

Onderzoeksverslag

Besluitvorming rondom de Non Alcoholische Fatty Liver Disease (NAFLD) en Non-Alcoholische Steatose Hepatitis (NASH) patiënt met fibrosegraad F0-F1, wel of niet terugverwijzen naar de eerstelijnszorg?

A Hulsegge

6-6-2017

een Mixed Method onderzoek

Naam	Anja Hulsegge, verpleegkundig specialist i.o.
Studentnummer	450858
Mail	a.hulsegge@mst.nl
Werkgever	Maag-Darm-Leverpolikliniek, Medisch Spectrum Twente, Enschede
Opleiding	MANP cohort 2015 - 2017
Opleidingsinstituut	Saxion hogeschool
Module	Evidence Based Practice 2
Beoordelaar	1 ^e Dr. Suzan van der Meer, 2 ^e Dr. Michelle Heijblom
Praktijkopleider	Dr. M. Kerbert-Dreteler, MDL-arts

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	ii
Verklaring van originaliteit.....	iiv
Samenvatting.....	3
Abstract.....	4
Inleiding	5
1.1 Aanleiding.....	5
1.2 Probleem.....	7
1.3 Klinische relevantie / doel	7
1.4 Theoretische achtergrond.....	8
1.5 Onderzoeksvraag	10
Methodologie	11
2.1 Onderzoeksdesign	11
2.2 Onderzoeksveld	12
2.3 Onderzoekspopulatie	12
2.4 Inclusiecriteria.....	12
2.5 Exclusiecriteria	12
2.6 Operationaliseren van begrippen.....	13
2.7 Dataverzameling	13
2.8 Methodologische kwaliteit en betrouwbaarheid	13
Resultaten.....	16
3.1 Kwantitatieve data	16
3.2 Kwalitatieve data	21
Discussie en conclusie	22
Advies	25
Literatuur	27
Bijlage A De Fibroscan.....	30
Bijlage B Interviewprotocol	31
Bijlage C Histogrammen	32

Bijlage D Kwantitatieve data SSPS	33
Bijlage E Kwalitatieve data ATLAS.ti	46

Verklaring van originaliteit

VERKLARING VAN ORIGINALITEIT

Hierbij verklaar ik, Anja Hulsegge geboren op 15-02-1972 te Hengelo als auteur van dit onderzoeksverslag, dat deze studie " Besluitvorming rondom de Non Alcoholische Fatty Liver Disease (NAFLD) en Non-alcoholische Steatose Hepatitis (NASH) patiënt met fibrosegraad F0-F1, wel of niet terugverwijzen naar de eerstelijnszorg?" niet eerder is uitgevoerd. Indien ik gebruik heb gemaakt van reeds eerder verricht onderzoek door anderen dan wordt dit in de tekst vermeld. Het onderzoek is door mijzelf uitgevoerd, in samenwerking (of met ondersteuning) van Dr. Kerbert, Dr. S. van Hogen- Koster, Dr. S. Mooren - van der Meer.

Toestemming voor dit onderzoek is (d.d. 20-12-2016) verleend door de Medisch Ethische Toetsing Commissie en de Raad van Bestuur van Medisch Spectrum Twente te Enschede.

Handtekening



A. Hulsegge
Hengelo, 25-05-2017

Samenvatting

Probleemstelling: NAFLD/NASH is een aandoening welke samen gaat met aanwezigheid van diabetes mellitus (DMII), verhoogd alat-waarde, hyperlipidemie en cardiovasculaire aandoeningen. De fibroscan® is een gevalideerd instrument welke de mate van leverfibrose vaststelt. Aantal NASH/NAFLD patiënten in tweedelijnszorg kunnen worden terugverwezen naar de huisarts, mits er geen andere comorbiditeit of hoge mate van leverfibrose aanwezig is. Controle bij de huisarts zal tot kostenbesparing in de gezondheidszorg leiden. De volgende onderzoeksvraag is opgesteld; 'Zijn de patiënten met de diagnose NAFLD/NASH met fibrosegraad F0/F1, verwezen naar de eerstelijnszorg vanaf 1 januari 2015 tot 1 april 2017 van de polikliniek MDL in MST?' De volgende factoren kunnen geassocieerd zijn met leverfibrose zoals trombopenie, verhoogd triglyceriden, glucosewaarde, insulinegebruik, statinegebruik, antihypertensiva en roken (Kwok et al, 2016). De volgende deelvragen werden geformuleerd; Waren er factoren welke gerelateerd zijn aan het wel/niet terugwijzen van NAFLD/NASH-patiënten met fibrosegraad F0/F1 naar de eerste lijn? Wat waren de beweegredenen van de MDL-arts om patiënten met NAFLD/NASH wel/niet terug te verwijzen naar de eerstelijnszorg? **Methode:** Mixed method onderzoek. Voor relatie van continue variabelen met wel/geen terugverwijzing naar eerstelijnszorg werd gebruik gemaakt van de Pearson's correlatie coëfficiënt. Voor de relatie van categoriale variabelen met wel/geen terugverwijzing naar eerstelijnszorg werd gebruik gemaakt van de Chi-kwadraat test. Indien deze relaties een $p < 0.10$ hadden, werden ze meegenomen in een multivariate logistische regressie analyse. De kwalitatieve onderzoeksgegevens werden geanalyseerd met behulp van ATLAS.ti. **Resultaten:** *Kwantitatief:* Van 145 NASH/NAFLD patiënten hebben 86 patiënten fibrosegraad F0-F1, 29 waren patiënten terugverwezen naar de huisarts. Echter zijn 57 NASH/NAFLD patiënten met F0-F1 op de MDL-poli onder controle gebleven (p-waarde 0,00). 77,9 % patiënten met NASH/NAFLD en DMII F0-F1 werden niet terugverwezen naar de huisarts en bleven onder controle op de MDL-poli. *Kwalitatief:* De volgende factoren waren redenen volgens de MDL-arts om **niet** te worden verwezen; dynamiek in biochemie, sprake van comorbiditeit (DMII). De MDL-arts moet ruim voldoende ervaring hebben om de fibroscanuitslag te kunnen beoordelen, het is belangrijk twee metingen van de fibroscan® voor handen te hebben met een tussenliggende periode van bijvoorbeeld een jaar. De beweegredenen waarom **wel** terugverwijzing heeft plaatsgevonden naar de eerstelijnszorg was een normaal alat-waarde met een fibroscanscore F0-F1. **Conclusies:** Ontbreken van eenduidig beleid op polikliniek MDL ten aanzien van het terugverwijzen naar de huisarts van NAFLD/NASH-patiënten met fibrosegraad F0/F1. **Implicaties:** Protocol of zorgpad NASH/NAFLD op de polikliniek MDL MST. In de ontslagbrief naar de huisarts staat een specifiek advies voor follow up. Onderzoeksresultaten generaliseren naar landelijk niveau.

Abstract

Background: NAFLD/NASH is an disease which is associated with diabetes mellitus type II, increased alat-value, dyslipidemia and cardiovascular diseases. The fibroscan® is a validated instrument which determines the levels of liverfibrosis. Number of NASH/NAFLD patients at the outpatient clinic can be referred back to the general practioner, provided there's no other comorbidity or high levels of liverfibrosis. Guidance from the general practioner will lead to cost savings in health care. The following research question has been drawn up; 'Are patients with NAFLD/NASH diagnosis with fibrosis grade F0–F1 referenced to primary care from 1 january 2015 to 1 april 2017 from MDL's outpatient clinic in MST? The following factors may be associated with liverfibrosis such as thrombocytopenia, elevated triglycerides, fasting plasma glucose, insulin, antihypertensives and smoking (Kwok et al, 2016). The following sub-questions were formulated; 'Were there any factors related to returning NAFLD/NASH patients to the general practioner? What were the gastroenterologist's reasons for not returning the NAFLD/NASH patients to primary care? **Methods:** Mixed method research. For relationship of continuous variables with/no referral to primary care, the Pearsons correlation coefficient was used. For the relationship of categorial variables with/no referral to primary care the Chi-square test was used. If these relationships had a $p < 0.10$ they were taken into a multivariate logistic regression analysis. The qualitative research data were analyzed using ATLAS.ti. **Results:** *Quantitative:* Of 145 NASH/NAFLD patients, 86 patients with fibrosis F0–F1, of which 29 patients have been referred back to the general practioner. By contrast, 57 NASH/NAFLD patients with fibrosis grade F0–F1 remained under supervision at the outpatient clinic MDL (p-value 0,00). 77.9 % of patients with NASH/NAFLD and DMII F0–F1 were not referred back to the general practioner and remained under supervision of the MDL's outpatient clinic. *Qualitative:* The following factors were reasons according to the gastroenterologist for not being referred; there was a question of dynamic in biochemistry, or there was comorbidity (DMII). The gastroenterologist must have ample experience in assessing the fibroscan outcome, it is important to have two measurements of the fibroscan® with an intermediate period of, for example, one year. The reasons why referral back to primary care was a normal alat value with a fibroscanscore F0–F1. **Conclusions:** Lack of unambiguous policy at MDL for referral to general practioner NAFLD/NASH patients with F0–F1 fibrosis. **Implications:** Preparing a protocol or care path NASH–NAFLD patient at the MDL outpatient clinic MST. In the resegnation note to the general practioner there's a specific advice for follow up. The results of this research can be a first step in starting a nationwide discussion and jointly agreeing on it. Generalize research results at national level.

Inleiding

1.1 Aanleiding

De Fibroscan® is in 1998 initieel ontwikkeld om de elasticiteit van de Franse kaas te meten. Deze evolutie heeft in 2003 geleid tot in gebruik nemen van de fibroscan® ten behoeve van leverpatienten. De fibroscanmethode is accuraat in het onderscheiden van levercirrose, mate van leverfibrose en afwezigheid van leverfibrose (Arends, Knecht de, Erpecum van & Hoepelman, 2007). Volgens Cardoso et al. (2012) meet de fibroscan® accuraat de afwezigheid of aanwezigheid van fibrose met aanduiding in welk stadium de leverfibrose of levercirrose aanwezig is. Binnen de gezondheidszorg heeft de fibroscan® een plek verworven binnen de diagnostiek en vervolging van leverziekten.

Sinds begin januari 2015 beschikt men op de Maag– Darm– Lever–polikliniek (MDL) in Medisch Spectrum Twente (MST) over een transient elastography oftewel een fibroscan® (zie bijlage A *De fibroscan®* voor de beschrijving). Het is een apparaat dat transient elastography verricht. De stijfheid van de lever wordt gemeten. Met andere woorden de hoeveelheid bindweefsel in de lever (fibrose). Verbindweefseling van de lever of leverfibrose kan ontstaan ten gevolge van chronisch actieve leverziekte. De ontwikkeling van fibrose verloopt via verschillende stadia met als eindstadium levercirrose. Leverfibrose is in principe nog een omkeerbaar proces echter lijkt levercirrose dat niet te zijn. Levercirrose gaat vaak gepaard met klachten van verhoogde druk in de poortader (waardoor spataders in slokdarm en maag en/of vrij vocht in de buikholte kunnen ontstaan) en geeft verhoogde kans op leverkanker (Hepatocellulair Carcinoom, HCC) (Fabrellas et al., 2013).

Het onderzoek middels de fibroscan® is een non–invasieve methode om leverfibrose en levercirrose vast te kunnen stellen.

Voorheen kon leverfibrose/levercirrose alleen worden vastgesteld middels een leverbiopsie. Hierbij werd de patiënt blootgesteld aan invasief onderzoek met kans op complicaties zoals bloeding(–en), pijn waarbij patiënt langer in het ziekenhuis verbleef. Tevens werd een mindere hoeveelheid volume bekeken bij een leverbiopsie dan met de fibroscan®, waardoor meer kans op foutieve waarden. Met de komst van de fibroscan® kan fibrose/cirrose van de lever worden vastgesteld (variërend van geen fibrose / normale elasticiteit, tot significante fibrose/ cirrose). De waarden uitgedrukt in kPa worden gecorreleerd aan histologische fibroseggraden zoals de Metavirscore (F0–F1 tot F4 stadia). De Metavirscore is een wereldwijd bekend classificatiesysteem waarin het voor de MDL–arts inzichtelijk wordt hoe de uitslag van de Fibroscan® moet worden geïnterpreteerd (Mikolasevic et al., 2016).

Relevantie van het op tijd signaleren van leverfibrose:

De mate van fibrose is van belang bij het bepalen van een therapeutisch traject voor chronische leverziekte. Tevens bepaalt de mate van fibrose of er een indicatie is voor screening op hepatocellulair carcinoom (HCC–screening). Daarnaast kan progressie van leverziekte gemeten worden door het bijhouden van fibrose bepalingen in de tijd. De richtlijn opgesteld vanuit de European Association for the Study of the Liver (EASL) laat zien wanneer de Fibroscan® bij welke leverpatiënt ingezet moet worden. Er is meer onderzoek nodig om in een richtlijn aan te kunnen geven hoe de fibroscan® te implementeren in de hepatologiezorg (Castera et al., 2016).

1.2 Probleem

Sinds januari 2015 zijn ongeveer 450 fibroscans uitgevoerd en gedocumenteerd in het medisch dossier op de polikliek MDL van MST, als onderdeel van de diagnostiek bij leverpatiënten. Het is (nog) niet protocolair vastgelegd wanneer een fibroscan wordt aangevraagd. Wel wordt in ieder geval één keer door de MDL-arts een fibroscan aangevraagd bij leverpatiënten met een chronische leverziekte. Het is belangrijk een nulmeting te verrichten, zodat men weet wat de huidige staat is van de lever ten aanzien van verbindweefseling. Indien de lever geen verbindweefseling (Metavirscore F0–F1) laat zien en er verder geen redenen (comorbiditeit) zijn om patiënten te controleren op medicatiegebruik, frequente laboratoriumcontroles of andere vervolgonderzoeken zou de patiënt heel goed in de eerstelijnszorg kunnen worden gecontroleerd. Dit zou kunnen gelden voor de patiënten met de diagnose Non-Alcoholisch-Fatty-Liver-Disease (NAFLD) en Non-alcoholische-Steatose-Hepatitis (NASH) patiënten. Deze aandoening is het gevolg van het metabool syndroom welk vaak samen gaat met aanwezigheid van diabetes mellitus, hyperlipidemie en cardiovasculaire aandoeningen. De volgende factoren zouden mogelijk van invloed kunnen zijn op het ontstaan van fibrosevorming zoals verhoogd BMI, verhoogd alat en aanwezigheid van DM type II (Kwok, 2016). Andere factoren zoals trombopenie, verhoogd triglyceriden, glucosewaarde, roken, insulinegebruik, statinegebruik, antihypertensiva zijn vaak het gevolg of mogelijk geassocieerd (Kwok et al, 2016) met het wel/niet terugverwijzen naar de huisarts. Wanneer patiënten met alleen steatose (leververvetting) zonder geassocieerde leverontsteking hebben, kan de controle in de eerstelijnszorg wellicht een optie zijn. Het is eenvoudiger voor de patiënt, hij/zij kan dit beter combineren met het eigen (arbeids)leven, waardoor compliance van afspraken beter haalbaar zal zijn. Het fenomeen ‘patiënt zijn’ is minder aanwezig bij de huisarts dan in het ziekenhuis. De huisartsenzorg is er voor de behandeling van lichte klachten, stoornissen en de begeleiding van patiënten met een gestabiliseerde chronische aandoening (Schippers, 2016). Momenteel is niet duidelijk, na de komst van de fibroscan, of leverpatiënten met diagnose NAFLD/NASH van de polikliniek MDL in MST eerder dan voorheen worden terugverwezen naar de eerstelijnszorg.

1.3 Klinische relevantie / doel

‘De afdeling MDL binnen MST gelooft in samenwerking. Met elkaar binnen MST, met andere zorgverleners, ziekenhuizen, universiteiten en natuurlijk met de patiënt. De beste zorg leveren we samen’ (www.mst.nl). Hieruit blijkt dat de hulpverlener steeds opnieuw moet kijken waar de patiënt op de juiste plek is, waar die zorg die de patiënt op dat moment nodig heeft wordt geleverd. De komst van de fibroscan® zou onder andere waar moeten maken dat er meerdere patiënten naar de eerstelijnszorg

worden terugverwezen. De MDL-polikliniek kampt zelf met wachttijden/ wachtlijsten voor patiënten die moeten worden ingepland bij de MDL-arts. Dit is ook een landelijk probleem. Landelijk gezien wacht de patiënt, verwezen door bijvoorbeeld de huisarts, vijf weken op contact met de specialist binnen het ziekenhuis (www.zorgatlas.nl). Daarnaast is een poliklinisch bezoek kostbaarder voor de zorgverzekeraar dan een bezoek aan de huisarts. Aangezien men in Nederland binnen de gezondheidszorg kostenbesparend moet werken, moet men keer op keer bekijken of er zorg op maat wordt geleverd. In de praktijk gebeurt dit niet altijd. Reden te meer om inzichtelijk te krijgen hoeveel patiënten daadwerkelijk zijn terugverwezen naar de huisarts na het verrichten van de fibroscan®. Indien niet, zijn er redenen in het dossier van de patiënt of bij de MDL-arts bekend waarom niet?

1.4 Theoretische achtergrond

De onderzoeker start met kwantitatief onderzoek met het zoeken in de literatuur naar antwoorden op de onderzoeksvraag. Is er al eerder onderzoek uitgevoerd met een gelijkende vraagstelling? Er werd gezocht via Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) een online databank met wetenschappelijke artikelen wereldwijd.

Er waren verschillende artikelen te vinden over het aantonen van de validiteit van de fibroscan®. Castera, Forns en Alberti (2008) toonden aan dat de fibroscan® een excellent apparaat is om in een vroeg stadium levercirrose te kunnen bepalen (Fibrosegraad $F > 2$ AUROC¹ 0.83, $F > 3$ AUROC 0.90, $F = 4$ AUROC 0.95). Fibrosegraad F0–F1 is niet apart vermeld. Binnen dit onderzoek is de Fibroscan® vergeleken met het verrichten van een leverbiopsie, voorheen de gouden standaard ter evaluatie van leverfibrose. Bij een leverbiopsie kan één keer gebiopteerd worden, is pijnlijk en brengt risico's voor de patiënt mee. Hierbij moet ook een ziekenhuisopname worden bekostigd door de zorgverzekeraar. Zelfs door een ervaren radioloog en patholoog is de kans op het verkrijgen van foutieve meetwaarden 20 %. Daarentegen geeft de fibroscan® tien meetwaarden weer, is pijnloos en brengt geen risico's met zich mee. Duur van het onderzoek met de fibroscan® is 5 minuten. De validatie van de fibroscan® is afhankelijk van twee parameters, namelijk de interquartile range (IQR), $< 30\%$ en de mediaan $> 60\%$. Deze waarden geeft het apparaat zelf weer. Wanneer de uitvoerder van de fibroscan® binnen deze marges blijft, zijn de uitslagen valide. De onderzoekers suggereren dat het een geschikt onderzoek is om de fibrose progressie en regressie binnen de individuele patiënt te monitoren. In het beginstadium zijn de fibroscans alleen verricht bij de hepatitis C en hepatitis B patiënten (Cardoso et al., 2012). Er werd aangetoond dat de fibroscan® inderdaad gecertificeerd is bij het aantonen van leverfibrose bij patiënten met een chronische

¹ AUROC score van 1 is de perfecte test

leveraandoening, p-waarde $<0,00005$ (Pang et al., 2014). In deze studie geven ze aan dat er meer onderzoek nodig is om te bekijken hoe men de resultaten van de fibroscan® kan gebruiken in de dagelijkse praktijk. De fibroscan® kan ingezet worden om risico's in te schatten op het ontstaan van leverziekte gerelateerde complicaties zoals portale hypertensie bij patiënten met levercirrose, p-waarde <0.001 (Wang et al., 2014). Deze studie is uitgevoerd bij poliklinische patiënten. Beperking bij deze studie is een klein cohort aan patiënten en een relatieve korte vervolging van leverziekte (3 jaar). Er is meer onderzoek nodig met een langere onderzoeksduur en een groter cohort aan participanten. Voor het controleren op aanwezigheid van maligniteit (hepatocellulair carcinoom, HCC) is altijd nog een echografie, CT-scan of een MRI nodig.

De fibroscan® kan niet ingezet worden bij patiënten met inflammatie (alat waarde $> 100 \text{ U/l}$) in de lever. Uitslagen geven in dit geval vals verhoogde waarden aan. Aanwezigheid van obesitas ($\text{BMI} > 40$) kan een beperkende factor zijn bij het accuraat aantonen van leverfibrose. De aanwezigheid van een XL-probe (p-waarde < 0.0005), naast een M-probe, kan hiervoor een uitkomst zijn (Meyers et al., 2012). Het verrichten van een Controlled Attenuation Parameter (CAP) meting op de XL-probe zal belangrijk zijn om steatose van fibrose te onderscheiden bij adipieuze mensen met een $\text{BMI} > 35$. Wanneer de uitslag van de fibroscan® hoog (F3) is en wanneer de CAP meting hoog (S3) is, is er een indicatie voor het verrichten van een leverbioptie. Verder onderzoek is nodig naar de prognostische vervolging van leverziekten door de fibroscan® bij patiënten met een hoog BMI (Naveau et al., 2014).

'Het kan interessant zijn om de fibroscan® in te zetten bij specifieke hoge-risicogroepen zoals buitengewoon alcoholdrinkers, intraveneus drugsgebruikers, toxiciteit als gevolg van langdurige medicatie-intake', hiervoor is verder onderzoek nodig (Castera et al., 2008).

De resultaten van Mikolasevic et al. (2016) toonden aan dat de fibroscan® een hoge mate van betrouwbaarheid heeft om patiënten met chronische leverziekte (Non-alcoholische-Fatty-Liver-Disease (NAFLD)) significante leverfibrose/-cirrose vast te stellen. Binnen dit onderzoek is de 'gouden standaard' leverbioptie vergeleken met de fibroscan®. Hieruit vloeiden de volgende resultaten voort. Fibrosegraad $> \text{F2}$ geeft 62%–90% sensitiviteit en 74%–100% specificiteit, fibrosegraad $> \text{F3}$ geeft 84%–100% sensitiviteit en 83%–97%, voor fibrosegraad F4 is het 90%–100% sensitief en geeft 75.9%–98.4% specificiteit. Fibrosegraad F0-F1 is hierin niet apart vermeld. In deze studie is beschreven dat patiënten met tekenen van fibrose eerder levercirrose of leverkanker (HCC) kunnen ontwikkelen. Wanneer men aan kan tonen middels de Fibroscan® of patiënt al tekenen heeft van leverfibrose met Metavirscore F1-F2 , moet deze patiënt door de specialist worden gezien. Wanneer de patiënt

leverfibrosegraad Metavirscore F0–F1 heeft, kan deze worden gecontroleerd door de huisarts en patiënt vervolgen of behandelen voor zijn aanwezige metabool syndroom (zoals overgewicht, diabetes mellitus, hypertensie en hyperlipidemie). Aangezien het om een serieus aantal patiënten gaat, is het ondoenlijk al deze patiënten te controleren binnen de setting van het ziekenhuis.

Fabrellas et al. (2013) toonden aan dat de fibroscan® wel degelijk gebruikt kan worden door de verpleegkundig specialist. Het kan gemakkelijk binnen het spreekuur worden geïmplementeerd door zijn hoge mate van veiligheid. Daarentegen moet de verpleegkundig specialist een gedegen training krijgen om het apparaat te bedienen en een hoge mate van accuraatheid kunnen bewerkstelligen. Deze nieuwe taak van de verpleegkundig specialist past binnen de rol van preventie, screening en identificatie binnen de groep van chronisch leverziekten (Beroepsprofiel Verpleegkundig Specialist, 2012).

Bovenstaande resultaten uit gedane studies geven weer dat de fibroscan® in staat is een leverfibrosegraad van leverfibrose aan te tonen. Maar, vervult de fibroscan® in de dagelijkse praktijk wel de rol die men heeft verwacht bij patiënten met chronische leverziekte, zoals NAFLD/NASH met Metavirscore F0–F1? Kort gezegd, worden deze patiënten daadwerkelijk weer terugverwezen naar de eerstelijnszorg, de huisarts? Indien niet, zijn er redenen in het dossier of bij de MDL–arts bekend waarom niet?

1.5 Onderzoeksvraag

Zijn de patiënten met de diagnose Non Alcoholische Fatty Liver Disease (NAFLD) en Non alcoholische Steatose Hepatitis (NASH), gediagnosticeerd als fibrosegraad F0/F1, terugverwezen naar de eerstelijnszorg vanaf 1 januari 2015 tot 1 april 2017 van de polikliniek MDL in MST?

Hierbij werden de volgende deelvragen geformuleerd;

Waren er factoren (uitslag fibroscan, lengte, leeftijd, gewicht, verhoogd alat, trombopenie, DM type 2, triglyceriden, glucosewaarde, insulinegebruik, statinegebruik, antihypertensiva, roker, niet-roker), welke gerelateerd waren aan het wel/niet terugwijzen van NAFLD/NASH-patiënten met fibrosegraad F0/F1 naar de eerste lijn? Wat waren de beweegredenen van de MDL–arts om patiënten met NAFLD/NASH wel/niet terug te verwijzen naar de eerstelijnszorg?

Methodologie

2.1 Onderzoeksdesign

Om een antwoord te krijgen op de onderzoeksvraag werd er gebruik gemaakt van mixed method onderzoek. In mixed method onderzoek worden er kwalitatieve en kwantitatieve onderzoeksmethoden gecombineerd. Een dergelijk onderzoeksdesign kan op verschillende manieren worden vormgegeven. Binnen dit onderzoek werd gekozen voor een verklarend design. Er werden kwalitatieve gegevens gebruikt om kwantitatieve gegevens te verklaren òf om voort te bouwen op de resultaten van een kwantitatief onderzoek. Kwantitatief onderzoek biedt cijfermatig inzicht en geeft antwoord op vragen die in termen van hoeveelheid kunnen worden uitgedrukt (Nieswiadomy, Maten–ter–Speksnijder en Hoogerduijn, 2013). Kwalitatieve gegevens werden beschrijvend weergegeven.

Binnen dit onderzoek werd een verband gezocht tussen meerdere variabelen. De uitslag van de fibroscan® zou het besluit van de MDL–arts, het terugverwijzen van de chronisch leverpatiënt met de aandoening NAFLD/NASH met fibrosegraad F0–F1, vanaf de polikliniek MDL in MST, wel/niet veranderen. Binnen deze studie werd retrospectief gekeken middels dossieronderzoek en werd een interview afgenomen met de behandelend MDL–arts. Dit onderzoek heeft een deductief en inductief karakter. Deductief redeneren heeft een top–down benadering. Er werd vanuit de theorie bewijzen gezocht om deze theorie in de praktijk te toetsen. Dit komt voor bij kwantitatief onderzoek. Met inductief redeneren wordt bedoeld dat men voor een (onderzoeks)vraag, vanuit de praktijk, gegevens verzameld heeft om zo een theorie te vormen. Dit hoort bij kwalitatief onderzoek.

Kwantitatieve onderzoeksresultaten zijn op het eerste gezicht soms niet goed te verklaren, bijvoorbeeld omdat er onverwachte uitkomsten zijn, waarvoor andere inzichten zijn gewenst. Het is met een verklarend design ook mogelijk om op basis van de kwantitatieve onderzoeksresultaten specifieke deelnemers, de MDL–artsen, voor vervolggesprekken te selecteren die het best de uitkomsten van het onderzoek kunnen verklaren (kwalitatief onderzoek). De gestelde theoretische onderzoeksvraag ging over de relatie tussen de categoriale continue (afhankelijke) variabele, de resultaten van de fibroscan® (F0 t/m F4), gewicht, verhoogd alat (>50 U/l, (LabDx Holding B.V, 2017)), trombopenie <150 x10³ per mm³, DM type 2, triglyceriden >2.2 mmol/l, glucosewaarden niet nuchter >7.8 mmol/l, lengte, leeftijd en de dichotome (onafhankelijke) determinanten, zoals wel/geen roker, wel/geen insulinegebruik, wel/geen statinegebruik, wel/geen antihypertensiva en het gegeven wel/niet terugverwijzen van de patiënt met de diagnose NAFLD/NASH fibrosegraad F0–F1 naar de huisarts. Het medisch dossier van de patiënt werd hierbij gebruikt. Bovendien werden de redenen van de MDL–arts rondom de besluitvorming tot wel/geen terugverwijzing naar de eerstelijnszorg middels een interview verkregen

(zie bijlage B *Interviewprotocol*). Kwalitatief onderzoek levert grote hoeveelheden informatie op. Deze data werden gegroepeerd en geanalyseerd, dit is een cyclisch proces. Bij inhoudsanalyse stelde de onderzoeker regels op om data in categorieën te ordenen (Nieswiadomy, Maten–ter–Speksnijder en Hoogerduijn, 2013).

2.2 Onderzoeksveld

Dit dossieronderzoek en het interview met de MDL–artsen vond plaats binnen MST op de afdeling polikliniek Maag–Darm en Leverziekten (MDL–poli).

2.3 Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie waren patiënten met diagnose NAFLD/NASH met een leverfibrosegraad F0–F1 tot en met F4, die een behandelrelatie hebben met de MDL–arts en verpleegkundig specialist op de polikliniek MDL in MST. De patiënten met F0–F1 hebben de mogelijkheid verwezen te worden naar de eerstelijnszorg. De selectie vindt plaats zoals beschreven bij de in– en exclusiecriteria.

2.4 Inclusiecriteria

De volgende patiënten werden geïnccludeerd binnen dit onderzoek: chronische leverpatiënten die een Fibroscan® hebben ondergaan in de periode van 1 januari 2015 tot 1 april 2017 met de diagnose NAFLD/NASH, die een behandelrelatie hebben met de MDL–arts en verpleegkundig specialist op de polikliniek MDL in MST.

2.5 Exclusiecriteria

De volgende patiënten waren niet geïnccludeerd binnen dit onderzoek: patiënten vanuit extern ziekenhuis of extern afdeling met de diagnose NAFLD/NASH. Patiënten met één van de volgende aandoeningen kwamen niet in aanmerking voor het verrichten van de fibroscan® in verband met het geven van foutieve meetwaarden:

- Ascites
- Acute hepatitis
- Extrahepatische cholestase
- Rechts decompensatio cordis
- TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
- Intrahepatische tumoren
- Patiënten met een pacemaker of implanteerbare cardioverter–defibrillator (ICD)

2.6 Operationaliseren van begrippen

De onderzoekspopulatie waren patiënten met de diagnose NAFLD/NASH die een behandelrelatie hebben met de MDL-arts op de polikliniek MDL in MST. Deze patiënten hebben een fibroscan® ondergaan op de afdeling MDL binnen de periode 1 januari 2015 tot 1 april 2017.

De uitslagen van de fibroscan® kunnen als volgt zijn:

Cutoff values for F 0–F1 <6.6 kPa of lager

Cutoff values for F ≥ 2 = 6.6 kPa

Cut off values for F ≥ 3 = 10.3 kPa

Cut off values for F4 = 14.6 kPa of hoger

2.7 Dataverzameling

Het verzamelen van empirische data werd door de onderzoeker verricht in de periode november 2016 tot en met 1 april 2017 op de afdeling MDL in MST. Vanuit het elektronisch dossier en het uitslagensysteem binnen het ziekenhuis (X-care) werden de uitslagen verkregen. Het ging om de uitslag van de fibroscan®. Daarnaast werd in het dossier teruggekeken wat de behandelend arts met de uitslag van de fibroscan® heeft gedaan in het behandelplan. Dit was terug te vinden in het Digitale Status Voering (DSV) bij het kopje beleid en terug te vinden in de medische verslaglegging welke naar de huisarts was verstuurd. De behandelend MDL-arts werd bevraagd middels een open interview wat de beweegredenen waren om dezelfde patiënt wel of niet naar de eerstelijnszorg te verwijzen. Er werd geen steekproef uitgevoerd omdat men het maximale aantal van drie MDL-artsen wilde interviewen. Retrospectief gezien zal 'tijd' een mogelijke belemmerende factor zijn om de juiste beweegredenen te herinneren. Het interview werd opgeschreven. De data werden woordelijk uitgeschreven (transcriberen). Hieruit werd een inhoudsanalyse opgesteld hoe de data werden gegroepeerd, te gebruiken voor de data-analyse.

2.8 Methodologische kwaliteit en betrouwbaarheid

Er werd een verklaring van een (niet) WMO plichtig onderzoek aangevraagd bij de Medische Ethische Commissie (METC), nadat het onderzoeksplan was opgesteld. Deze verklaring is bekend onder METC kenmerk K16–95. Het betrof een medisch wetenschappelijk onderzoek middels dossieronderzoek, deze zijn niet WMO plichtig, maar valt wel onder de Wet op Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP). Gezien het feit dat dit onderzoek niet WMO-plichtig was en een dossieronderzoek betrof, werd de patiënt niet om toestemming gevraagd. De onderzoeker heeft een behandelrelatie met de patiënt, hetgeen inhield dat de patiënt niet om toestemming hoefde te worden

gevraagd (Palen van der, 2015). De patiëntengegevens werden gecodeerd. De verkregen gegevens middels wetenschappelijk onderzoek, zoals uitslag fibroscan®, lengte, leeftijd, gewicht van de patiënt, labwaarden zoals alat waarde, trombocytenaantal, comorbiditeit van DM type 2, waarde triglyceriden, glucosewaarde, wel/geen insulinegebruik, wel/geen statinegebruik, wel/geen antihypertensivagebruik, wel/geen roker, worden, na het sluiten van het onderzoek, minimaal 15 jaar bewaard binnen MST, in het daarvoor bestemde archief te Zwolle. In het digitaal dossier werd aangegeven dat een patiënt deelneemt aan desbetreffend onderzoek en dat het digitale dossier, in verband met het onderzoek, gedurende 15 jaar bewaard moet blijven. Het digitaal dossier wordt niet opgeschoond, ook niet door het centraal medisch archief (Houterman, 2016). Na het verstrijken van de bewaartermijn zal de onderzoeker met het hoofd van de medische administratie bepalen welke informatie zal worden vernietigd. De directie van de zorginstelling draagt de eindverantwoordelijkheid voor de archivering van de documenten, welke in de instelling bewaart dienen te worden (Houterman, 2016).

Allereerst werden de gegevens vastgelegd in Excel.

De kwantitatieve onderzoeksgegevens werden geanalyseerd middels beschrijvende statistiek met behulp van SSPS versie 23.0.

Continue variabelen werden weergegeven als gemiddelde met standaard deviatie (normale verdeling) of als mediaan met interkwartiel range (niet normale verdeling). Categoriele (zowel nominaal als ordinaal niveau) variabelen werden weergegeven als aantal met bijbehorend percentage (Twisk, 2014). Te weten de resultaten van de fibroscan®, gewicht, verhoogd alat, trombopenie, DM type 2, triglyceriden, glucosewaarden, lengte, leeftijd naast de dichotome (onafhankelijke) determinanten, wel/geen roker, wel/geen insulinegebruik, wel/geen statinegebruik, wel/geen antihypertensiva en het gegeven wel/geen terugverwijzing naar de eerstelijnszorg van de leverpatiënt. De variabelen werden als volgt verdeeld;

- ◆ Patiëntnummer werd weergegeven in cijfers startend van nummer 1.
- ◆ Fibroscan uitslag werd weergegeven in F0=1, F1=2, F2=3, F3=4, F4=5
- ◆ Lengte in cm werd weergegeven in >150cm=1, >160cm=2, 170cm=3, 180 cm=4, 190cm=5
- ◆ Leeftijd in jaren werd weergegeven in >20jaar=1, >30 jaar=2, >40 jaar=3, >50 jaar=4, >60jaar=5, >70 jaar=6
- ◆ Gewicht in kg werd omgezet naar >50kg=1, >60kg=2, >70kg=3, >80kg=4, >90 kg=5, >100kg=6, >110kg=7, >120 kg=8, >130 kg=9, >140 kg=10
- ◆ Verhoogd alat-waarde werd weergegeven als >50 U/l, 1=ja, 2=nee
- ◆ Thrombopenie werd weergegeven als $<150 \times 10^3$ per mm^3 , 1= ja, 2= nee
- ◆ Diabetes Mellitus type II werd weergegeven als, 1=ja, 2=nee
- ◆ Verhoogde triglyceriden werd weergegeven als >2.2 mmol/l, 1=ja, 2=nee

- ◆ Glucosewaarde werd weergegeven als > 7.8 mmol/l, 1=ja, 2=nee
- ◆ Insulinegebruik werd weergegeven als 1=ja, 2=nee
- ◆ Statinegebruik werd weergegeven als 1=ja, 2=nee
- ◆ Antihypertensivagebruik werd weergegeven als 1=ja, 2=nee
- ◆ Roker werd weergegeven als 1=ja, 2=nee

Voor relatie van continue variabelen met wel/geen terugverwijzing naar eerstelijnszorg werd gebruik gemaakt van de Pearson's correlatie coëfficiënt of de parametrische toets (bij niet normale verdeling). Hiermee kan er samenhang, associatie of relatie statistisch worden aangetoond. Voor de relatie van categoriale (zowel nominaal als ordinaal) variabelen met wel/geen terugverwijzing naar eerstelijnszorg werd gebruik gemaakt van de Chi-kwadraat test.

Indien deze relaties een p-waarde < 0.10 hadden, werden ze meegenomen in een multivariate logistische regressie analyse.

De kwalitatieve onderzoeksgegevens werden geanalyseerd met behulp van ATLAS.ti (Twisk, 2014). De 3 interviews waren woordelijk uitgeschreven. Met behulp van ATLAS.ti werd er gecodeerd. Er werden open labels aan stukken tekst gehangen om aan te geven waar dit stukje tekst over gaat. Elk fragment kon meerdere labels krijgen, zodat men per thema of trefwoord kon analyseren. Tevens kon men aan de hand van deze codering verschillende groepen, oftewel families identificeren.

Resultaten

Dit onderzoek betreft een mixed-method onderzoek. De resultaten worden op deze manier ook weergegeven.

3.1 Kwantitatieve data

Demografische gegevens:

Een totaal aantal van 450 patiëntendossiers van patiënten die een fibroscan® hadden ondergaan vanaf 1 januari 2015 tot 1 april 2017 werden bestudeerd. Van de 450 patiëntendossiers voldeden er 145 aan de inclusiecriteria. De fibroscan-uitslagen van 145 patiënten met een NAFLD/NASH werden in een Excel-overzicht genoteerd. Verdere resultaten van het gewicht, verhoogd alat, trombopenie, DM type 2, triglyceriden, glucosewaarden, lengte, leeftijd naast de dichotome (onafhankelijke) determinanten, wel/geen roker, wel/geen insulinegebruik, wel/geen statinegebruik, wel/geen antihypertensiva en het gegeven wel/geen terugverwijzing naar de eerstelijnszorg van de leverpatiënt werden in hetzelfde Excel-overzicht bijgeschreven.

Tabel 1 laat de hoeveelheid uitslagen van de Fibroscan® zien met de afzonderlijke fibroscan® scores te verdelen vanaf F0 naar F4. Hieruit blijkt dat 86 NASH/NAFLD patiënten een F0–F1 fibrose hebben. Dit is 59,3 % van het totaal aantal NASH/NAFLD patiënten, die een fibroscan® hebben ondergaan.

Tabel 1

Overzicht uitslagen fibroscan®

Valide	Aantal	In %
F0	65	44.8
F1	21	14.5
F2	27	18.6
F3	19	13.1
F4	13	9.0
Totaal	145	100.0

Onderstaande tabel 2 geeft de karakteristieken weer van de 145 geïncludeerde patiënten met een NASH/NAFLD diagnose en een F0–F1 fibrose. Dit laat zien dat 49,7 % van de gevallen een verhoogd alat heeft en 50,3 % niet. 9 % van de patiënten met een NASH/NAFLD hebben een trombopenie. Er hebben 35,2 % patiënten DMII, 64,8 % patiënten met NASH/NAFLD niet. 57,2 % van de patiënten met NASH/NAFLD hebben geen verhoogd triglyceridengetal en 73,8 % van de NASH/NAFLD patiënten ook geen verhoogde bloedsuiker. 34,5 % van de NASH/NAFLD patiënten gebruikt

een statine. Minder dan de helft van de NASH/NAFLD patiënten gebruikt antihypertensiva, namelijk 43,4 %. Er waren 79,3% patiënten met NASH/NAFLD, die niet rookten.

Tabel 2

Karakteristieken van geïncludeerde patiëntendossiers

		Aantal	In %
Alat	ja	72	49.7
	nee	73	50.3
Thrombopenie ²	ja	13	9.0
	nee	130	89.7
DM II	ja	51	35.2
	nee	94	64.8
Triglyceriden ³	ja	54	37.2
	nee	83	57.2
Glucose ⁴	ja	32	22.1
	nee	107	73.8
Insuline	ja	8	5.5
	nee	137	94.5
Statinegebruik	ja	50	34.5
	nee	95	65.5
Antihypertensiva	ja	63	43.4
	nee	82	56.6
Roker	ja	30	20.7
	nee	115	79.3
Hypertensie	ja	65	44.8
	nee	80	55.2

De lengte van de onderzoekspopulatie varieert van 152 cm tot maximaal 200 cm. Patiënten met NASH/NAFLD binnen dit onderzoek wegen tussen 48 en 159 kilogram. De jongste patiënt was 21 jaar en de oudste 82 jaar. Dit wordt overzichtelijk weergegeven in tabel 3.

² Thrombopenie: ontbreken van 2 waarden (percentage 1,4)

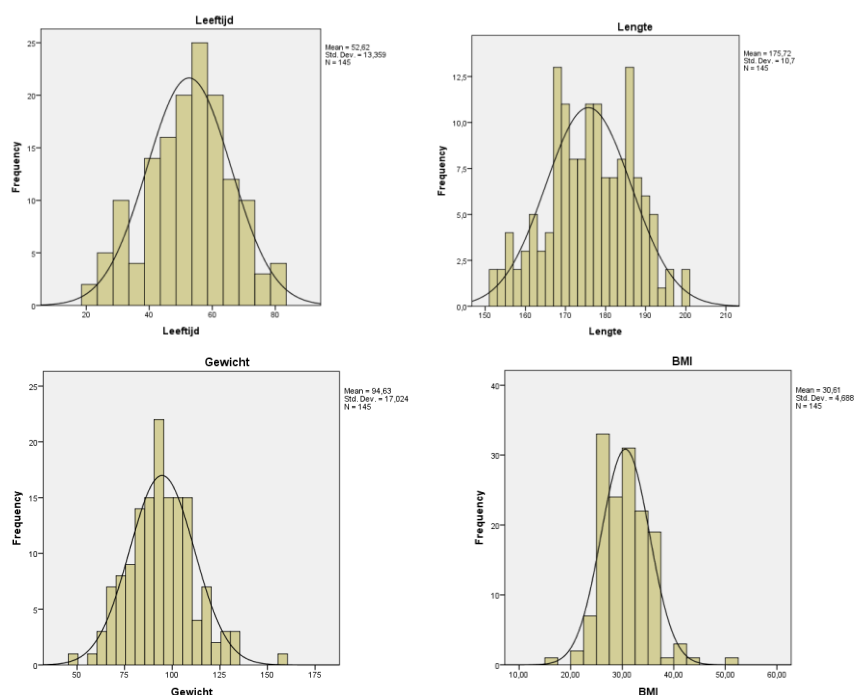
³ Triglyceriden: ontbreken van 8 waarden (percentage 5,5)

⁴ Glucosewaarden: ontbreken van 6 waarden (percentage 4,1)

Tabel 3
Overzicht continue variabelen

		Lengte	Leeftijd	Gewicht	BMI
Aantal	Valide	145	145	145	145
	Invalide	0	0	0	0
Gemiddelde		175.72	52.62	94.63	30.6145
Mediaan		176.00	54.00	94.00	30.5556
Standaard deviatie		10.700	13.359	17.024	4.68840
Minimum		152	21	48	16.22
Maximum		200	82	159	50.54
Kwartielen	25	168.00	44.00	83.50	26.8870
	75	184.00	61.50	105.00	33.3131

Omgezet in histogrammen ziet men deze afbeeldingen in onderstaand figuur 1.



Figuur 1

Histogrammen leeftijd, lengte, gewicht en BMI

In bovenstaande histogrammen ziet men een normale verdeling van de waarden: leeftijd, lengte, gewicht en BMI.

In antwoord op de onderzoeksvraag wil men weten hoeveel patiënten met een NASH/NAFLD beeld en een fibrosegraad F0/F1 naar de huisarts werden verwezen.

Van de 86 NASH/NAFLD patiënten werden er 29 patiënten met een F0–F1 fibrose verwezen naar de huisarts. Opvallend hierbij is dat er 3 patiënten met een hogere graad van fibrose ook verwezen zijn naar de huisarts. Daarentegen zijn er 57 patiënten met NASH/NAFLD fibrosegraad F0/F1 niet verwezen naar de huisarts. Dat is 66,3 %.

Onderstaande tabel 4 geeft de juiste waarden weer.

Tabel 4

NASH–NAFLD F0/F1 terugverwezen naar huisarts

	F0–F1	F2–F3–F4	Totaal
ja	29	3	32
in %	33.7 %	5.1 %	22.1 %
nee	57	56	113
in %	66.3 %	94.9 %	77.9%
Totaal	86	59	145
	100.0%	100.0 %	100.0 %

Voor de relatie van categoriale (zowel nominaal als ordinaal) variabelen met wel/geen terugverwijzing naar eerstelijnszorg, werd gebruik gemaakt van de Chi-kwadraattest of Fisher exact test. Om aan te geven of bovenstaande uitslag niet op een toeval berust. Tevens probeert men middels de Chi-kwadraattest te laten zien dat er een samenhang bestaat tussen fibrosegraad en verwijzing naar de huisarts.

Op grond van de p-waarde (0,00) kan de conclusie worden getrokken dat er wel degelijk een relatie bestaat tussen de waarde van de fibroscan® F0–F1 en het verwijzen naar de huisarts.

Tevens is er onderzocht of de volgende categoriale variabelen roken, verhoogd alat, thrombopenie, verhoogd triglyceriden, verhoogde glucosewaarden, insulinegebruik, DMII, hypertensie, statinegebruik, antihypertensiva gebruik door een NASH/NAFLD patiënt met een F0/F1 fibrosegraad een relatie heeft met het verwijzen naar de huisarts. Dit is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6*Overzicht Chi-Kwadraat test : categoriale variabelen relatie verwijzen naar huisarts*

Categoriale variabelen	Chi-Kwadraattest
Roken	0.791
Verhoogd ALAT	0.649
Thrombopenie	1.0
DMII	0.097
Triglyceriden	0.339
Verhoogde glucosewaarden	0.359
Insuline gebruik	1.0
Statinegebruik	0.805
Antihypertensiva gebruik	0.160
Hypertensie	0.241

Tabel 6 geeft weer dat de categoriale variabele DMII invloed zou hebben op de verwijzing naar de huisarts, want de p-waarde is net lager dan 0,10. Visueel zal dit inzichtelijk worden gemaakt in tabel 7. Namelijk dat 77,9 % patiënten met DMII niet worden terugverwezen naar de huisarts en op de MDL-poli onder controle blijven.

Tabel 7*Terugverwezen NASH-NAFLD patiënten Fo-F1 met DMII naar de huisarts*

		ja	nee	Totaal
DMII	ja	3	16	19
	in %	10.3%	28.1%	22.1%
	nee	26	41	67
	in %	89.7%	71.9%	77.9%
Totaal		100%	100%	100 %

Verdere uitkomsten uit tabel 6 geven weer dat de resterende categoriale variabelen geen samenhang met een verwijzing naar de huisarts laten zien.

Er is geen multivariate logistische regressie uitgevoerd, daar er maar 1 verklarende variabele is gevonden. Namelijk dat er mogelijk een relatie bestaat tussen de waarde van de fibroscan® F0-F1 en het verwijzen naar de huisarts. Met 1 variabele is een multivariate logistische regressie niet mogelijk.

3.2 Kwalitatieve data

Demografische gegevens;

Er hebben 3 interviews met drie MDL-artsen plaatsgevonden. Ze hebben als MDL-arts respectievelijk 16 jaar, 6 jaar en 6 jaar ervaring. De MDL-artsen hebben in MST de laatste 3 jaar ervaring met interpretatie van de uitslag van de fibroscan®. Deze 3 artsen houden zich bezig met de behandeling en begeleiding van NASH/NAFLD patiënten. Zij vragen de fibroscan® aan. Wanneer uit de kwantitatieve data niet duidelijk werd waarom de NASH/NAFLD patiënt niet was verwezen naar de huisarts, werden deze patiëntendata verzameld en in een gepland interview besproken met de eigen MDL-arts. Uiteindelijk werden er 20 patiënten besproken, met hun eigen MDL-arts.

De volgende vraag werd gepresenteerd: Wat waren de beweegredenen waarom u deze patiënt **niet** heeft terugverwezen naar de eerstelijnszorg, met een fibrose van F0-F1? Bij onduidelijkheden werd er doorgevraagd.

Bij een aantal patiënten was er sprake van dynamiek in de biochemie. Aanwezigheid van DMII is een reden om patiënten met NASH/NAFLD niet te verwijzen naar de huisarts, er bestaat een verhoogd risico op het ontstaan van HCC. Ongeacht staat van fibrose. Eén patiënt had een belastende familie-anamnese met HCC in de voorgeschiedenis. Voor enkele patiënten was het moment van terugverwijzen naar de huisarts nog te vroeg daar er nog secundaire zaken meespeelden. Eén patiënt had een verhoogde alat-waarde als gevolg van medicatiegebruik.

Opvallend was dat bij bespreking van deze patiënten de MDL-arts aangaf dat er voor een aantal patiënten geen reden meer was om deze te controleren bij de MDL. Gezien comorbiditeit van DMII, (hoge) leeftijd en nu normale leverwaarden zouden deze patiënten bij het volgend consult wél een verwijzing krijgen naar de huisarts. Een patiënt kwam regelmatig niet op de afspraak bij de MDL-arts en werd om deze reden verwezen naar de huisarts.

Verderop in het interview werden de voorwaarden besproken, die nodig zijn voor interpretatie van een fibroscan® uitslag;

- ◆ ruim voldoende ervaring hebben om de uitslag te kunnen beoordelen. Op de hoogte zijn van variatie in metingen van de fibroscan®, met een goede mediaan (gemiddelde).
- ◆ kennis hebben van patiëntgebonden en ziektegebonden problematiek van patiënt, om de uitslag van de fibroscan® te kunnen interpreteren.
- ◆ patiënt is op de hoogte van de voorbereiding voorafgaand aan de fibroscan® en deze wordt ook zodanig uitgevoerd.

- ◆ gedegen ervaring van degene die de fibroscan® uitvoert is een must hetgeen de betrouwbaarheid van de uitslag van de fibroscan® alleen maar ten goede komt.
- ◆ met de wetenschap van nu is het belangrijk regelmatig de fibroscan® te herhalen. Eén uitslag van de fibroscan® is een momentopname, een 2^e uitslag fibroscan® leert hoe betrouwbaar de uitslag van de eerste fibroscan® is. Bij *twijfel* de fibroscan® laten herhalen (zie bijlage E Kwalitatieve data ATLAS-ti).

Bij doorvragen kwam de volgende vraag ter sprake;

Welk advies zou de huisarts van de MDL-arts moeten krijgen wanneer een NASH/NAFLD patiënt met een fibrose F0-F1 verwezen wordt naar de eerstelijns?

Het advies aan de huisarts zou kunnen zijn; Jaarlijks laboratoriumcontrole op leverwaarden, naast bepaling glucosewaarden en het lipidenprofiel. Een overweging zou kunnen zijn één keer per drie jaar een fibroscan® controle te laten verrichten door de VS. Een advies voor de huisarts moet dan ook duidelijk in de verslaglegging weergegeven worden. Met daarin ook afspraken wanneer contact op te nemen met de VS of MDL-arts (zie bijlage E Kwalitatieve data ATLAS.ti).

Wanneer men besluit deze patiënten op de polikliniek onder controle te houden, kunnen de controles als volgt plaatsvinden bijvoorbeeld; 1 x jaar bij de VS en 1 x jaar bij de MDL-arts.

Gezien de vraag “Wat waren de beweegredenen waarom u deze patiënt **wel** heeft terugverwezen naar de eerstelijnszorg, met een fibrose van F0-F1? “ niet besproken daar de beweegredenen duidelijk zijn. Namelijk normaal alat-waarde met een fibroscanscore F0-F1 bij de NASH/NAFLD patiënt kan door de huisarts worden gecontroleerd (Mikolasevic, 2016).

Discussie en conclusie

Opzet van dit onderzoek was antwoord krijgen op de volgende onderzoeksvraag: Zijn de patiënten met de diagnose Non Alcoholische Fatty Liver Disease (NAFLD) en Non alcoholische Steatose Hepatitis (NASH), gediagnosticeerd als fibrosegraad F0/F1, terugverwezen naar de eerstelijnszorg vanaf 1 januari 2015 tot 1 april 2017 van de polikliniek MDL in MST? Uit dit onderzoek blijkt dat van de 145 NASH/NAFLD patiënten, 86 patiënten een fibrose F0-F1 hebben, waarvan 29 patiënten zijn verwezen naar de huisarts. Daarentegen zijn 57 NASH/NAFLD patiënten met fibrosegraad F0-F1 op de MDL-poli onder controle gebleven. Ondanks wat in de literatuur wordt aangegeven, blijven deze patiënten langer op de MDL-poli onder controle, terwijl deze patiënten ook goed bij de huisarts kunnen worden gecontroleerd.

De volgende deelvragen werden geformuleerd; Waren er factoren (uitslag fibroscan, lengte, leeftijd, gewicht, verhoogd alat, trombopenie, DM type 2, triglyceriden, glucosewaarde, insulinegebruik, statinegebruik, antihypertensiva, roker, niet-roker) die gerelateerd waren aan het wel/niet terugwijzen van NAFLD/NASH-patiënten met fibrosegraad F0/F1 naar de eerste lijn? Uit eerder beschreven resultaat bleek dat er significante relatie bestaat tussen de waarde van de fibroscan® F0-F1 en het verwijzen naar de huisarts. Tevens bleek uit eerder besproken resultaten dat 77,9 % NASH/NAFLD patiënten met DMII niet worden terugverwezen naar de huisarts en op de MDL-poli onder controle blijven. Bij een lage fibrosegraad F0-F1 bij NASH/NAFLD patient kan het enig tijd duren voordat er HCC wordt ontwikkeld. Deze patiënten kunnen goed bij de huisarts worden gecontroleerd, evenals voor hun metabool syndroom (Mikolasevic et al. (2016).

De onderzoeker wil weten waarom er een relatie bestaat tussen eerder genoemde categoriale variabelen. Er zijn interviews met 3 MDL-artsen afgenomen om meer duidelijkheid hierover te verkrijgen. De volgende vraag werd gesteld;

Wat waren de beweegredenen van de MDL-arts om patiënten met NAFLD/NASH met fibrosegraad F0/F1 **niet** terug te verwijzen naar de eerstelijnszorg?

Bij een aantal patiënten was er sprake van dynamiek in de biochemie. Aanwezigheid van DMII is een reden om patiënten met NASH/NAFLD niet te verwijzen naar de huisarts, er bestaat een verhoogd risico op het ontstaan van HCC. Ongeacht staat van fibrose. Eén patiënt had een belastende familie-anamnese met HCC in de voorgeschiedenis. Voor enkele patiënten was het moment van terugverwijzen naar de huisarts nog te vroeg daar er nog secundaire zaken meespeelden.

Eén patiënt had een verhoogde alat-waarde als gevolg van medicatiegebruik.

Deze resultaten geven weer dat er niet altijd eenduidig beleid is ten aanzien van het terugverwijzen naar de huisarts van NAFLD/NASH-patiënten met fibrosegraad F0/F1. Elke MDL-arts handelt naar eigen evidenced based mening en visie. Op zichzelf staand prima redenen, maar er is geen uniformiteit in het handelen. Er is onduidelijkheid over welke afkapwaarde van de leverwaarde (alat) moet worden gehanteerd, wanneer (met of zonder DMII) deze patiënten naar de huisarts kunnen worden verwezen. Huisarts is de juiste persoon om de DM type II te controleren en begeleiden. De huisarts heeft inhoudelijke kennis hieromtrent en beschikt over goede en valide huisartsrichtlijn (NHG, 2017) ten aanzien van DMII. Opvallend was dat ten tijde van dit onderzoek bij bespreking van de patiënten, bij nader inzien de patiënt wél naar de huisarts konden worden verwezen. Men had hier meer aandacht voor lopende dit onderzoek op de afdeling MDL.

Verder in het interview werd besproken wat er nodig is om een fibroscan® goed te interpreteren. De volgende aandachtspunten zijn volgens de MDL-artsen belangrijk:

- ◆ ruim voldoende ervaring hebben om de uitslag te kunnen beoordelen. Op de hoogte zijn van de variatie in de metingen van de fibroscan®, met een goede mediaan (gemiddelde).
- ◆ kennis hebben van de patiëntgebonden en ziektegebonden problematiek van de patiënt om de uitslag te kunnen interpreteren.
- ◆ patiënt is op de hoogte van de voorbereiding voorafgaand aan de fibroscan® en deze wordt ook als zodanig uitgevoerd.
- ◆ gedegen ervaring van degene die de fibroscan® uitvoert is een must, hetgeen de betrouwbaarheid van de uitslag van de fibroscan® alleen maar ten goede komt.
- ◆ met de wetenschap van nu is het belangrijk regelmatig de fibroscan® te herhalen. Eén uitslag van de fibroscan is een momentopname, een tweede uitslag leert hoe betrouwbaar de uitslag van de eerste fibroscan® is. Bij *twijfel* de fibroscan® laten herhalen, dit geeft soms discrepantie weer (Deze bevinding wordt niet bevestigd in de literatuur)

Bovenstaande laat zien dat er ervaring is bij de MDL-artsen om de fibroscan® uitslag te interpreteren, maar hoe gaat men er in de praktijk mee om? Pang et al (2014) gaven aan dat er meer onderzoek nodig is, om hier meer duidelijkheid over te verkrijgen. Dit onderzoek geeft weer dat ervaring om de fibroscanuitslag te kunnen beoordelen een must is. Degene die de fibroscan® uitvoert moet ook ervaren zijn. Fabrellas et al (2013) bevestigt dat een VS de fibroscan® prima kan uitvoeren. Ervaring van de MDL-arts leert dat er soms een tweede uitslag van de fibroscan® nodig is om de eerste uitslag van de fibroscan® beter te kunnen interpreteren. Dit is opvallend, namelijk Mikolasevic et al. (2016) toonden aan dat de fibroscan® een hoge mate van betrouwbaarheid heeft om patiënten met chronische leverziekte (Non-alcoholische-Fatty-Liver-Disease (NAFLD)) significante leverfibrose/-cirrose aan te tonen. Naar deze bevinding zal verder onderzoek naar gedaan moeten worden in de praktijk.

In dit onderzoek werd gevraagd aan de MDL-arts welk advies de huisarts zou moeten krijgen om deze patiënten adequaat te kunnen controleren:

- ◆ laboratoriumcontrole door de huisarts 1x jaar met leverwaarden, glucosewaarden en lipidenprofiel, met 1x 3 –5 jaar een fibroscan® controle door de VS.
- ◆ in de verslaglegging een duidelijk advies/kader wat te ondernemen bij afwijkende waarden. Bij vragen kan er laagdrempelig contact met VS en/of desbetreffende MDL-arts worden opgenomen.
- ◆ de VS is een goed eerste aanspreekpunt voor de huisarts.

Wetenschappelijk onderzoek wordt gedaan met verschillende populaties en grote verschillen in omvang van cohort. Van enkele honderden mensen tot ver boven de duizend. Beperking van dit onderzoek is een klein cohort aan patiënten en een gering aantal MDL-artsen. Tevens is de tijdfactor een beperkende factor bij dit

onderzoek. Gedurende het onderzoek werd ook duidelijk dat het moment van interviews afnemen te vroeg in het onderzoekproces is uitgevoerd. Met de wetenschap van de kwantitatieve resultaten zou men liever de interviews na de statistische analyse hebben gevoerd. De onderzoeker zou de MDL-arts gedetailleerder hierover kunnen hebben bevraagd. De onderzoeker heeft vanaf het begin verschillende factoren uit bestaande artikelen benoemd, wat enigszins een associatie zou kunnen hebben op het verwijzen van de NASH/NAFLD patiënt met fibrosegraad F0/F1 naar de huisarts. Deze factoren zijn een gevolg van aanwezigheid van NASH/NAFLD beeld. De glucosewaarde zou bij een volgend onderzoek beter vervangen kunnen worden door glucosewaarde HbA1C. Deze waarde zegt iets over een periode van bijvoorbeeld drie maanden en de glucosewaarde iets van dat moment. Bij een volgend onderzoek zouden per factor meerdere categorieën kunnen worden bepaald, zodat er meer onderscheid gemaakt kan worden, waardoor er betere uitspraken kunnen worden gemaakt.

Advies

Op basis van dit onderzoek zou het advies naar de MDL-arts kunnen zijn:

NASH/NAFLD F0-F1 patient met aanwezigheid van DMII kan gecontroleerd worden bij de huisarts en diens praktijkondersteuner/diabetesverpleegkundige binnen de gestelde richtlijnen (NHG, 2017). Opstellen van een protocol of zorgpad NASH/NAFLD patiënt op de polikliniek MDL MST door VS in samenwerking met de MDL-arts. Hierin worden de labaanvragen beschreven, de frequentie wanneer dit moet worden gecontroleerd, welke momenten de patiënt op de poli komt en bij wie (VS/MDL-arts). In dit zorgpad of protocol staat beschreven in welke frequentie de aanvraag van de fibroscan® moet worden gedaan. Daarbij ook beschreven wanneer er uitgebreider onderzoek moet worden aangevraagd en door wie. Tevens wordt beschreven bij normaal alat-waarde (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) , ter perse) de patiënt terugverwezen kan worden naar de huisarts. Advies aan de huisarts zou kunnen zijn:

- ◆ Eén keer per jaar laboratoriumcontrole met leverwaarden, glucosewaarden en lipidenprofiel, met één keer in de drie tot vijf jaar een fibroscan® controle.
- ◆ In de verslaglegging een duidelijk advies/kader wat te ondernemen door de huisarts bij afwijkende leverwaarden. Bij vragen kan, laagdrempelig, als eerste contact met de VS worden opgenomen.

Het uitvoeren van de fibroscan® kan door de VS worden gedaan.

De resultaten van dit onderzoek kan een eerste stap zijn om landelijk (Nederlandse

vereniging van hepatologen (NVH), V&VN Netwerk lever) een discussie te starten en gezamenlijk afspraken hierover te maken.

Literatuur

- Arends, J.E., Knegt, R.J. de , Erpecum, K.J. van & Hoepelman, I.M. (2007). *Diagnostiek van leverfibrose en -cirrose*. Opgeroepen op mei 30, 2016, van Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde:
<https://www.ntvg.nl/system/files/publications/2007115020001a.pdf>
- Cardoso, A., Carvalho-Filho, R.J., Stern, C., Dipumpo, A., Giuily, N., Ripault, M. & Marcellin, P. (2012). Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver International*, 612–621.
- Castera, L., Chan, H.L.Y., Arrese, M., Afdhal, N., Bedossa, P., Friedrich-Rust, M., Han, K., Pinzani, M. (2016). *Guidelines currently available non-invasive methods*. Opgeroepen op oktober 21, 2016, van EASL, the home of hepatology:
<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/non-invasive-tests-for-evaluation-of-liver-disease-severity-and-prognosis/report/5>
- Castera, L., Forns, X. & Alberti, A. (2008). Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*, 835–847.
- 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) . (ter perse). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. Opgeroepen op juni 04, 2017, van European Association for the Study of the Liver:
<https://www.easl.eu/medias/cpg/NAFLD-non-alcoholic-fatty-liver-disease/English-report.pdf>
- Fabrellas, N., Alemany, M., Urquizu, M., Bartres, C., Pera, G., Juvé, E. & Rodriguez, L. (2013). Using transient elastography to detect chronic liver diseases in a primary care nurse consultancy. *Nursing research*, 450–454.
- Houterman, S. (2016, mei 10). STZ SOP: A2 Archiveren studie, procedure PD-009068. *Procedure MST wetenschappelijk onderzoek*. Enschede, Overijssel, Nederland: MST.

- Kwok, R., Chow Choi, K., Wong, G., Zhang, Y., Chan, H., Luk, A. & Wong, V. (2016). Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gastroenterology and Hepatology*, 1359–1368.
- LabDx Holding B.V. (2017). *Labuitslag*. Opgeroepen op 04 28, 2017, van www.labuitslag.nl: <https://www.labuitslag.nl/bloedonderzoek/>
- Lambregts, J. (2012, maart 8). *Beroepsprofiel Verpleegkundig Specialist*. Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, Verpleegkundigen en Verzorgenden 2020, Utrecht.
- Meyers, R.P., Pomier-Layrargues, G., Kirsch, R., Pollet, A., Beaton, M., Levstik, M. & Duarte-Rojo, A. (2012). Discordance in fibrosis staging between liverbiopsy and transient elastography using the Fibroscan XL-probe. *Journal of Hepatology*, 564–570.
- Mikolasevic, I., Orlic, L., Franjic, N., Hauser, G., Stimac, D. & Milic, S. (2016). Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – Where do we stand? *World Journal of Gastroenterology*, 7236–7251.
- National Center for Biotechnology Information, U. N. (2016, juni 09). Pubmed. Bethesda MD, 20894 , USA.
- Naveau, S., Lamouri, K., Pourcher, G., Njiké-Nakseu, M., Feretti, S., Courie, R. & Tranchart, H. (2014). The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. *Springer Science+ Business Media New York*, 1693–1701.
- Nederlandse huisartsengenootschap. (2017). *Nederlandse huisartsengenootschap*. Opgeroepen op juni 04, 2017, van Richtlijnen en praktijk NHG: www.nhg.org/standaarden/samenvatting/diabetes-mellitus-type-2#idp21264368
- Nieswiadomy, R.M., Maten ter-Speksnijder, A., Hoogerduijn, J. (2013). *Verpleegkundige onderzoeksmethoden*. Amsterdam: Pearson Benelux B.V.

- Palen van der, J. (2015, oktober 1). Goedkeuringsprocedure niet WMO–plichtige studies. Enschede, Overijssel, Nederland: MST Enschede.
- Pang, J.X.Q., Zimmer, S., Niu, S., Crotty, P., Tracey, J., Pradhan, F., Shaheen, A.A.M. & Meyers, R.P. (2014). Liver Stiffness bij Transient elastography predicts liver related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *Plos one*.
- Schippers, E.I. (2016, juni 28). Wachttijden in de (geestelijke) gezondheidszorg. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.
- Twisk, J.W.R. (2014). *Inleiding in de toegepaste biostatistiek*. Amsterdam: Reed business Education.
- Verveer, C., Zondervan, P.E., Kate ten, F.J.W., Hansen, B., Janssen, H.L.A. & Knecht de, R.J. (2012). Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B en C. *Liver International*, 622–628.
- Wang, J., Chuang, S., Lu, S., Hung, C., Kuo, C., Tai, W. & Chiou, S. (2014). Baseline and serial liver stiffness measurement in prediction of portal hypertension progression for patients with compensated cirrhosis. *Liver international*, 1340–1348.

Bijlage A De Fibroscan

Het onderzoek middels de Fibroscan® is een non-invasieve methode om levercirrose te kunnen definiëren en leverfibrose uit te sluiten. De Fibroscan® heeft 2 probes. Een maat M en een maat XL. Afhankelijk van de omvang van de romp van de patiënt maakt men een keuze welke probe men gebruikt tijdens het onderzoek. Het activeren van de probe tussen de intercostale ruimte aan de rechterzijde van de patiënt brengt een drukgolf teweeg door de lever. Wanneer er een mate van verbindweefseling is, zal de lever star zijn qua bewegingen. Wanneer er geen sprake is van bindweefselvorming zal de lever soepeler/elastischer zijn. De uitslagen worden in de eenheid kilo-pascal (kPa) uitgedrukt.

Het onderzoek is eenvoudig te ondergaan voor de patiënt, duurt niet lang en is niet pijnlijk. Het onderzoek wordt uitgevoerd op de polikliniek. De patiënt wordt verzocht op de onderzoekstafel te gaan liggen, met zijn/haar rechterarm onder zijn/haar hoofd. Het verrichten van het onderzoek met de Fibroscan® duurt ongeveer tien minuten. De patiënt moet drie uur nuchter zijn voor het onderzoek. Wanneer de patiënt wel zou eten, kan de Fibroscan® bij een hardwerkende lever, na het nuttigen van een maaltijd, vals verhoogde uitslagen weergeven. De lever is een stofwisselingsorgaan en zorgt onder andere voor de productie van gal. De lever zorgt ervoor dat de gezonde voedingsstoffen worden opgenomen en schadelijke stoffen worden geëlimineerd.

Dit onderzoek wordt in principe door de verpleegkundig specialist uitgevoerd. De verpleegkundig specialist begeeft zich op het gebied van klinisch redeneren en is kundig op het gebied van interpretatie van onderzoeksgegevens. Bij zijn/haar afwezigheid zijn ook twee MDL-artsen bevoegd dit onderzoek te verrichten en de resultaten te interpreteren. Hij/zij vermeldt de uitslag in het elektronisch patiëntendossier.

Bijlage B Interviewprotocol

Semigestructureerd interview met de MDL-arts van desbetreffende patiënt:

Bij NAFLD/NASH patiënt Metavirscore F0/F1, **wel** terugverwezen naar de eerstelijnszorg:

Topics:

- Functie van de geïnterviewde.
- Vanaf welk jaartal bent u actief in deze functie?
- Wat is uw ervaring met betrekking tot het interpreteren van de uitslagen van de Fibroscan?
- Wat zijn/waren de beweegredenen waarom u deze patiënt terug heeft verwezen naar de eerstelijnszorg, met een fibrose van F0–F1?

Bij NAFLD/NASH patiënt Metavirscore F0/F1, **niet** terugverwezen naar de eerstelijnszorg:

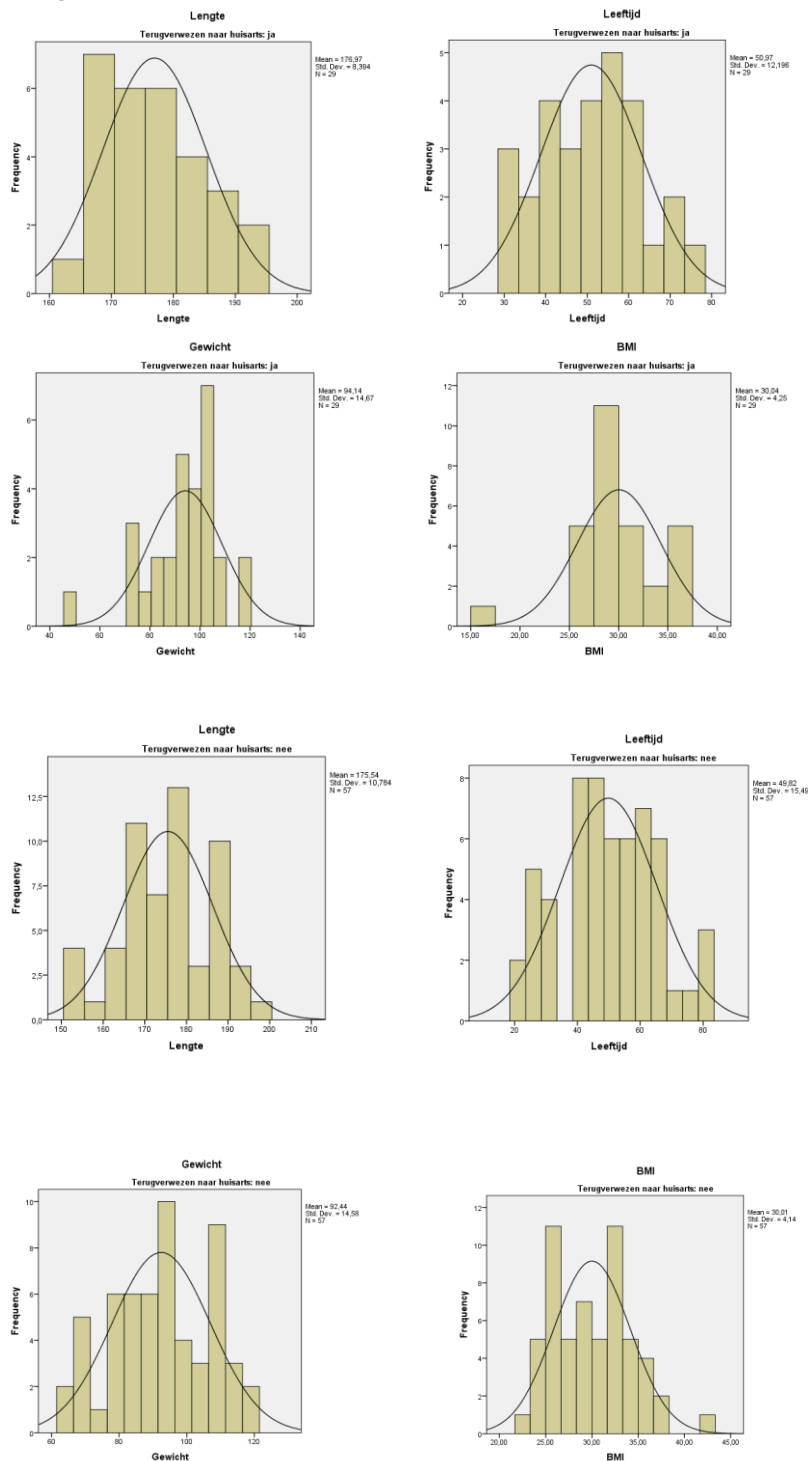
Topics:

- Functie van de geïnterviewde.
- Vanaf welk jaartal bent u actief in deze functie?
- Wat is uw ervaring met betrekking tot het interpreteren van de uitslagen van de Fibroscan?
- Wat zijn/waren de beweegredenen waarom u deze patiënt **niet** heeft terugverwezen naar de eerstelijnszorg, met een fibrose van F0–F1?

Bijlage C Histogrammen

Standaardverdeling wel/niet terugverwezen naar de huisarts in combinatie met lengte, leeftijd, gewicht en BMI.

Histogram



Bijlage D Kwantitatieve data SPSS

Kruistabel overzicht dichotome (onafhankelijke) determinanten

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Roker * Terugverwezen naar huisarts	86	100,0%	0	0,0%	86	100,0%
Alat verhoogd *						
Terugverwezen naar huisarts	86	100,0%	0	0,0%	86	100,0%
Thrombopenie *						
Terugverwezen naar huisarts	85	98,8%	1	1,2%	86	100,0%
DM II * Terugverwezen naar huisarts	86	100,0%	0	0,0%	86	100,0%
Triglyceriden verhoogd *						
Terugverwezen naar huisarts	80	93,0%	6	7,0%	86	100,0%
Glucosewaarden verhoogd *						
Terugverwezen naar huisarts	82	95,3%	4	4,7%	86	100,0%
Insulinegebruik *						
Terugverwezen naar huisarts	86	100,0%	0	0,0%	86	100,0%
Statinegebruik *						
Terugverwezen naar huisarts	86	100,0%	0	0,0%	86	100,0%
Anti-Hypertensiva *						
Terugverwezen naar huisarts	86	100,0%	0	0,0%	86	100,0%
Hypertensie *						
Terugverwezen naar huisarts	86	100,0%	0	0,0%	86	100,0%

Roker * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
Roker	ja	Count	8	13	21
		% within Terugverwezen naar huisarts	27,6%	22,8%	24,4%
	nee	Count	21	44	65
		% within Terugverwezen naar huisarts	72,4%	77,2%	75,6%
Total		Count	29	57	86
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,238 ^a	1	,626	,791	,407
Continuity Correction ^b	,049	1	,824		
Likelihood Ratio	,235	1	,628		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,235	1	,628		
N of Valid Cases	86				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,08.

b. Computed only for a 2x2 table

Alat verhoogd * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
Alat verhoogd	ja	Count	13	30	43
		% within Terugverwezen naar huisarts	44,8%	52,6%	50,0%
	nee	Count	16	27	43
		% within Terugverwezen naar huisarts	55,2%	47,4%	50,0%
Total		Count	29	57	86
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,468 ^a	1	,494	,649	,324
Continuity Correction ^b	,208	1	,648		
Likelihood Ratio	,469	1	,494		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,463	1	,496		
N of Valid Cases	86				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,50.

b. Computed only for a 2x2 table

Thrombopenie * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
Thrombopenie	ja	Count	1	2	3
		% within Terugverwezen naar huisarts	3,4%	3,6%	3,5%
	nee	Count	28	54	82
		% within Terugverwezen naar huisarts	96,6%	96,4%	96,5%
Total		Count	29	56	85
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,001 ^a	1	,977	1,000	,733
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,001	1	,977		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,001	1	,977		
N of Valid Cases	85				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,02.

b. Computed only for a 2x2 table

DM II * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
DM II	ja	Count	3	16	19
		% within Terugverwezen naar huisarts	10,3%	28,1%	22,1%
	nee	Count	26	41	67
		% within Terugverwezen naar huisarts	89,7%	71,9%	77,9%
Total		Count	29	57	86
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	3,509 ^a	1	,061	,097	,051
Continuity Correction ^b	2,554	1	,110		
Likelihood Ratio	3,868	1	,049		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	3,468	1	,063		
N of Valid Cases	86				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,41.

b. Computed only for a 2x2 table

Triglyceriden verhoogd * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
Triglyceriden verhoogd	ja	Count	13	19	32
		% within Terugverwezen naar huisarts	48,1%	35,8%	40,0%
	nee	Count	14	34	48
		% within Terugverwezen naar huisarts	51,9%	64,2%	60,0%
Total		Count	27	53	80
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1,127 ^a	1	,288	,339	,206
Continuity Correction ^b	,673	1	,412		
Likelihood Ratio	1,119	1	,290		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1,113	1	,291		
N of Valid Cases	80				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,80.

b. Computed only for a 2x2 table

Glucosewaarden verhoogd * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
Glucosewaarden verhoogd	ja	Count	3	11	14
		% within Terugverwezen naar huisarts	10,3%	20,8%	17,1%
	nee	Count	26	42	68
		% within Terugverwezen naar huisarts	89,7%	79,2%	82,9%
Total	Count		29	53	82
	% within Terugverwezen naar huisarts		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1,435 ^a	1	,231	,359	,188
Continuity Correction ^b	,794	1	,373		
Likelihood Ratio	1,532	1	,216		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1,417	1	,234		
N of Valid Cases	82				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,95.

b. Computed only for a 2x2 table

Insulinegebruik * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
Insulinegebruik	ja	Count	0	1	1
		% within Terugverwezen naar huisarts	0,0%	1,8%	1,2%
	nee	Count	29	56	85
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	98,2%	98,8%
Total		Count	29	57	86
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,515 ^a	1	,473	1,000	,663
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,829	1	,363		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,509	1	,476		
N of Valid Cases	86				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,34.

b. Computed only for a 2x2 table

Statinegebruik * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
Statinegebruik	ja	Count	9	16	25
		% within Terugverwezen naar huisarts	31,0%	28,1%	29,1%
	nee	Count	20	41	61
		% within Terugverwezen naar huisarts	69,0%	71,9%	70,9%
Total		Count	29	57	86
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,082 ^a	1	,775	,805	,481
Continuity Correction ^b	,001	1	,972		
Likelihood Ratio	,081	1	,775		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,081	1	,776		
N of Valid Cases	86				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,43.

b. Computed only for a 2x2 table

Anti-Hypertensiva * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
Anti-Hypertensiva	ja	Count	14	18	32
		% within Terugverwezen naar huisarts	48,3%	31,6%	37,2%
	nee	Count	15	39	54
		% within Terugverwezen naar huisarts	51,7%	68,4%	62,8%
Total		Count	29	57	86
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2,294 ^a	1	,130	,160	,101
Continuity Correction ^b	1,635	1	,201		
Likelihood Ratio	2,266	1	,132		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,267	1	,132		
N of Valid Cases	86				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,79.

b. Computed only for a 2x2 table

Hypertensie * Terugverwezen naar huisarts

Crosstab

			Terugverwezen naar huisarts		Total
			ja	nee	
Hypertensie	ja	Count	14	19	33
		% within Terugverwezen naar huisarts	48,3%	33,3%	38,4%
	nee	Count	15	38	53
		% within Terugverwezen naar huisarts	51,7%	66,7%	61,6%
Total		Count	29	57	86
		% within Terugverwezen naar huisarts	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,815 ^a	1	,178	,241	,133
Continuity Correction ^b	1,238	1	,266		
Likelihood Ratio	1,797	1	,180		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1,794	1	,180		
N of Valid Cases	86				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,13.

b. Computed only for a 2x2 table

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding
			(1)
DM II	ja	19	1,000
	nee	67	,000

Onderzoeksvraag:

Classification Table^{a,b}

	Observed	Predicted		
		Terugverwezen naar huisarts		Percentage
		ja	nee	Correct
Step 0	Terugverwezen naar huisarts ja	0	29	,0
	nee	0	57	100,0
	Overall Percentage			66,3

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	,676	,228	8,777	1	,003	1,966

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables DMI(1)	3,509	1	,061
Overall Statistics	3,509	1	,061

Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	3,868	1	,049
Block	3,868	1	,049
Model	3,868	1	,049

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	106,069 ^a	,044	,061

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

	Observed	Predicted		
		Terugverwezen naar huisarts		Percentage
		ja	nee	Correct
Step 1	Terugverwezen naar huisarts ja	0	29	,0
	nee	0	57	100,0
	Overall Percentage			66,3

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a DMII(1)	1,219	,677	3,237	1	,072	3,382	,897	12,755
Constant	,455	,251	3,301	1	,069	1,577		

a. Variable(s) entered on step 1: DMII.

Bijlage E Kwalitatieve data ATLAS.ti

