 2 Metabool syndroom Obesitas BMI ≥30	**AST/ALT-ratio** **FLI** **FIB-4 index** **NFS**	Transient elastografie (FibroScan)
Cen et al., 2020, China	Retrospectieve cross-sectionele studie (2014-2016)	n = 21.468 (18–75j) Trainingscohort: n = 16.468 Validatiecohort: n = 5.000	Diabetes Dyslipidemie Hypertensie Lage HDL Obesitas	*CLN-nomogrammodel* **FLI** **HSI** TyG-index VAI	Abdominale echografie
Echeverria et al., 2024, Brazilië	Observationele, cross-sectionele studie (2017-2019)	n = 128, 39,8j ± 8,7	Diabetes type 2 Hypertensie Obesitas BMI ≥30	Fibrotic NASH index	Leverbiopsie
Fennoun et al., 2020, Marokko	Cross-sectionele studie (2018)	n = 281, 54,2j ± 13,1 jaar	Diabetes type 2 Dyslipidemie Hypertensie Obesitas	**HSI**	Abdominale echografie
Graupera et al., 2022, Spanje, Denemarken, VK, Frankrijk, Hong Kong	Cross-sectionele analyse van 5 prospectieve cohorten	n = 5129 (3979 algemene populatie, 1150 at-risk), 53j ± 12	Alcoholgebruik Diabetes Hypertensie Obesitas BMI ≥30	**FIB-4 index** **NFS**	Transient elastografie (FibroScan)

Han & Lee, 2022, Zuid-Korea	Retrospectieve cross-sectionele studie (2012-2019)	n = 1300, 52	BMI ≥ 25 Diabetes Dyslipidemie Hypertensie	**FLI** **HSI** Lipid Accumulation Product VAI ZJU	CT
Khani et al., 2022, Iran	Cross-sectionele studie	n = 464, 44,8j	BMI Diabetes NAFLD+	**HSI**	Abdominale echografie
Kjaergaard et al., 2023, Denemarken	Prospectieve screeningstudie (2017-2020)	n = 3.378, 57j (51–63)	Alcoholgebruik Diabetes Metabool syndroom Obesitas	ELF test **FIB-4 index** **FLI** **NFS**	Transient elastografie (FibroScan) Leverbiopsie bij TE ≥8 kPa
Kositamongkol et al., 2021, Thailand	Cross-sectionele studie (2011-2020)	n = 745, 61,2j	Diabetes type 2 Dyslipidemie Hypertensie Metabool syndroom Obesitas (BMI ≥25)	NAFLD-fibrose MS NAFLD-fibrose MS + GGT	Transient elastografie (FibroScan)
Lee et al., 2023, Maleisië	Cross-sectionele studie (2019-2020)	n = 258, 61.6j ± 10.35	Obesitas Verhoogde ALT/AST/GGT, TG, HDL	**FIB-4 index**	Transient elastografie (FibroScan)

Mert, 2023, Turkije	Retrospectieve observationele studie (2021)	n = 408, 46,1 j± 12,7	Diabetes Dyslipidemie	**APRI score** **AST/ALT-ratio** **FIB-4 index** PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio	Abdominale echografie
Miyake et al., 2012, Japan	Retrospectieve, cross-sectionele studie (2003-2010)	n = 6.370, 41.6j ± 9.5		ALT NAFLD index	Abdominale echografie
Nguyen-Khac et al., 2008, Frankrijk	Prospectieve studie (2005-2007)	n = 103, 52,6j ± 9,6	Alcoholgebruik	**APRI score** Hepascore Hyaluronzuur PGA PGAA	Leverbiopsie
Pulzi et al., 2011, Brazilië	Observationele, retrospectieve studie (2004-2006)	n = 66, 40.7j ± 10.9	Diabetes type 2 Metabool syndroom Obesitas (BMI ≥30)	ALT **AST/ALT-ratio** GGT TC	Leverbiopsie
Rodriguez et al., 2021, VS	Cross-sectioneel, MESA-cohort (baseline data: 2000–2002)	n = 6194, 45–85j		**FLI** NAFLD-MESA Index NAFLD-Clinical Index	CT
Sanchez-Bao et al., 2023, Spanje	Cross-sectionele studie (2016)	n = 448, 65j ± 7.8	Diabetes type 2	**APRI score** **FIB-4 index** Hepamet **NFS**	Transient elastografie (FibroScan)

Saokaew et al., 2020, Thailand	Cross-sectionele studie (2011)	n = 499, 61j	Diabetes type 2 Dyslipidemie Hypertensie Metabool syndroom Obesitas (BMI ≥25)	**FLI** **HSI** Lipid Accumulation Product NAFLD-MS score	Abdominale echografie
Schmitz et al., 2020, Duitsland	Prospectieve cohortstudie (2013-2018)	n = 141, 44j ± 9	Diabetes type 2 Hypertensie Obesitas (BMI ≥30) OSAS	**APRI score** **FIB-4 index** **NFS** NASH Clinical Score	Leverbiopsie
Shaji et al., 2022, India	Cross-sectionele diagnostische accuratesse studie (2020-2021)	n = 140, 55,6j	Diabetes type 2 Dyslipidemie Hypertensie Metabool syndroom	**APRI score** **AST/ALT-ratio** BARD-score **FIB-4 index** **NFS**	Transient elastografie (FibroScan)
Sieddek et al., 2024, Zwitserland/Egypte	Cross-sectionele studie (2021-2022)	n = 588, 42j	Metabool syndroom Obesitas	**HSI** FAST-score HbA1c hs-CRP	Abdominale echografie Transient elastografie (FibroScan) Acoustic radiation force impulse (ARFI)
Simental-Mendía et al., 2012, Mexico	Cross-sectionele diagnostische studie	n = 412, 45,1j ± 10,5	Diabetes Hypertensie Obesitas Verhoogde ALT Verhoogde triglyceriden	ALT/TGL-ratio	Abdominale echografie
Tavaglione et al., 2023, Italië	Prospectieve studie (2020-2021)	n = 264, 43j	Diabetes type 2 Dyslipidemie Hypertensie Obesitas	**FNI**	Leverbiopsie

Thévenot et al., 2022, Frankrijk	Cross-sectionele studie	n = 189, 60.5j ±7.5	Diabetes Dyslipidemie Metabool syndroom Obesitas (BMI ≥25)	**APRI score** *eLIFT* **FIB-4 index** Forns index **NFS**	Transient elastografie (FibroScan) Leverbiopsie bij TE ≥8 kPa
Udelsman BV, 2020, Verenigde Staten	Retrospectieve, cross-sectionele studie (2001-2017)	n = 2465, 45.5j ± 12.5	Diabetes Dyslipidemie Hypertensie Obesitas	**APRI score** **FIB-4 index** **NFS**	Leverbiopsie
Zelber-Sagi et al., 2013, Israël	Cross-sectionele studie (2003-2004)	n = 338, 50,8j		**FLI**	*SteatoTest (biochemisch)* *Hepato-Renale Index (HRI, echografisch)* Abdominale echografie
Zhang et al., 2022, China	Cross-sectionele studie (2018)	n = 3259, 40,6j ± 9,3		CAP FLD **FLI** Lipid Accumulation Product TyG VAI ZJU	Abdominale echografie

Bijlage 3: Quadas 2 tool: Risk of bias assessment van alle geïncludeerde studies.

