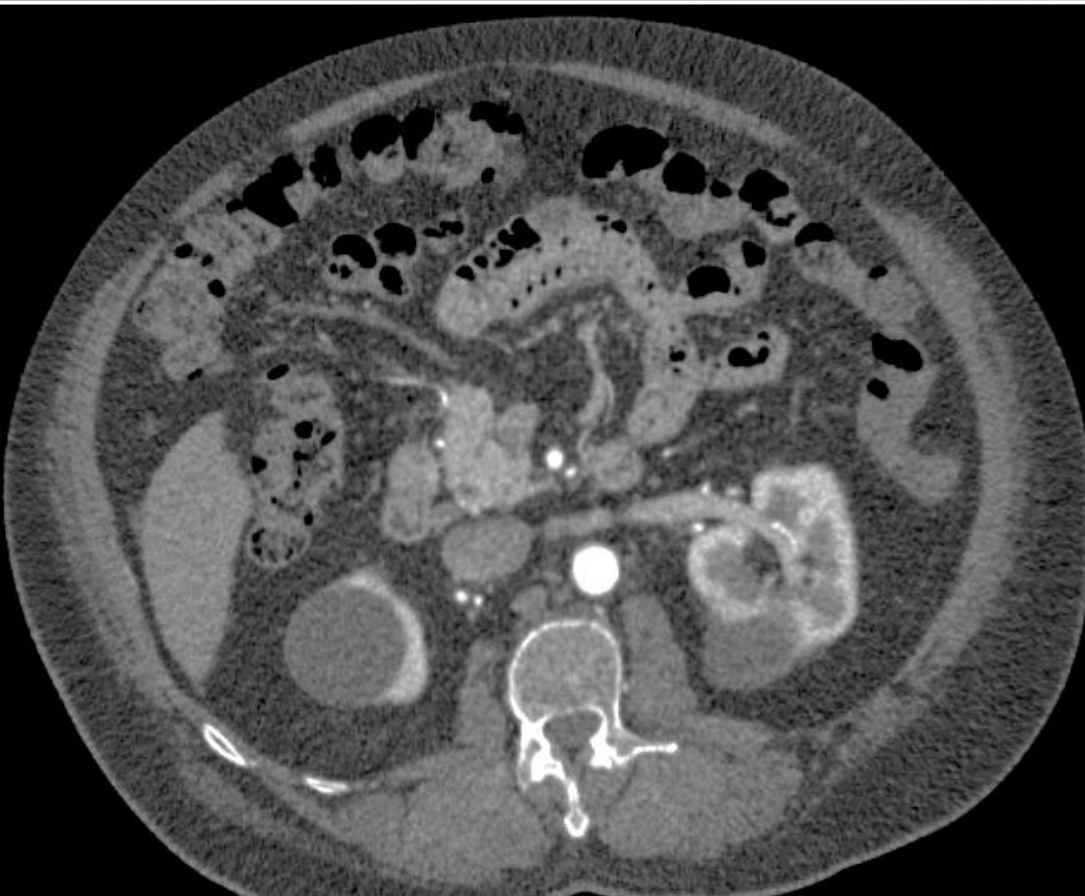
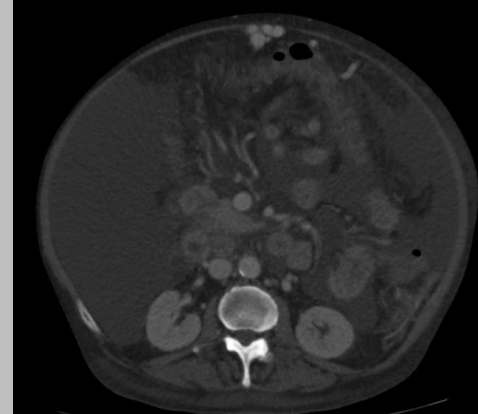
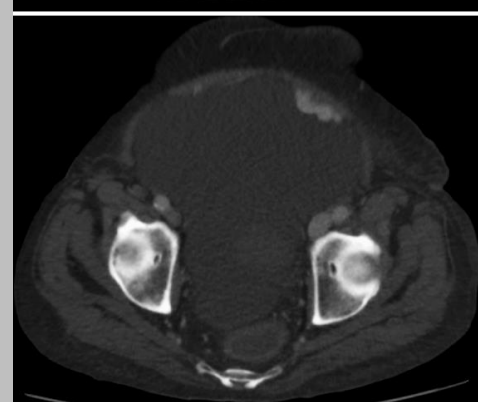




Asciteskwantificatie bij patienten in het eindstadium van leverziekten met behulp van CT-scans

Iris Krijger

februari – juni 2016



DE HAAGSE
HOGESCHOOL

LU
MC

Titelblad

Volledige titel: Het bepalen van de hoeveelheid ascites bij patienten in het eindstadium van leverziekten met behulp van CT-scans.

Student

Naam Iris Krijger
Studentnummer 12074683
Adres Bagijnhof 23
Postcode en plaats 3311KE Dordrecht
Telefoonnummer +31 (0)6 12138817
Email iriskrijger@gmail.com

Opdrachtgevers LUMC

Naam Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)
Adres Albinusdreef 2
Postcode en plaats Postbus 9600, 2300 RC Leiden

Naam	Afdeling	Email	Telefoonnummer
Mw. A.S. Donker	Diëtetiek	A.S.Donker@lumc.nl	071-52 64412
Mw. A. Droop	Diëtetiek	A.Droop@lumc.nl	071-52 61769
Adviseurs LUMC			
Mw. drs. S. Shahbazi Feshtali	Radiologie	S.Feshtali@lumc.nl	071-52 98707
Dhr. dr.ir. R.J. van der Geest	Radiologie	R.J.van_der_Geest@lumc.nl	071-52 62138
Dhr. prof.dr. B. van Hoek	Maag- Darm en Leverziekten	B.van_Hoek@lumc.nl	071-52 61852
Dhr. prof.dr. H.J. Lamb	Radiologie	H.J.Lamb@lumc.nl	071-52 61573

Opdrachtgever HHS

Naam Mw. dr. J.A.E. Langius
Adres Haagse Hogeschool
Johanna Westerdijkplein 75
Postcode en plaats 2521 EN, Den Haag
Telefoonnummer 070-445 8344
Email J.A.E.Langius@hhs.nl

Docentbegeleider HHS

Naam Mw. Y.E.M. Verbeek
Adres Haagse Hogeschool
Johanna Westerdijkplein 75
Postcode en plaats 2521 EN, Den Haag
Telefoonnummer 070-445 7806
Email Y.E.M.Verbeek@hhs.nl

Gegevens opleiding

Opleiding Voeding & Diëtetiek aan de Haagse Hogeschool
Adres Johanna Westerdijkplein 75
Postcode en plaats 2521 EN, Den Haag
Telefoonnummer 070-445 8300

Afstudeerperiode

18 januari tot en met 6 juni 2016

Voorwoord

Voor u ligt de scriptie 'Het bepalen van de hoeveelheid ascites bij patienten in het eindstadium leverziekte met behulp van CT-scans.' Het onderzoek is uitgevoerd in het Leidens Universitair Medisch Centrum (LUMC) en geschreven in het kader van mijn afstuderen aan de opleiding Voeding & Diëtetiek aan de Haagse Hogeschool te 's Gravenhage (HHS). Van januari 2016 tot en met juni 2016 heb ik met veel plezier gewerkt aan het onderzoek en het schrijven van deze scriptie.

Het onderzoek dat ik heb uitgevoerd was uitdagend en complex, maar mede dankzij de hulp van de betrokkenen zoals hieronder genoemd is het onderzoek geslaagd en kan ik zeggen dat we met elkaar een mooi resultaat hebben bereikt. Ik heb het schrijven van deze scriptie ervaren als een leerzame en pittige onderneming waarbij ik mijzelf verder heb kunnen ontwikkelen als diëtist in spe. Ik hoop van harte dat dit onderzoek handvatten kan bieden aan andere diëtisten in de klinische setting die te maken hebben met een vergelijkbare patiëntengroep (patiënten in het eindstadium van leverziekten).

Allereerst wil ik mijn opdrachtgevers vanuit het LUMC bedanken voor alle tijd en moeite die zij hebben gestoken in de begeleiding van mijn onderzoek. Anneke Droop en Anneke Donker zijn vanaf het begin enthousiast, behulpzaam en zeer geïnteresseerd geweest in de voortgang en mogelijkheden van het onderzoek. Ik kon bij hen altijd terecht voor vragen en feedback. Voorts wil ik Rob van der Geest en Shirin Feshtali bedanken voor hun input en uitleg tijdens het bekijken en analyseren van de CT-scans. Tot slot zijn ook Bart van Hoek en Hildo Lamb van groot belang geweest tijdens het proces en daarvoor ben ik hen erg dankbaar.

Mijn docentbegeleider Yvonne Verbeek wil ik bedanken voor haar feedback en het feit dat ze altijd beschikbaar is geweest voor vragen en/of onduidelijkheden. Jacqueline Langius, opdrachtgever vanuit de HHS wil ik bedanken voor haar scherpe feedback en kennis van onderzoek. Beiden hebben voor een groot deel bijgedragen aan het laten slagen van deze scriptie. Tot slot wil ik mijn familie en vriend bedanken voor hun geduld, feedback en motiverende woorden.

Ik wens u veel leesplezier!

Iris Krijger

Dordrecht, juni 2016

Samenvatting

Inleiding: jaarlijks worden in het LUMC 25 tot 30 levertransplantaties verricht bij patiënten in het eindstadium van leverziekten. Vanuit de diëtetiek wordt veel aandacht besteed aan de voedingstoestand van deze patiënten gezien de prevalentie van ondervoeding bij hen varieert van 25% tot 80%. De verslechterde voedingstoestand wordt onder andere veroorzaakt door de aanwezigheid van ascites. Het is van belang dat de inschatting van ascites op nauwkeurige wijze verloopt. Als de hoeveelheid ascites bekend is, kan het werkelijke lichaamsgewicht berekend worden. Dit komt het vaststellen van de voedingstoestand en de dieetbehandeling ten goede. Computertomografie kan informatie verschaffen over de hoeveelheid ascites in het lichaam. De hoofdvraag van het onderzoek luidt: *In hoeverre is de hoeveelheid ascites bij patiënten in het eindstadium van leverziekten automatisch danwel handmatig te bepalen aan de hand van CT-scans en in welke mate hangt deze hoeveelheid samen met de huidige (in)schatting van de hoeveelheid ascites en met de voedingstoestand?*

Methode: in de literatuur is gezocht naar bruikbare methoden om de hoeveelheid ascites te kunnen bepalen met computertomografie. In het praktijkonderzoek is met de vijfpuntsmethode en de volumeberekening bij 49 patiënten de hoeveelheid ascites berekend. De mate van overeenstemming tussen de classificering in graad van ascites door de schatting van de maag-darm-leverarts en die van de vijfpuntsmethode en volumebeperving is berekend met Cohen's kappa. Van de patiënten die wel en niet ondervoed zijn, is de gemiddelde hoeveelheid ascites berekend en bekeken of deze significant van elkaar verschilden. Tot slot is gekeken naar het verschil tussen het gewicht gecorrigeerd naar schatting ascites en het berekende gewicht met de volumeberekening.

Resultaten: de mate van overeenstemming tussen de volumeberekening en de inschatting door de maag-darm-leverarts was matig (0,230). De mate van overeenstemming tussen de vijfpuntsmethode en de inschatting door de maag-darm-leverarts was redelijk (0,361). De hoeveelheid ascites gemeten met de vijfpuntsmethode was significant verschillend van de hoeveelheid ascites gemeten met de volumeberekening (939 versus 2152 ml; $p < 0,001$). Gemiddeld detecteerde de volumeberekening een grotere hoeveelheid ascites dan de vijfpuntsmethode. Er was sprake van een positief verband tussen de twee methoden ($R = 0,934$). Er was geen significant verschil tussen de gemiddelde hoeveelheid ascites bij ondervoede en niet ondervoede patiënten volgens de handknijpkracht, de MUAC en Campillo (resp. $P = 0,101$, $P = 0,452$, $P = 0,166$). Er was een significant verschil tussen de gemiddelde hoeveelheid ascites bij ondervoede en niet ondervoede patiënten volgens computertomografie ($P = 0,003$). Het verschil in de indeling van patiënten in de klasse wel of niet ondervoed aan de hand van het gecorrigeerd geschat gewicht en het berekend gewicht met de volumeberekening was niet significant ($P = 0,453$). Het gecorrigeerde geschatte gewicht verschilde niet significant van het berekende gewicht (82 versus 83; $P = 0,120$).

Conclusie: de mate van overeenstemming tussen de asciteskwantificatie met de volumeberekening en de inschatting door de arts was matig. De mate van overeenstemming tussen de asciteskwantificatie met de vijfpuntsmethode en de inschatting door de arts was redelijk. De volumeberekening gaf gemiddeld een grotere hoeveelheid ascites dan de vijfpuntsmethode. De gemiddelde asciteskwantificatie volgens de volumeberekening bleek hoger bij ondervoede patiënten dan bij niet ondervoede patiënten, maar dit verschil was niet significant. Een klein deel van de patiënten bleek met het berekende gewicht anders geclassificeerd te worden dan met het gecorrigeerd geschatte gewicht. Het verschil tussen het gecorrigeerde geschatte gewicht en het berekende gewicht was niet significant. Het wordt aanbevolen de hoeveelheid ascites aan de hand van computertomografie te berekenen met de volumeberekening. Ook moet meer onderzoek gedaan worden naar de bruikbaarheid van de volumeberekening bij andere patiëntgroepen die te maken hebben met ascites.

Abstract

Introduction: every year 25 to 30 liver transplants are performed at the LUMC in patients with end-stage liver disease. The department of dietetics is very dedicated to mapping the nutritional status. The prevalence of malnutrition in these patients ranges from 25% to 80%. Among others things, malnutrition is caused by the presence of ascites. It is important that the assessment of ascites takes place in an accurate manner. If the amount of ascites is calculated, the actual body weight can be calculated. This benefits the assessment of the nutritional status and therefore the dietary treatment. Computer tomography might be able to provide accurate information about the ascites located in the abdomen. The main research question is: *To what extent is it possible to determine the amount of ascites manually or automatically in patients with end-stage liver diseases using CT-scans and how is this related to the current estimation of the amount of ascites and the nutritional status?*

Method: literature research was performed in order to find available methods to determine the amount of ascites automatically or manually using computed tomography. In the practical research, the amount of ascites was calculated with the five-point method and the volume calculation. The degree of similarity between the ranking into ascites grade by the estimation of the gastrointestinal and liver doctor and the ranking according to the five-point method and volume calculation was calculated using Cohen's kappa. Of the patients who were malnourished and not malnourished the average quantities of ascites were calculated and examined whether these differed significantly from each other. Lastly the corrected weight to the estimated amount of ascites was compared with the calculated weight according to the volume calculation.

Results: the measure of agreement between the volume calculation and estimation by the gastrointestinal and liver doctor was moderate (0.230). The measure of agreement between the five-point method and estimation by the gastrointestinal and liver doctor was reasonable (0.361). The amount of ascites measured by the five-point method was significantly different from the amount of ascites measured with the volume calculation (1275 vs. 2152 ml; $p < 0.001$). On average the volume calculation detected a greater amount of ascites than the five-point method. There was a positive correlation between the two methods ($R = 0.934$). There was no significant difference between the average quantity of ascites in malnourished and not malnourished patients, according to the hand grip strength, the MUAC and Campillo (resp. $P = 0.101$, $P = 0.452$, $P = 0.166$). There was a significant difference between the average quantity according to the CT-scan ascites in malnourished and do not malnourished patients ($P = 0.003$). The difference in the classification of patients in ranks malnourished or not malnourished on the basis of the corrected estimated weight and the calculated weight by the volume calculation was not significant ($P = 0.453$). The corrected estimated weight does not differ significantly from the calculated weight (19 versus 83; $P = 0.120$).

Conclusion: the measure of agreement between the quantification of ascites with the volume calculation and assessment by the doctor was mediocre. The measure of agreement between the quantification of ascites with the five-point method and the assessment by the physician was reasonable. On average the volume calculation showed a greater amount of ascites than the five-point method. The mean amount of ascites according to the volume calculation was higher in malnourished patients than in non-malnourished patients, but this difference was not significant. A small proportion of the patients was found to be classified differently with the calculated weight than with the corrected estimated weight. The difference between the corrected estimated weight and the calculated weight was not significant. It is recommended to calculate the amount of ascites with the use of CT-scans, preferably with the volume calculation. Also, more research needs to be done into the usability of the volume calculation in other patient groups where ascites presents itself.

Begrippen en definitielijst

ASCITES: Ascites is vochtophoping in de peritoneaalholte veroorzaakt door verhoogde druk in de capillairen van het buikgebied. Omdat bij leverinsufficiëntie minder albumine wordt geproduceerd neemt de colloïd-osmotische druk af en wordt het vocht in de capillairen minder vastgehouden. Voorts zijn de zout- en vochtretinerende hormonen aldosteron en antidiuretisch hormoon (ADH) verhoogd in het bloed als reactie op de verminderde vulling van het perifere vaatstelsel, waardoor ascites- en oedeemvorming ondersteund wordt (1).

HOUNDSFIELD UNIT (HU): CT-nummer of Hounsfielddeeenheid. Drukt de absorptiecoëfficiënt van weefsels uit (2).

LTX: Levertransplantatie.

LUMC: Leids Universitair Medisch Centrum.

MASS: Mass/VesselMASS/Flow is software ontwikkeld door het LUMC.

ONDERVOEDING: Ondervoeding kan worden omschreven als een voedingstoestand waarbij een tekort aan essentiële voedingsstoffen als gevolg van ziekte, gestoorde opname of benutting van voedingsstoffen en/of een verhoogd verlies hiervan leidt tot nadelige effecten op de lichaamssamenstelling, klinische resultaten en het functioneren in het algemeen. Een patiënt is gewoonlijk ondervoed wanneer deze aan één van de onderstaande criteria voldoet:

- Onbedoeld gewichtsverlies:
 - van meer dan 10% in de laatste 6 maanden; en/of
 - meer dan 5% in de laatste maand; en/of
- Body Mass Index (BMI):
 - < 18,5kg/m² (volwassenen < 65 jaar); en/of
 - < 20kg/m² (volwassenen > 65 jaar) (3).

SARCOPENIE: Afname van de spierkracht en spiermassa als gevolg van veroudering (4).

SPIERATROFIE: Het optreden van krachtverlies en afnemen van de spiermassa (5).

VOEDINGSTOESTAND: Onder de voedingstoestand wordt de algehele conditie van het lichaam als gevolg van enerzijds de absorptie, benutting van voeding en intake en anderzijds de invloed van ziektefactoren verstaan. In dit onderzoek wordt de voedingstoestand onder andere ingeschat met behulp van de klasse van ondervoeding, de handknijpkracht en de spiermassa volgens de bovenarmspiromtrek en de CT-scan.

Bij een goede voedingstoestand is er sprake van een goede biologische functie, d.w.z. de mens is in staat om te functioneren, te leven en te overleven. Bij een verslechterde voedingstoestand is er sprake van een verminderde biologische functie, waardoor het afweersysteem verzwakt en de morbiditeit en mortaliteit toenemen (6).

Inhoud

Titelblad	1
Voorwoord	2
Samenvatting	3
Abstract	4
1. Inleiding.....	7
1.1 Aanleiding en probleemstelling.....	7
1.2 Onderzoeksvragen	9
Hoofdvraag.....	9
Deelvragen literatuuronderzoek.....	9
Deelvragen praktijkonderzoek	9
1.3 Doelstelling	9
1.4 Maatschappelijke relevantie	9
2. Achtergrondinformatie	11
2.1 Leverziekten.....	11
2.2 Levertransplantatie.....	11
2.3 Ascites	12
2.4 CT-scan	12
3. Methode	14
3.1 Literatuuronderzoek	14
3.2 Praktijkonderzoek.....	15
3.2.1. Samenstelling onderzoekspopulatie	15
3.2.2. Uitvoering van de data-verzameling.....	15
3.2.3. Uitvoering van de data-analyse	17
4. Resultaten literatuuronderzoek.....	19
4.1 Hoeveelheid ascites vaststellen aan de hand van CT-scans	19
4.2 Betrouwbaarheid en validiteit van de CT-scan bij het vaststellen van ascites	21
5. Resultaten praktijkonderzoek	22
5.1 Onderzoekspopulatie	22
5.2 Asciteskwantificatie	24
5.3 Samenhang ascites en voedingstoestand	26
6. Conclusie	28
7. Discussie en aanbevelingen.....	29
7.1. Discussie	29
7.2 Aanbevelingen	30
8. Bibliografie	32
Bijlagen	36
BIJLAGE I: LEVERTRANSPLANTATIE	36
BIJLAGE II: CT-SCAN	38
BIJLAGE III: REFERENTIEWAARDEN HANDKNIJPKRACHT	39
BIJLAGE IV: 5-PUNTSMETHODE.....	39
BIJLAGE V: DIFFERENTIATIE ASCITES EN PLEURALE EFFUSIE.....	40
BIJLAGE VI: ASCITESKWANTIFICATIE MET MASS	40

1. Inleiding

1.1 Aanleiding en probleemstelling

In Nederland worden jaarlijks tussen de 110 en 140 levertransplantaties uitgevoerd. Deze levertransplantaties worden uitgevoerd in speciale levercentra in Groningen, Rotterdam en Leiden (Maag Lever Darm Stichting, 2013). Een levertransplantatie wordt in principe uitgevoerd bij alle leveraandoeningen die een significante negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven en/of levensverwachting, die voor lange tijd of definitief verholpen kunnen worden door de transplantatie en waarvoor geen doelmatige of minder verstrekken behandeling meer inzetbaar is. De leveraandoeningen waarbij een levertransplantatie wordt verricht worden onverdeeld in vier categorieën, namelijk chronisch leverfalen, acuut leverfalen, levertumoren en levensbedreigende metabole aandoeningen (7).

Jaarlijks worden in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) circa 25 tot 30 levertransplantaties verricht. Voorafgaand aan de transplantatie wordt elke patiënt uitvoerig gescreend. Verschillende medische specialisten, zoals een maag-darm-leverarts, een chirurg, een verpleegkundige en een maatschappelijk werker onderzoeken of de patiënt in aanmerking komt voor de transplantatie. De diëtist onderzoekt de voedingstoestand. De ernst van de leverziekte en de algehele lichamelijke conditie en het functioneren van de organen worden uitgebreid in kaart gebracht, evenals de voedingstoestand en de motivatie van de patiënt (8).

De patiënt wordt vervolgens aangemeld bij de Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS) en ingedeeld op de wachtlijst naar medische urgentie (7). Deze indeling vindt plaats op basis van de MELD (Model of End-stage Liver Disease)-score. De MELD-score voorspelt op basis van het serum bilirubine en creatine en de prothrombinetijd de ernst van de leverziekte en daarmee de kans op mortaliteit op korte termijn (9). Een MELD-score van 6 (de minimale score) correspondeert met een verwachte 3-maands sterftkans van circa 1% en een score van 40 (de maximale score) komt overeen met een 3-maands sterftkans van meer dan 90%. Het betreft hier de sterftkans zonder levertransplantatie. Patiënten met een hoge MELD-score staan hoog op de wachtlijst en komen als eerst in aanmerking voor een levertransplantatie (7).

Bij het screenen van patiënten in het eindstadium van leverziekten die in aanmerking komen voor een levertransplantatie in het LUMC wordt vanuit de diëtetiek veel aandacht besteed aan de voedingstoestand. De prevalentie van ondervoeding bij deze patiënten varieert van 25% tot 80%, afhankelijk van de ernst van de aandoening en de methode die wordt gebruikt om de voedingstoestand vast te stellen. Bij patiënten met gedecompenseerde levercirrose kan dit oplopen tot 60% tot 100%. Van de patiënten met gecompenseerde levercirrose heeft circa 20% een slechte voedingstoestand (10). Een slechte voedingstoestand wordt geassocieerd met progressief leverfalen. Als gevolg hiervan hebben de meeste ondervoede patiënten in het eindstadium van leverziekten een slechtere prognose voor de ziekte, aangezien de morbiditeit en mortaliteit door de slechte voedingstoestand zijn verhoogd (11). Voorts is de slechte voedingstoestand gerelateerd aan frequentere ziekenhuisopnames en een verlengde verblijfsduur (12).

De slechte voedingstoestand wordt veroorzaakt door tal van factoren. De lever heeft een metabolische functie en is betrokken bij de opslag van koolhydraten en de eiwit- en vetstofwisseling. Wanneer deze aangetast wordt door ziekte raakt de stofwisseling verstoord en ontstaat er ondergewicht en ondervoeding. De ondervoeding heeft hierbij kenmerken van eiwit- en energietekorten, ook wel protein-calorie malnutrition (PCM) of protein energy malnutrition (PEM) genoemd. Niet alleen de verstoorde stofwisseling ligt hieraan ten grondslag, maar ook een verminderde voedselinname, een verhoogde behoefte aan energie en eiwit en een verhoogde afbraak van energie en eiwitten (13). Een belangrijke oorzaak van de verminderde inname is ascites.

Ascites is vochtophoping in de peritoneaalholte veroorzaakt door verhoogde druk in de capillairen van het buikgebied. Omdat bij leverinsufficiëntie minder albumine wordt

geproduceerd neemt de colloïd-osmotische druk af en wordt het vocht in de capillairen minder vastgehouden. Voorts zijn de zout- en vochtretinerende hormonen aldosteron en antidiuretisch hormoon (ADH) verhoogd in het bloed als reactie op de verminderde vulling van het perifere vaatstelsel, waardoor ascites- en oedeemvorming gekatalyseerd wordt (14).

Dit vocht in de buikholte bevat zo'n 10 à 20 gram albumine per liter (15). Patiënten krijgen na een ascitespunctie albumine via een infuus toegediend. De aanwezigheid van ascites heeft een negatieve invloed op de voedingstoestand. Het vocht drukt onder andere tegen de maag, waardoor de patiënt sneller een vol gevoel heeft en minder eet. Het ascitesvocht leidt tevens tot een ander knelpunt: het extra vocht kan het bemoeilijken om het juiste gewicht en daarmee gewichtsverloop te bepalen. Daarnaast kan een zwelling in bijvoorbeeld armen of benen maskeren dat er verlies van spierweefsel is opgetreden (11).

In het LUMC wordt de voedingstoestand en lichaamssamenstelling bij patiënten in het eindstadium van leverziekten bepaald met behulp van de Body Mass Index (BMI), het model van Morgan, de handknijpkracht en de bovenarmspieromtrek (MUAC). De MUAC, die wordt bepaald door de bovenarmomtrek in combinatie met de huidploidikte van de triceps, en de handknijpkracht zijn graadmeters voor de spiermassa in het lichaam. De hoeveelheid ascites wordt tijdens de screening voorafgaand aan het transplantatieproces ingeschat door de maag-darm-leverarts en ingedeeld in één van de volgende 3 categorieën:

- geen ascites (0 kg);
- matige ascites (2-6 kg);
- ernstige ascites (>6 kg).

Om een goede inschatting te kunnen maken van de voedingstoestand van een patiënt in het eindstadium van leverziekte is het van belang dat de inschatting van ascites op nauwkeurige wijze verloopt. Als bekend is hoeveel liter ascites de patiënt in de buikholte vasthoudt, kan het werkelijke lichaamsgewicht berekend worden. Omdat het gewicht van de hoeveelheid ascites ingeschat wordt, zijn gewicht en BMI als gevolg daarvan niet betrouwbaar en kan de voedingstoestand niet nauwkeurig in kaart worden gebracht. Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de bruikbaarheid van CT-scans om de hoeveelheid ascites te bepalen. Toch lijkt het nut van beeldvorming voor de beoordeling van de hoeveelheid ascites steeds meer toe te nemen. Hoewel grotere hoeveelheden ascites relatief eenvoudig kunnen worden gediagnosticeerd door fysiek onderzoek, is er nog geen betrouwbare methode om de hoeveelheden ascites exact te berekenen. Kleine hoeveelheden ascitesvloeistof zijn vaak nog lastiger vast te stellen omdat deze bij een lichamelijk onderzoek niet worden opgemerkt (16). Het gebruik van beeldvormingstechnieken stelt een onderzoeker in staat daadwerkelijk in het lichaam te kijken.

Beeldvormingstechnieken zoals de CT-scan kunnen informatie verschaffen over de (hoeveelheid) ascites die zich in de peritoneale holte bevindt. De grijswaarden die zichtbaar zijn op een CT-scan zeggen iets over de dichtheid van een weefsel. Deze grijswaarden worden uitgedrukt in Hounsfield units (HU). De dichtheid van transudatieve ascites, die met name voorkomt bij levercirrose en leverziekte ligt dicht bij die van water, namelijk -10 tot +10 HU (17).

De opleiding Voeding & Diëtetiek van de Haagse Hogeschool en de afdeling diëtetiek van het LUMC zien daarom graag onderzocht of het mogelijk is om met behulp van CT-scans de hoeveelheid ascites te berekenen bij patiënten in het eindstadium van leverziekten.

1.2 Onderzoeksvragen

Hoofdvraag

In hoeverre is de hoeveelheid ascites bij patiënten in het eindstadium van leverziekten automatisch danwel handmatig te bepalen aan de hand van CT-scans en in welke mate hangt deze hoeveelheid samen met de huidige (in)schatting van de hoeveelheid ascites en met de voedingstoestand?

Deelvragen literatuuronderzoek

Welke methoden om bij patiënten in het eindstadium van leverziekten de hoeveelheid ascites aan de hand van CT-scans te bepalen zijn in de literatuur bekend?

Wat is de betrouwbaarheid en validiteit van de CT-scan voor het bepalen van de hoeveelheid ascites bij patiënten in het eindstadium van leverziekten?

Deelvragen praktijkonderzoek

Welke methoden om de hoeveelheid ascites aan de hand van CT-scans te bepalen zijn toepasbaar binnen het LUMC?

In hoeverre komt de huidige (in)schatting van de hoeveelheid ascites bij patiënten in het eindstadium van leverziekten overeen met de hoeveelheid ascites bij patiënten in het eindstadium van leverziekten bepaald met de methoden bekend in de literatuur en de methode ontwikkeld door het LUMC?

In hoeverre komen de hoeveelheden ascites bij patiënten in het eindstadium van leverziekten bepaald met de methoden bekend in de literatuur en de methode ontwikkeld door het LUMC overeen?

Wat is de samenhang tussen de voedingstoestand van de patiënten in het eindstadium van leverziekten en de asciteskwantificatie bepaald op CT scan?

1.3 Doelstelling

Dit onderzoek heeft als doel om te bepalen of de hoeveelheid ascites bij patiënten in het eindstadium van leverziekten automatisch danwel handmatig berekend kan worden met behulp van CT-scans en in hoeverre de huidige door schatting vastgestelde hoeveelheid ascites overeenkomt met deze waarde. Een nauwkeurige bepaling van de hoeveelheid ascites leidt tot een betere inschatting van het werkelijke gewicht van een patiënt. Het gewicht, gewichtsverloop en de BMI van de patiënt kunnen dan wél gebruikt worden om de voedingstoestand in kaart te brengen. Als de diëtist inzicht heeft in de voedingstoestand van de patiënt is het eenvoudiger om een behandelplan en –doelen op maat op te stellen en deze te evalueren. Voorts is het streven meer inzicht te krijgen in de samenhang tussen de hoeveelheid ascites en de voedingstoestand.

1.4 Maatschappelijke relevantie

De resultaten van dit onderzoek geven antwoord op de vraag of het mogelijk is om met behulp van CT-scans een nauwkeurige bepaling van de hoeveelheid ascites te bewerkstelligen. Indien dit mogelijk blijkt kan gemakkelijker het accurate gewicht van de patiënt bepaald worden. Het gewichtsverloop en gewichtsverlies kunnen als gevolg hiervan in kaart gebracht worden. Dit komt de diëtistische behandeling en evaluatie ervan ten goede. Het gewichtsverloop en de mate van gewichtsverlies zeggen iets over de mate van ondervoeding en de voedingstoestand. De huidige parameters die gebruikt worden om de voedingstoestand te meten houden weinig tot geen rekening met de hoeveelheid ascites en zijn bij patiënten in het eindstadium van leverziekten niet altijd bruikbaar. Het ontwikkelen van een bruikbare methode moet leiden tot een getrouwe asciteskwantificatie. Wanneer de hoeveelheid ascites preciezer kan worden bepaald, is het mogelijk het werkelijke gewicht wel te gaan gebruiken als parameter voor de voedingstoestand. Wanneer de voedingstoestand goed in kaart kan worden gebruikt, is het verbeteren ervan gemakkelijker. Een verbetering van de voedingstoestand komt de transplantatieresultaten ten goede (18).

Bij deze patiëntengroep is een adequate inschatting van de voedingstoestand van levensbelang, gezien een slechte voedingstoestand risico's met zich meebrengt. Gevolgen van ondervoeding zijn een afname van de weerstand, vertraging van de wondgenezing en een verhoogde kans op infecties, decubitus en vallen (19). Dit kan leiden tot een verlengde ziekenhuisopname, verhoogd medicijngebruik, vermindering van de kwaliteit van leven en toename van de zorgcomplexiteit (20). Daarnaast blijkt dat de extra kosten ten gevolge van ondervoeding jaarlijks kunnen oplopen tot € 365 miljoen voor de leeftijdsgroep 18-60 jaar en € 752 miljoen voor de leeftijdsgroep 60+ (21).

Als gevolg van ondervoeding kan ook spieratrofie optreden. Spieratrofie wordt gedefinieerd als progressief verlies van spiermassa en is met de daarmee gepaard gaande vermindering van spierkracht het voornaamste kenmerk van (secundaire) sarcopenie. Spieratrofie is een veelvoorkomende complicatie van leverziekte en wordt geassocieerd met een verkorte levensduur. De huidige dieetrichtlijnen zijn er op gericht om patiënten met levercirrose te voorzien van toereikende energie- en eiwitinname, verdere eiwitafbraak en langdurig vasten te voorkomen en tekorten aan micronutriënten te corrigeren (22). Om deze dieetrichtlijnen tijdig toe te kunnen passen en (progressie van) spieratrofie zoveel mogelijk te voorkomen is een toereikende manier van screening nodig.

Dit onderzoek is relevant voor diëtisten en artsen binnen en buiten Nederland die te maken hebben met patiënten met ascites in het eindstadium van leverziekten en in aanmerking komen voor een levertransplantatie. Mogelijk kunnen de resultaten van het onderzoek ook gebruikt worden bij de (dieet)behandeling van andere groepen patiënten waarbij ascites voorkomt. Hiervoor is aanvullend onderzoek nodig.

2. Achtergrondinformatie

2.1 Leverziekten

De lever is een belangrijk orgaan dat zich rechtsboven in de buikholte bevindt. De lever heeft een breed scala aan functies, waaronder de vorming van gal, ontgiftiging en reiniging van het lichaam en opslag van diverse stoffen in het lichaam. Voorts speelt de lever een grote rol in de eiwit-, vet- en koolhydraatstofwisseling. De verschillende functies van de lever worden uitgevoerd door de levercellen ofwel hepatocyten en deze zijn verantwoordelijk voor circa 500 afzonderlijke functies, al dan niet in combinatie met andere organen en weefsels (23). Momenteel is er geen kunstmatig orgaan of apparaat dat in staat is de functies van de lever te reproduceren. Vanwege de strategische ligging en de multidimensionale functies is de lever ook gevoelig voor vele ziekten (24).

In Nederland hebben ongeveer 250.000 mensen een acute of chronische lever- of galaandoening (25). Veelal worden deze veroorzaakt door een virale infectie, zoals hepatitis A, B, C, D en E, een auto-immuunaandoening zoals primaire biliare cirrose of een langdurige blootstelling aan alcohol of geneesmiddelen waardoor alcoholische hepatitis, vervette lever of levercirrose optreedt. Voorts kan ook leefstijl en erfelijke belasting meespelen bij het ontstaan van een leveraandoening (24).

Symptomen die kunnen optreden als gevolg van leverschade zijn:

- bleke ontlasting;
- donkere urine;
- het geel kleuren van de huid en/of ogen;
- toename van de omvang van de buik, enkels en voeten;
- vermoeidheid;
- sneller optreden van bloedingen en blauwe plekken;
- pijn rechtsboven in de buik (8).

De diagnose wordt gesteld aan de hand van leverfunctietesten en bloedonderzoek. Als er gedacht wordt aan een infectie worden aanvullende testen gedaan. In enkele gevallen wordt echografie of computertomografie toegepast om een goed beeld van de lever(aandoening) te krijgen. Bijwijken wordt de schade aan de lever bepaald met een biopsie. Dit gebeurt met name wanneer de oorzaak van de leverschade onbekend is. Voor mensen met irreversibel leverfalen is levertransplantatie de enige optie (26).

2.2 Levertransplantatie

Levertransplantaties worden uitgevoerd in het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, het LUMC en het UMC Groningen (27). Patiënten die in aanmerking komen voor een levertransplantatie hebben één van de volgende indicaties:

- eindstadium chronische leverziekte;
- levertumoren;
- acuut leverfalen;
- metabole stoornissen in de lever;
- retransplantatie na eerdere levertransplantatie (28).

Een volledige lijst van de aandoeningen waarbij levertransplantatie geïndiceerd is, is te vinden in tabel 1 in bijlage I. De ernst van de leveraandoening wordt afgemeten aan de child-pugh score of de MELD-score. De child-pughscore bepaalt op basis van een aantal objectieve klinische factoren een score die een voorspelling doet van de levensverwachting bij patiënten met levercirrose. De score wordt uitgedrukt in 3 klassen: A, B of C met daaraan gekoppeld een één- en tweejaarsoverleving. Aan de hand van deze score kan de prognose, medicatie en beoordeling van noodzaak tot transplantatie bepaald worden (zie tabel 2 en figuur 1 in bijlage I). De MELD-score staat voor Model of Endstage Liver Disease (schema voor eindstadium

leverziekte). Het schema levert op basis van het totaal bilirubine niveau, de internationale genormaliseerde ratio (INR) en het creatinine-niveau een score tussen 6 en 40 en geeft een schatting van de kans om de eerstkomende 3 maanden te overlijden (zie figuur 2 in bijlage I)(29). Des te hoger de score, des te hoger de kans op sterfte en hoe eerder de transplantatie moet plaatsvinden. Een patiënt wordt op de wachtlijst geplaatst bij een MELD-score van 15 of hoger. Hoe hoger de MELD-score, hoe hoger een patiënt op de wachtlijst staat. Bij het gros van de patiënten wordt een levertransplantatie uitgevoerd bij een MELD-score van 25 of hoger (8).

2.3 Ascites

Ascites is de gastroenterologische term voor de ophoping van vocht in de peritoneale holte. Ascites wordt onderverdeeld in 3 klassen:

- graad I: gering, enkel zichtbaar op echografie en CT-scans;
- graad II: matig, waarneembaar door shifting dullness bij abdominale percussie en vloeistofverplaatsing bij verplaatsen patiënt;
- graad III: ernstig, direct zichtbaar.

Milde ascites kan lastig op te merken zijn, maar ernstige ascites wordt gekenmerkt door een gespannen buikwand en het verstrijken van de navel (1).

Symptomen die kunnen ontstaan als gevolg van het optreden van ascites zijn een verminderde eetlust, druk op de maag of buikpijn, kortademigheid, dikke enkels door oedeemvorming, vermoeidheid en verminderde mobiliteit (30).

De ascites kan voorkomen als transsudaat of exsudaat. Bij een transsudaat heeft de ascites een laag eiwitgehalte, veelal veroorzaakt door een toegenomen druk in poortader als gevolg van levercirrose. Bij een exsudaat heeft de ascites een hoog eiwitgehalte, veelal veroorzaakt door ontsteking of maligniteit. De meest bruikbare maat om onderscheid te maken tussen een exsudaat en transsudaat is de serum-ascitic albumin gradient (SAAG). De SAAG wordt berekend door de concentratie van albumine in de ascitesvloeistof en de albumineconcentratie in een serummonster verkregen op dezelfde dag met elkaar te vergelijken. Een verschil van minder dan 1 g/dl (10g /l) impliceert een exsudaat (31).

De diagnose van ascites en de inschatting van de hoeveelheid ascites gebeurt in de meeste gevallen aan de hand van een anamnese, een lichaamsonderzoek en soms een proefpunctie of echografie. De arts kan bij een lichamelijk onderzoek de aanwezigheid van ascites inschatten door percussie en undulatie. Bij percussie wordt de patiënt in rugligging onderzocht. Hierbij zakt het ascitesvocht naar de laagste delen van de buik. Door vanaf het hoogstliggende punt zijdelings naar beneden te drukken (percuteren) kan de overgang naar de ascites worden begrensd. Undulatie gaat uit van de golfbeweging die bij de patiënt met ascites in rugligging kan worden opgewekt door in een van de flanken met de hand tegen de buikwand te stoten. De golfbeweging kan worden aangevoeld met andere hand die tegen de andere flank rust (32).

Om de symptomen te verlichten en complicaties en progressie te voorkomen wordt ascites behandeld. Bij patiënten met milde ascites wordt er poliklinisch behandeld. In eerste instantie wordt bedrust en een natriumbepert dieet voorgeschreven. Als blijkt dat het natriumbeperte dieet onvoldoende effect heeft, wordt diuretica ingezet. Patiënten die te maken hebben met ernstige ascites worden gehospitaliseerd omdat paracentese (een ontlastende ascitespunctie) dan vaak geïndiceerd is. Paracentese is veilig als ongeveer 4000 milliliter per dag wordt verwijderd en er tegelijkertijd intraveneus albumine (ongeveer 40 g/paracentese) wordt toegediend (14).

2.4 CT-scan

Een CT-scan (ook wel computertomografie) bestaat uit een, door de computer automatisch verwerkte, combinatie van diverse röntgenbeelden genomen vanuit verschillende hoeken. Hierdoor ontstaat een driedimensionale weergave van het te onderzoeken lichaamsdeel. Bij een CT-scan wordt vaak een deel van het lichaam gescand. In het geval van de screening

voorafgaand aan LTx wordt meestal een CT-scan van het abdomen gemaakt. Iedere foto die wordt gemaakt wordt een 'slice' genoemd. De CT-scan kan worden ingesteld op verschillende niveaus en zo kan een 'slice' in dikte (millimeters) verschillen. Vanwege de hoge-contrastresolutie van de CT-scan kunnen de verschillende weefsels, die qua fysieke dichtheid minder dan 1% van elkaar verschillen, onderscheiden worden (33).

De weefsels kunnen van elkaar worden onderscheiden door het gebruik van Hounsfield units. De Hounsfield schaal is een kwantitatieve schaal voor het beschrijven van de radiodichtheid. De radiodichtheid refereert naar het relatieve onvermogen van elektromagnetische straling, in het bijzonder röntgenstraling, door een bepaald materiaal te passeren. Elk lichaamsweefsel kent zijn eigen Hounsfield unit. De Hounsfield units correleren met grijstinten of grijswaarden wanneer de volumetrische dataset wordt omgezet in beelden, die worden weergegeven op een monitor. Hoe meer de röntgenstralen worden tegengehouden, hoe witter het beeld en hoe hoger de Hounsfield units. Weefsels met een lage röntgenverzwakking (zoals vetweefsel en lucht in de longen) hebben een laag HU-getal. Weefsels die voor veel röntgenverzwakking zorgen (bijvoorbeeld contrastmiddel en bot) hebben een hoog HU getal. Een overzicht van de lichaamsweefsels en organen en hun bijpassende Hounsfield unit kan gevonden worden in bijlage II, tabel 1(2).

Een CT-scan kan zo dus ook informatie verschaffen over de ascites die zich in de peritoneale holte bevindt. De dichtheid en HU van ascites worden bepaald door de samenstelling van het ascitesvocht. De dichtheid van transudatieve ascites ligt dicht bij die van water (namelijk -10 tot +10 HU). De dichtheid van exsudatieve ascites ligt boven de 15 HU(17).

3. Methode

3.1 Literatuuronderzoek

Om relevante en bruikbare literatuur te vinden is een aantal methoden van zoeken gehanteerd. Eerst is gezocht met voornamelijk Engelse zoektermen in medische en/of wetenschappelijke databases zoals weergegeven in tabel 1. In de BSL Vakbibliotheek is gezocht met de Nederlandse termen. Gebruikte artikelen en boeken zijn opgevraagd bij de bibliotheek van de Haagse Hogeschool en het LUMC. De onderzoeker heeft voorafgaand aan de start van het onderzoek bibliotheektrainingen gevolgd bij beide instanties.

Tabel 1
Gebruikte databases en zoektermen voor het literatuuronderzoek.

Databases	Zoektermen		
Cochrane Library (CENTRAL & Specialized Trial Registers of the Cochrane Review Groups)	Populatie	Variabele	Meetmethode
CINAHL	'(end stage) liver disease', 'liver cirrhosis', 'liver transplant', 'liver failure'	'ascites', 'fluid retention', 'ascitic fluid', '(pathologic) fluid collection' and 'fluid peritoneal cavity'	'CT-scan', 'computed tomography', 'CT slice', 'medical imaging' and 'imaging techniques'
Scholar Google			
PubMed			
Trip Database			
BSL Vakbibliotheek	'leverziekte(n)', 'levertransplantatie' en 'leverfalen'	'vochtophoping', 'buikvocht, en 'ascites'	'CT-scan', 'computer tomografie' en 'beeldvormingstechnieken'

De zoektermen zijn door gebruik van Boleaanse operatoren met elkaar gecombineerd, bijvoorbeeld ('liver disease' OR 'liver failure') AND ('ascitic fluid' OR 'ascites') AND ('CT-scan' OR 'computed tomography'). Ook is gezocht naar enkel de combinatie ('ascitic fluid' OR 'ascites') AND ('CT-scan' OR 'computed tomography').

Van de gebruikte artikelen zijn bovendien alle literatuurreferenties gecontroleerd. Van de hierdoor nieuw verkregen artikelen zijn tevens de referenties nagetrokken (sneeuwbalmethode). Tot slot is gebruik gemaakt van citatiezoeken: van bepaalde publicaties is achterhaald welke auteurs daar in recentere artikelen naar verwezen hebben.

Artikelen zijn geselecteerd op relevantie, beschikbaarheid en betrouwbaarheid. Gezien de beperkte literatuur die beschikbaar is over de combinatie levercirrose of -ziekte, ascites en CT-scans is ervoor gekozen artikelen niet te excluderen op jaartal. De betrouwbaarheid van de artikelen is bepaald aan de hand van de bewijsniveaus in Nederlandse CBO/EBRO richtlijnen (level of evidence)(34). Artikelen met een niveau van A1 (systematische reviews (meta-analyse)) en A2 (gerandomiseerd vergelijkend onderzoek) hadden hierbij de voorkeur. Naast artikelen zijn ook Nederlands- en Engelstalige boeken en Nederlands- en Engelstalige websites gebruikt. Artikelen zijn eerst beoordeeld op titel, vervolgens op samenvatting of abstract en tot slot is het gehele artikel gelezen. Artikelen die niet full-tekst of niet in het Engels of Nederlands beschikbaar waren zijn afgevalen.

3.2 Praktijkonderzoek

Het praktijkonderzoek heeft plaatsgevonden op de afdeling radiologie in het LUMC. Dit onderzoek liep van 18 januari tot en met 6 juni 2016. Er is kwantitatief, retrospectief onderzoek verricht naar de hoeveelheid ascites bij patiënten in het eindstadium van leverziekten. Van deze patiëntengroep zijn voorafgaand aan het onderzoek tijdens de screeningsperiode (die vooraf ging aan de levertransplantatie) CT-scans gemaakt en antropometrische metingen verricht.

3.2.1. Samenstelling onderzoekspopulatie

Deelname aan het onderzoek was mogelijk als patiënten voldeden aan de volgende inclusiecriteria:

- de patiënt is in het eindstadium van leverziekten;
- de patiënt komt in aanmerking voor LTx;
- de patiënt is 18 jaar of ouder.

De levertransplantaties zijn verricht in de periode mei 2013 - maart 2015. Alle patiënten waren 18 jaar of ouder. 65 patiënten kwamen in aanmerking voor het onderzoek. Patiënten waarvan de CT-scans gedeeltelijk of niet op te vragen waren zijn niet meegenomen in het onderzoek. Ook afgesneden CT-scans en CT-scans waarbij het contrast te laag was om onderscheid te kunnen maken tussen de grijsinten zijn geëxcludeerd. Ook patiënten waarbij de hoeveelheid ascites door de arts niet was bepaald tijdens de screening voorafgaand aan de LTx vielen af.

3.2.2. Uitvoering van de data-verzameling

De CT-scans zijn met behulp van het, door het LUMC zelf ontwikkelde, programma Mass beoordeeld op de hoeveelheid ascites. De CT-scans benodigd voor het uitvoeren van de metingen in Mass zijn geanonimiseerd geëxporteerd naar een externe harde schijf vanuit Picture Archiving and Communications System (PACS).

De hoeveelheid ascites zoals ingeschat door de maag-darm-leverarts ten tijde van de screening in de klassen: geen (0 kg), matige (2-6 kg) of ernstige (>6 kg) ascites is uit het elektronisch patiëntendossier Hix gehaald.

Een deel van de data gebruikt in dit onderzoek was reeds beschikbaar uit voorgaand onderzoek uit een andere scriptie (35). De dataset uit eerder onderzoek bevatte reeds:

- algemene kenmerken van de populatiegroep: leeftijd, geslacht, gewicht, lengte en BMI;
- patiënt is wel of niet geclassificeerd als ondervoed volgens de gecorrigeerde (naar patiënten met leverziekte) BMI;
- patiënt heeft wel of geen levercirrose;
- waarde van de handknijpkracht;
- patiënt is wel of niet geclassificeerd als ondervoed volgens de waarde handknijpkracht;
- hoeveelheid spiermassa bij de patiënt volgens de Mid-Upper Arm Circumference (MUAC);
- patiënt is wel of niet geclassificeerd als ondervoed volgens de waarde van de MUAC;
- hoeveelheid spiermassa bij de patiënt volgens CT-scans;
- patiënt is wel of niet geclassificeerd als ondervoed volgens CT-scans.

3.2.2.1. Body Mass Index (BMI)

De BMI werd berekend door lengte en gewicht in te voeren in de formule $\frac{\text{gewicht [kg]}}{(\text{lengte [m]})^2}$. De uitkomst hiervan werd vergeleken met de referentiewaarden. Er was sprake van ondervoeding bij:

- gecorrigeerde BMI bij levercirrose;
 - o geen ascites: <22 kg/m²;
 - o matige ascites (2-6 kg): <23 kg/m²;
 - o ernstige ascites (>6 kg): < 25 kg/m²(24).
- BMI bij andere leveraandoeningen: <20 kg/m² (36).

3.2.2.2. Handknijpkracht

Om de maximale knijpkracht van de hand te meten is gebruik gemaakt van de analoge JAMAR handknijpkrachtmeter. Bij de meting heeft de patiënt met de dominante hand driemaal zo hard mogelijk geknepen, met de onderarm in een hoek van 90°. De gemiddelde uitkomst van de meting is vergeleken met de referentiewaarden van Webb *et al.* (1989) (tabel 1 in bijlage III). Een waarde onder de referentiewaarde werd als ondervoed geclassificeerd (37).

3.2.2.3. Spiermassa

De bovenarmspieromtrek werd gemeten bij de dominante arm door met een meetlint op het midden van de bovenarm de omtrek van de bovenarm te meten. Tussen de schouder top en elleboogpunt is het midden bepaald. Op dit punt is drie maal een triceps huidsplooi meting uitgevoerd met een huidplooi meter. De gebruikte huidplooi meter is de Harpenden skinfold caliper. Met behulp van de formule

Bovenarmspieromtrek = *bovenarmomtrek (c) in mm* – (triceps huidplooï (T) in mm) * π
is de bovenarmspieromtrek in millimeters gemeten. Er was sprake van ondervoeding als de gemeten waarde onder het 15^{de} percentiel lag (38).

Om de gehele spiermassa van het lichaam te berekenen aan de hand van de gevonden waarden bij de berekening van de bovenarmspieromtrek is gebruik gemaakt van de volgende formules:

- gecorrigeerde armspierooppervlakte bij mannen = (bovenarmomtrek (cm) – (triceps huidplooï (cm) * π)²) / 4 π – 10;
gecorrigeerde armspierooppervlakte bij vrouwen = (bovenarmomtrek (cm) – (triceps huidplooï (cm) * π)²) / 4 π – 6,5;
- totale spiermassa = lengte (cm) x (0.0264 + 0.0029 * gecorrigeerde armspierooppervlakte) (39).

Om de gehele spiermassa van het lichaam te berekenen aan de hand van de gevonden waarden bij de berekening van de CT-scans is de volgende formule gebruikt:

$$\text{Totale spiermassa (continue variabele)} = 0,3 \times \text{skeletspier op L3 (cm}^2\text{)} + 6.06.$$

Door de uitkomst hiervan te delen door de lengte in het kwadraat is de skeletspierindex verkregen. Een lage skeletspierindex (continue variabele) werd gesteld vanaf:

- o mannen: $\leq 55.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$;
- o vrouwen: $\leq 38.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Een patiënt met een skeletspierindex onder de afkapwaarde werd geclassificeerd als ondervoed (40).

3.2.2.4. Ascites

De CT-scans zijn ingeladen in het programma Mass. Dit programma is ontwikkeld door dr.ir. R.J. van der Geest van de afdeling radiologie in het LUMC en wordt oorspronkelijk onder andere gebruikt voor kwantificatie van vetmassa en pleuravocht (41). Er zijn twee methoden gebruikt om de hoeveelheid ascites vast te stellen. Beide methoden zijn uitgevoerd in Mass. Allereerst is de vijfpuntsmethode van Oriuchi *et al.* (2005) toegepast (zie figuur in bijlage VI)(42). Hierbij zijn per CT-scan drie slices geselecteerd. Om de juiste slice te selecteren is als referentie de afbeelding zoals weergegeven in het artikel van Oriuchi *et al.* (2005) gebruikt. Op de drie slices is op vijf punten (A, B, C, D en E) de dikte van ascites gemeten in centimeters. Punt A en B zijn gemeten op de slice ter hoogte van de bilaterale subfrenische ruimte (holte onder het diafragma). Punt C en D zijn gemeten ter hoogte van de bilaterale paracoliche ruimte (de ruimte over/bij/grenzend aan de dikke darm). Punt E is gemeten ter hoogte van de retropubische ruimte (gelegen achter het schaambeentje). Mass calculeert de werkelijke afstand die in het programma gemarkeerd wordt en geeft deze weer in centimeters. Door gebruik van de formule

$$\frac{A + B + C + D + E}{5} \times 1000$$

wordt de hoeveelheid ascites in milliliters verkregen. De hoeveelheid ascites is vervolgens bij elke patiënt in milliliters en in klasse (geen, matig of ernstig) genoteerd.

De volumeberekening is een nieuwe methode die in samenwerking met dr.ir. R.J. van der Geest is ontwikkeld in het LUMC voor dit onderzoek (zie bijlage VI). De berekening kan door Mass worden gemaakt omdat op elke slice de ascites handmatig geselecteerd wordt. Het programma kan zelf weefsels selecteren en laten oplichten als de bijbehorende Hounsfield unit wordt ingesteld. Voor ascites ligt deze waarde tussen de -10 en +10. Bij elke patiënt is het gebied tussen de vijfde thoracale wervel (T5) en de heupkop (het bovenste deel van het dijbeen) meegenomen in de berekening. Op elke afzonderlijke slice is de contour van het gehele lichaam eerst getekend met een groene lijn. Alle gebieden binnen de contour die een grijswaarde hebben van -10 tot +10 lichtten automatisch groen op. Echter, om te voorkomen dat het programma gebieden meerekent die wel vocht maar geen ascites bevatten, zijn bepaalde gebieden uitgesloten. Voorbeelden van gebieden die werden uitgesloten zijn de blaas, de galblaas, de darmen, spierweefsel en het ruggenmerg. Door met een rode lijn de gebieden te markeren die uitgesloten moeten worden, kon het programma de hoeveelheid vocht die niet meegerekend moest worden van het totale volume aftrekken.

Omdat een CT-scan gemiddeld zo'n 190 slices bevatte, bleek het tekenen van de contouren op elke afzonderlijke slice niet haalbaar. Mass heeft hiervoor een apart optie ingebouwd, namelijk het interpoleren. Deze functie heeft de getekende contouren van één slice doorgetrokken naar de eerstvolgende tien slices. Op 19 slices zijn de contouren getekend. Nadat op alle slices de contouren zijn getrokken en geïnterpoleerd, heeft Mass een asciteskwantificatierapport gegenereerd. In dit rapport werd weergegeven hoeveel ascites in millimeters er zich binnen de groene en buiten de rode contouren bevond. De hoeveelheid ascites is vervolgens bij elke patiënt in milliliters en in klasse (geen, matig of ernstig) genoteerd.

3.2.3. Uitvoering van de data-analyse

Voor de uitvoering van de data-analyse is gebruik gemaakt van het programma SPSS Statistics 22. Om te bepalen of de classificering van patiënten in de hoeveelheid ascites (geen, matig of ernstig) volgens de huidige inschatting verschilde van de classificering van patiënten in de hoeveelheid ascites (geen, matig of ernstig) volgens de vijfpuntsmethode is gebruik gemaakt van een kruistabel. De mate van overeenkomst tussen de twee methoden is vervolgens gemeten met Cohen's kappa.

Om te bepalen of de classificering van patiënten in de hoeveelheid ascites (geen, matig of ernstig) volgens de huidige inschatting significant verschilde van de classificering van patiënten in de hoeveelheid ascites (geen, matig of ernstig) volgens de volumeberekening is tevens gebruik gemaakt van een kruistabel. De mate van overeenkomst tussen de twee methoden is vervolgens gemeten met Cohen's kappa.

Om de overeenstemming te bepalen tussen de hoeveelheid ascites die gemeten is met de vijfpuntsmethode en de volumeberekening is een gepaarde t-toets gebruik. Ook is een Bland Altman plot gemaakt. Deze geeft de overeenstemming tussen twee numerieke variabelen. Om deze plot te kunnen maken zijn twee nieuwe variabelen berekend, namelijk een variabele voor het gemiddelde van deze twee metingen en een variabele voor het verschil van de twee numerieke variabelen. Het verschil is tegen het gemiddelde uitgezet in een scatterplot. Hiervoor zijn twee nieuwe variabelen berekend, namelijk een variabele voor het gemiddelde van deze twee metingen en een variabele voor het verschil van de twee numerieke variabelen. Het verschil is tegen het gemiddelde uitgezet in een spreidingsdiagram.

De samenhang tussen de hoeveelheid ascites gemeten met de vijfpuntsmethode en de volumeberekening en de classificering in mate van ondervoeding (wel of niet ondervoed)

volgens de handknijpkracht, Campillo, MUAC en CT-scan is in kaart gebracht met behulp van een gepaarde t-toets. Van de patiënten die wel ondervoed en niet ondervoed zijn namelijk de gemiddelde hoeveelheden ascites per parameter berekend. Van deze gemiddelden is bepaald of ze significant van elkaar verschillen.

Tot slot is gekeken naar het verschil tussen het actuele gewicht gecorrigeerd naar de schatting ascites door de maag-darm-leverarts en het berekende gewicht na ascitesbepaling met de volumeberekening. Bij elk gewicht is de BMI gecorrigeerd naar leverziekte berekend(36). Van elke patiënt is bekeken of de classificatie ondervoeding (wel of niet ondervoed) veranderde als gevolg van de opnieuw berekende BMI met behulp van een kruistabel en de McNemar toets. De mate van overeenstemming is gemeten met Cohen's kappa. Voorts is het gemiddelde gecorrigeerde geschatte gewicht vergeleken met het gemiddelde berekende gewicht met een gepaarde t-toets.

4. Resultaten literatuuronderzoek

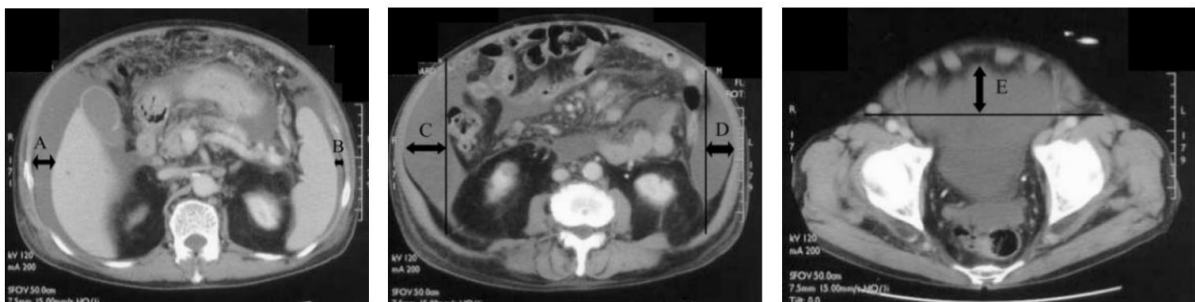
4.1 Hoeveelheid ascites vaststellen aan de hand van CT-scans

Er is weinig literatuur over de bruikbaarheid van CT-scans bij het vaststellen van de hoeveelheid ascites. Het artikel van Oriuchi *et al.* (2005) geeft handvatten voor de asciteskwantificatie bij kankerpatiënten (42). Onderzoek van Halvorsen *et al.* (1986) laat zien hoe er onderscheid gemaakt kan worden tussen ascites en vocht uit het borstvlies (pleura-effusie) (43). De studie van Chang *et al.* (2005) beschrijft een methode om ascitesvolumes tot 300 ml te kunnen vaststellen en Risson *et al.* (2012) laat zien hoe de hoeveelheid ascites grofweg (in klassen) ingeschat kan worden (44-45).

Het onderzoek van Oriuchi *et al.* (2005) beschrijft de door de onderzoekers ontwikkelde vijfpuntsmethode (42). De vijfpuntsmethode werd in de studie gevalideerd door de resultaten te vergelijken met de resultaten van een 3D-CT-scan. De 5-puntsmethode ging uit van het volgende principe: op conventionele CT-scans werd de dikte van ascites gemeten op 3 slices per patiënt. De 3 slices die werden gebruikt lagen ter hoogte van:

- slice 1: de bilaterale subfrenische ruimte (holte onder het diafragma);
- slice 2: de bilaterale paracoliche ruimte (ruimte over/bij/grenzend aan de dikke darm);
- slice 3: de retropubische ruimte (gelegen achter het schaambeen).

In totaal werd op de 3 slices zoals weergegeven in figuur 1 op 5 punten (A, B, C, D en E) de dikte (breedte) van de hoeveelheid ascites gemeten (42). Op slice 1 werd op punt A de afstand in centimeters gemeten tussen het binnenste oppervlak van de rechterbuikwand en het oppervlak van de lever en op punt B tussen het binnenste oppervlak van de linkerbuikwand en het oppervlak van de milt. Op slice 2 werd op punt C de afstand tussen het binnenste oppervlak van de rechterbuikwand en de rechter paracoliche ruimte in centimeters gemeten en op punt D de afstand tussen het binnenste oppervlak van de linkerbuikwand en de linker paracoliche ruimte. Op slice 3 werd ter hoogte van de heupkop de afstand in centimeters tussen het binnenste oppervlakte van de anterior buikwand en de bilaterale dijbeenslagaders gemeten (zie figuur 1 in bijlage IV).



Figuur 1

Bewerkt van "A New, Accurate and Conventional Five-point Method for Quantitative Evaluation of Ascites Using Plain Computed Tomography in Cancer Patients" door N., Oriuchi *et al.*, 2005, Japanese Journal of Clinical Oncology, 35, p. 386-390. Copyright 2005. (42)

De totale hoeveelheid in centimeters ($A+B+C+D+E$) werd gedeeld door 5 en vervolgens vermenigvuldigd met de grootte van het standaard oppervlak van de buikholte (in dit onderzoek wordt een oppervlak aangehouden van 1000cm^2). Het totale volume werd vergeleken met de volgende referentie: het volume zoals bepaald door de 3D-CT-scan (42).

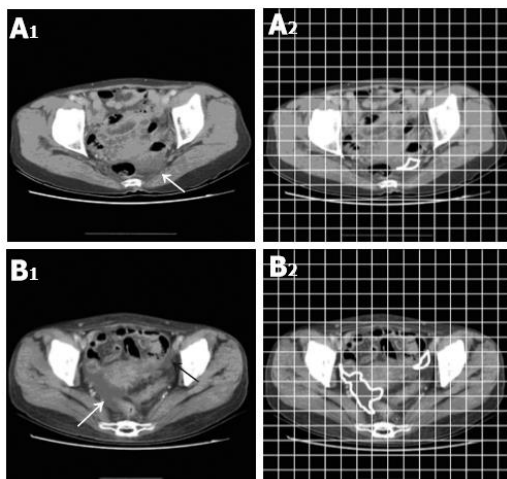
Een artikel uit 1986 van Halvorsen *et al.* gaf handvatten om het onderscheid te kunnen maken tussen ascites en (pleura-effusie) vocht uit het borstvlies (43). Het verschil tussen ascites en pleura-effusie kan op een CT-scan moeilijk te zien zijn. Er zijn 4 karakteristieken die dit verschil goed kunnen aantonen op een CT-scan (zie figuur 1 in bijlage V):

- het diafragma;

- afwijkende crus (streng die het diafragma met de wervelkolom verbindt);
- raakvlak tussen de vochtophoping en de lever;
- kale buikvlies.

Vocht dat binnen het diafragma ligt op een CT-scan is ascites. Vocht dat buiten het diafragma (perifeer gelokaliseerd) ligt op een CT-scan is pleura-effusie. Een afwijkende crus duidt op pleurale effusie, terwijl ascites de crus niet kan laten wijken. Pleurale effusie zorgt ervoor dat de crus anterior en lateraal van de wervelkolom afwijkt. De manier waarop het raakvlak tussen de lever en de vochtophoping is gedefinieerd zegt veel over het soort vocht. Als het raakvlak tussen het vocht en de lever scherp afgetekend is, is er sprake van ascites. Als het raakvlak tussen het vocht en de lever vaag en onscherp afgetekend is, is er sprake van pleurale effusie. In het kale buikvlies komt enkel pleurale effusie voor. De rechterlob van de lever is direct verkleefd aan de buikwand en het diafragma zonder tussenkomst van een peritoneaal vlies. Deze verkleefing heet ook wel het kale buikvlies. Ascites is niet in staat om zich uit breiden achter de lever ter hoogte van het kale buikvlies. Vocht dat achter de lever wordt gezien op deze hoogte is dus pleurale effusie. Het gebruik van deze 4 kenmerken tezamen kan pleurale effusie van ascites onderscheiden ter hoogte van het diafragma en voorkomt zo dat het volume van pleurale effusie wordt opgeteld bij het volume van ascites (43).

In 2005 werd onderzoek gedaan naar de klinische significantie van minimale ascites in relatie tot peritoneale carcinomatose (buikvlieskanker). Bij dit onderzoek werd de hoeveelheid ascites bepaald binnen de bekkenholte en buiten de intra-abdominale- of bekkenorganen. Het volume van de ascites werd berekend met een behulp van een raster dat over de slices van de CT-scan werd geplaatst. Elk hokje van het raster met een bepaalde afstand. Het artikel geeft niet aan welke afstand één hokje mat. Dit onderzoek gebruikte voor ascites een Hounsfieldeenheid van +10. Een voorbeeld van de gebruikte berekening: de oppervlakte van de ascites mat circa $3,5 \text{ cm}^2$ op figuur A₁ en 16 cm^2 op figuur B₁ in figuur 2 (zie onder). Dit correspondeerde met de geschatte volumes van 3.5 ml ($3,5 \text{ cm}^2 \times 1 \text{ cm}$) en 16 ml ($16 \text{ cm}^2 \times 1 \text{ cm}$), gezien het interval tussen de serie slices in deze studie 1 cm bedroeg. Wanneer op meer dan één beeld (slice) ascites werd ontdekt, werden de volumes van elk beeld bij elkaar opgeteld. In deze studie lag de focus met name op kleine volumes ascites die niet gemakkelijk konden worden beoordeeld door de gebruikelijke metingen in het preoperatieve stadium. Hierdoor zijn enkel volumes tot 300 ml (milde ascites) berekend (44).



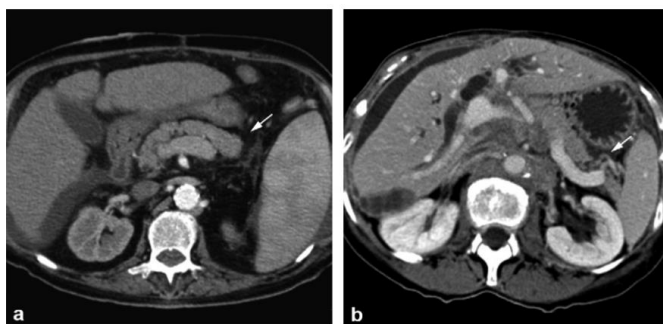
Figuur 2

To estimate the volume of ascites by applying grids. Arrows indicate ascitic density (A1-2-B1-2). Herdrukt van "Clinical significance of CT-defined minimal ascites in patients with gastric cancer" door D.K., Chang et al, 2005, World Journal of Gastroenterology, 11, p. 6587-6592. Copyright 2005 The WJG Press and Elsevier Inc. (44).

Een onderzoek uit 2012 richtte zich op de beoordeling van de diagnostische nauwkeurigheid van de verschillende CT-technieken om onderscheid te kunnen maken tussen ascites als gevolg van tumoren en ascites veroorzaakt door levercirrose. Technieken die bestudeerd

werden waren onder andere de berekening van het ascitesvolume, ascitesdichtheid en de relatieve verdeling van ascites tussen de 'omental bursa' (holte in de buik die wordt gevormd door het omentum majus (grote peritoneumplooi) en het omentum minus (kleine peritoneumplooi)). Het gebruikte interval tussen de serie slices was bij dit onderzoek 3 mm. Het artikel vermeldt niet welke range van Hounsfieldeenheden is gebruikt. Het ascitesvolume werd berekend op een gereconstrueerde axiale (dwarsdoorsnede van het lichaam) slice door de alvleesklier, milt en maag. Hierbij werd de afstand tussen de achterwand van de maag en het retroperitoneale vet voor de alvleesklier gemeten. Elke afstand kende zijn eigen graad van de hoeveelheid ascitesvocht:

- afstand < 1 cm: graad 1, minimale hoeveelheid ascites in de peritoneale holte en/of rondom de lever;
- afstand tussen 1 en 2 cm: graad 2, aanwezigheid van ascitesvocht in de paracoliche ruimte;
- afstand > 2 cm: graad 3, aanwezigheid van zoveel vocht dat dit zorgt voor verplaatsing van de dunne darm (45).



Figuur 3

Assessment of ascites volume and distribution: a: moderate ascites in the greater peritoneal cavity (GPC++) and absent from the omental bursa (OB 0); b: moderate ascites in the greater peritoneal cavity and the omental bursa (GPC++, OB++). The omental bursa is indicated with white arrows. Herdrukt van "Cirrhotic and malignant ascites: Differential CT diagnosis" door E. Delabrousse et al, 2012, Diagnostic and Interventional Imaging, 93, p. 365-370. Copyright Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Éditions françaises de radiologie. (45).

4.2 Betrouwbaarheid en validiteit van de CT-scan bij het vaststellen van ascites

De studie van Risson *et al.* (2012) gebruikt een model om de hoeveelheid ascites te berekenen die niet gevalideerd is. Ook wordt met deze methode een grove inschatting in klassen gemaakt. Dit model is niet in staat om het exacte volume ascites te berekenen en als gevolg daarvan onvoldoende bruikbaar (45).

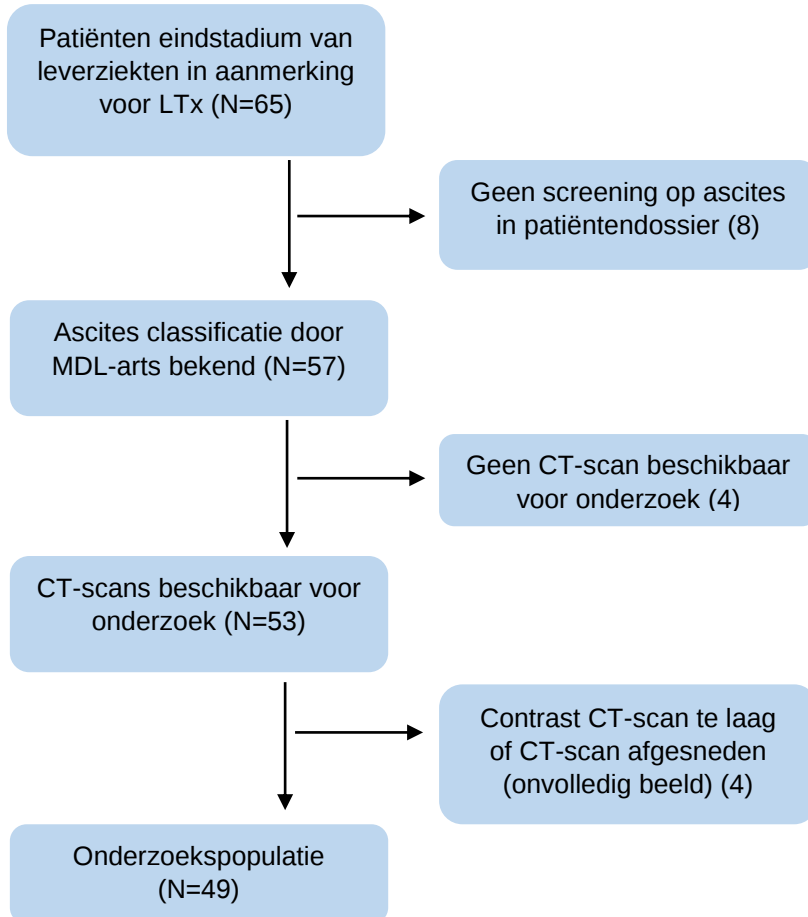
De methode die Chang *et al.* (2002) beschrijven is niet vergeleken met een referentiemethode. Van de resultaten die zij hebben verkregen uit het onderzoek kan dus niet gezegd worden dat zij voldoende betrouwbaar zijn. Het model van Chang *et al.* (2002) zal niet gebruikt worden als referentiemodel voor de methode ontwikkeld door het LUMC (44).

Het onderzoek van Oriuchi *et al.* (2005) heeft de uitkomsten van het onderzoek met het 5-puntsmodel vergeleken met een referentiemethode, namelijk de uitkomsten van het onderzoek met 3D-CT-scans. De 3D-CT-scan is volgens het artikel een gouden standaard. Het volume wat gemeten werd met de conventionele methode (5-puntsmethode) correleerde consistent met het volume wat gemeten werd met de referentiemethode. De correlatiecoëfficiënt was 0,956 en statistisch significant met $P < 0,01$. Bij patiënten met een kleinere hoeveelheid ascites (<300 ml) kan de verdeling van ascites ongebruikelijker zijn en kunnen er afwijkingen optreden. Deze methode is dus met name geschikt voor patiënten waarbij reeds vastgesteld is dat zij minimaal 300 ml ascitesvocht in de buik hebben. Omdat bij dit onderzoek gebruik is gemaakt van een referentiemethode is deze het meest bruikbaar als referentiemethode voor dit onderzoek (42). Indien er tijdens het onderzoek pleurale effusie wordt gezien op de CT-scan zal het artikel van Halvorsen *et al.* (1986) gebruikt worden om onderscheid te kunnen maken tussen pleurale effusie en ascites (43).

5. Resultaten praktijkonderzoek

5.1 Onderzoekspopulatie

Aan het onderzoek hebben in totaal 65 patiënten deelgenomen. Niet alle patiënten uit de totale populatie konden worden toegelaten tot de onderzoekspopulatie. 49 patiënten konden worden toegelaten. Van sommige patiënten was de hoeveelheid ascites volgens de inschatting van de maag-darm-leverarts niet beschikbaar in het elektronisch patiëntendossier. Voorts was bij een aantal patiënten geen CT-scan beschikbaar of bleek de CT-scan afgesneden te zijn of een te laag contrast te hebben (zie figuur 4).



Figuur 4

Schematische weergave van de geïnccludeerde patiënten en reden van exclusie..

In tabel 2 en 3 staan de populatiekarakteristieken weergegeven van zowel de totale populatie als de onderzoekspopulatie. De leeftijd varieerde van 20 tot 70 jaar. De gemiddelde leeftijd was 54 jaar. Daarnaast waren er meer mannen (78%) dan vrouwen binnen de onderzoekspopulatie. Van de 49 patiënten leed het merendeel aan levercirrose, namelijk 92%. 8% had een andere leveraandoening. Naast leverziekte had 44,9% van de patiënten nog een andere aandoening (comorbiditeit).

Tabel 2

Populatiekarakteristieken van de totale groep en de onderzoekspopulatie.

Populatiekarakteristieken		
	Totale groep (N = 65)	Onderzoekspopulatie (N = 49)
	N (%) of gem $\pm$ SD	N (%) of gem $\pm$ SD
Geslacht		
- Man	50(76,9%)	38(77,6%)
- Vrouw	15 (23,1%)	11(22,4%)
Leeftijd in jaren	53 $\pm$ 12	54 $\pm$ 11
Lengte in cm	17 $\pm$ 8,6	175 $\pm$ 7,7
Gewicht in kg	82 $\pm$ 17,5	82 $\pm$ 18,5
Body Mass Index (BMI)	27 $\pm$ 4,9	27 $\pm$ 5,1
Comorbiditeit		
- Hart- en vaatziekten	1(1,5%)	1(2%)
- Diabetes mellitus	14(20,6%)	13(26,5%)
- Nierziekten	3(4,4%)	2(4,1%)
- Longaandoeningen	2(2,9%)	2(4,1%)
- Neurologische aandoeningen	1(1,5%)	1(2%)
- Oncologische aandoening	1(1,5%)	0(0%)
- Infectieziekten	5(7,4%)	3(6,1%)
- Geen comorbiditeit	38(55,9%)	27(55,1%)
Levercirrose		
- Levercirrose	57(88%)	45(92%)
- Geen levercirrose	8(12%)	4(8%)

Tabel 3

Populatiekarakteristieken van de onderzoekspopulatie.

Onderzoekspopulatie N = 49	
	N (%) of gem $\pm$ SD
Hoeveelheid ascites volgens inschatting arts in klasse	
- Geen ascites (0-2 kg)	30(61,2%)
- Matige ascites (2-6 kg)	16(32,7%)
- Ernstige ascites (>6 kg)	3(6,1%)
Hoeveelheid ascites volgens vijfpuntsmethode in Mass in klasse	
- Geen ascites (0 kg)	42(87,8%)
- Matige ascites (2-6 kg)	6(12,2%)
- Ernstige ascites (>6 kg)	0(0%)
Hoeveelheid ascites volgens vijfpuntsmethode in Mass in ml	938,9 $\pm$ 1275
Hoeveelheid ascites volgens volumeberekening in Mass in klasse	
- Geen ascites (0 kg)	30(61,2%)
- Matige ascites (2-6 kg)	16(34,7%)
- Ernstige ascites (>6 kg)	2(4,1%)
Hoeveelheid ascites volgens volumeberekening in Mass in ml	2152 $\pm$ 1481
Ondervoed volgens handknijpkracht	
- Ondervoed	35 (72,9%)
- Niet ondervoed	13 (27,1%)

Ondervoed volgens Campillo (gecorrigeerde BMI voor leverziekten)	
- Ondervoed	11(22,4%)
- Niet ondervoed	38 (77,6%)
Ondervoed volgens bovenarmspieromtrek (MUAC)	
- Ondervoed	11 (23,4%)
- Niet ondervoed	36 (76,6%)
Handknijpkracht in kg	35 ± 9,6
Spiermassa volgens bovenarmspieromtrek (MUAC) in kg	27,3 ± 8,6
Spiermassa volgens CT-scan in kg	26,9 ± 6,2

5.2 Asciteskwantificatie

Volgens de vijfpuntsmethode is de gemiddelde hoeveelheid ascites 939 ml met een standaardafwijking van 1275. De gemiddelde hoeveelheid ascites bedraagt 2,62% van het gemiddelde gewicht. De minimale hoeveelheid ascites die wordt gevonden bedraagt 0 ml, de maximale hoeveelheid 5531 ml. De volumeberekening geeft aan dat de gemiddelde hoeveelheid ascites 2152 is, met een standaarddeviatie van 1481. Met de volumeberekening wordt een minimale hoeveelheid ascites gevonden van 712 ml en een maximale hoeveelheid van 6919 ml. De gemiddelde hoeveelheid ascites vormt 1,13% van het gemiddelde gewicht.

De vergelijking tussen de huidige inschatting van de hoeveelheid ascites door de maag-darm-leverarts en de asciteskwantificatie met behulp van de vijfpuntsmethode en de volumeberekening is weergegeven in tabel 4. De grijze hokjes geven het aantal en het percentage weer van de onderzoekspopulatie die met de volumeberekening anders is geclassificeerd in klassen van ascites (wel of geen ascites) dan met de inschatting van de maag-darm-leverarts. De arts schatte in 63% van de gevallen de hoeveelheid ascites correct in. 37% van de patiënten wordt door de arts verschillend geclassificeerd dan door de volumeberekening. De mate van overeenstemming tussen de uitkomsten van twee methoden is gemeten met Cohen's kappa. De mate van overeenstemming tussen de volumeberekening en de inschatting door de maag-darm-leverarts is 0,230 en is daarmee matig (46).

Tabel 4

Kruistabel met de classificering van de hoeveelheid ascites van de inschatting door arts en volumeberekening.

		Ascites volgens volumeberekening		
		Ascites	Geen ascites	Totaal
Ascites volgens inschatting arts	Ascites	10(20,4%)	9(18,4%)	19
	Geen ascites	9(18,4%)	21(42,9%)	30
Totaal		19	30	49

Om de huidige inschatting van de hoeveelheid ascites te vergelijken met de asciteskwantificatie met behulp van de vijfpuntsmethode is tevens gebruik gemaakt van een kruistabel (zie tabel 5). De arts schatte in 73% van de gevallen de hoeveelheid ascites juist in. 27% van de patiënten wordt door de arts verschillend geclassificeerd dan door de vijfpuntsmethode. De mate van overeenstemming volgens Cohen's kappa tussen de asciteskwantificatie met de vijfpuntsmethode en de inschatting door de arts is 0,361 en is daarmee redelijk.

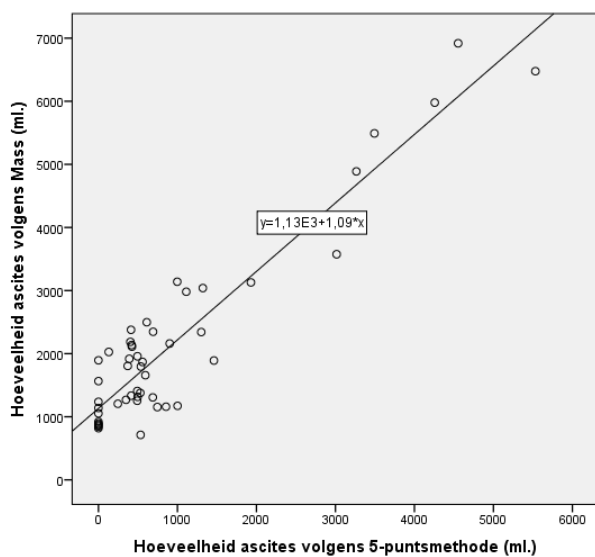
Tabel 5

Kruistabel met de classificering van de hoeveelheid ascites van de inschatting door arts en de vijfpuntsmethode.

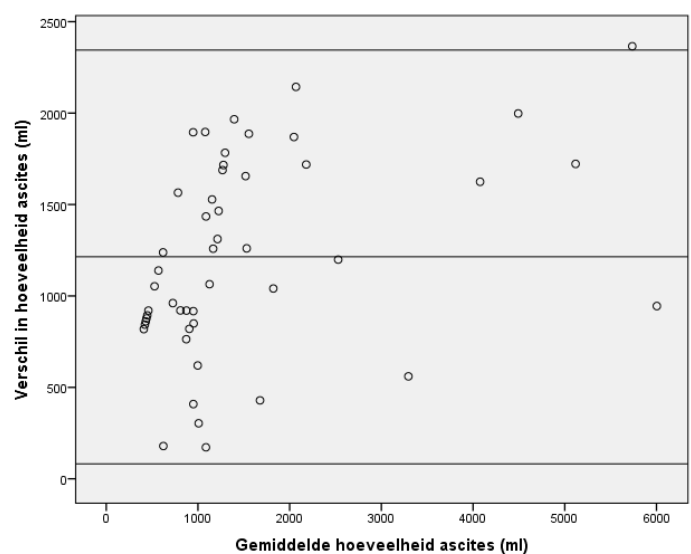
		Ascites volgens vijfpuntsmethode		
		Ascites	Geen ascites	Totaal
Ascites volgens inschatting arts	Ascites	6 (12,2%)	13(26,5%)	19
	Geen ascites	0(0,0%)	30(61,2%)	30
Totaal		6	43	49

Met een gepaarde t-toets is een vergelijking gemaakt tussen de asciteskwantificatie met behulp van de vijfpuntsmethode en de volumeberekening. De hoeveelheid ascites gemeten met de vijfpuntsmethode is significant verschillend van de hoeveelheid ascites gemeten met de volumeberekening (939 ± 1275 versus 2152 ± 1481 ml; $p < 0,001$)

Figuur 7 geeft de samenhang weer tussen de hoeveelheid ascites die gemeten is met de vijfpuntsmethode en de hoeveelheid ascites die gemeten is met Mass. De variabelen zijn tegen elkaar uit gezet op het spreidingsdiagram. Er is sprake van een positief verband tussen de twee variabelen: een toename in de ene variabele gaat systematisch gepaard met een toename in de andere. De Pearson correlatie geeft een correlatiecoëfficiënt (R) van 0,934. De determinatiecoëfficiënt (R^2) is 0,873. De kracht van het verband is sterk. Deze positieve correlatie is statistische significant met $p < 0,001$.



Figuur 4
Scatterplot met lineaire regressielijn tussen de hoeveelheid ascites bepaald met Mass en de vijfpuntsmethode.



Figuur 5
Bland Altmanplot van de hoeveelheid ascites bepaald met Mass en de vijfpuntsmethode.

Ook is een Bland Altman plot gemaakt (zie figuur 8). Het gemiddelde verschil is 1214 ml. De vijfpuntsmethode scoort structureel lager dan de volumeberekening. Het verschil is significant met $p < 0,001$.

5.3 Samenhang ascites en voedingstoestand

De gemiddelde hoeveelheden ascites volgens de volumeberekening bij wel en niet ondervoede patiënten volgens de handknijpkracht, Campillo, bovenarmspieromtrek en CT-scan staan in tabel 6 vermeld.

Tabel 6

Gemiddelde hoeveelheden ascites volgens de voorspellers van ondervoeding.

	Hoeveelheid ascites in ml		P-waarde
	Ondervoed	Niet ondervoed	
Handknijpkracht	2284 ± 1684	1724 ± 634	0,101
Campillo	2982 ± 2325	1912 ± 1058	0,166
MUAC	2459 ± 1872	2067 ± 1376	0,452
CT-scan	2528 ± 1859	1622 ± 559	0,026

Bij de vergelijking van de hoeveelheid ascites bij wel en niet ondervoede patiënten volgens de handknijpkracht geeft Levene's test een waarde van 0,030 en dat is kleiner dan 0,05. De nulhypothese dat beide varianties aan elkaar gelijk zijn kan worden verworpen. Er wordt gekozen voor een onafhankelijke t-test uitgaande van ongelijke varianties. De P-waarde is 0,101: er is geen significant verschil tussen de gemiddelde hoeveelheid ascites bij ondervoede en niet ondervoede patiënten volgens de handknijpkracht. De verschillen tussen de twee condities zijn waarschijnlijk te wijten aan toeval.

Wanneer de hoeveelheid ascites bij wel en niet ondervoede patiënten volgens Campillo wordt vergeleken geeft Levene's test een waarde van 0,000 en dat is kleiner dan 0,05. De nulhypothese dat beide varianties aan elkaar gelijk zijn kan worden verworpen. Er wordt gekozen voor een onafhankelijke t-test uitgaande van ongelijke varianties. De P-waarde is 0,166: er is geen significant verschil tussen de gemiddelde hoeveelheid ascites bij ondervoede en niet ondervoede patiënten volgens Campillo. De verschillen tussen de twee condities zijn waarschijnlijk te wijten aan toeval.

Bij de vergelijking van de hoeveelheid ascites bij wel en niet ondervoede patiënten volgens MUAC levert Levene's test een waarde van 0,206 op en dat is groter dan 0,05 dus is er gelijkheid in variantie. De P-waarde is 0,452, dus groter dan 0,05. Er is geen significant verschil tussen de gemiddelde hoeveelheid ascites bij ondervoede en niet ondervoede patiënten volgens de MUAC. De verschillen tussen de twee condities zijn waarschijnlijk te wijten aan toeval.

Wanneer de Levene's test wordt uitgevoerd om het verschil tussen de hoeveelheid ascites bij wel en niet ondervoede patiënten bij de CT-scan te berekenen, komt er een waarde uit van 0,003 en dat is kleiner dan 0,05. De nulhypothese dat beide varianties aan elkaar gelijk zijn kan worden verworpen. Er wordt gekozen voor een onafhankelijke t-test uitgaande van ongelijke varianties. De P-waarde is kleiner dan 0,05, namelijk 0,026. De nulhypothese kan worden verworpen: de gemiddelde hoeveelheid ascites bij ondervoed en niet ondervoede patiënten volgens CT-scan is significant verschillend.

De indeling van patiënten in de klasse wel of niet ondervoed aan de hand van het gecorrigeerd geschat gewicht en het berekend gewicht met de volumeberekening is vermeld in tabel 7.

Om het verschil tussen de twee metingen te toetsen is de McNemar toets gebruikt. Het verschil is niet significant ($P = 0,453$). 86% van de patiënten wordt zowel met het gecorrigeerde geschatte gewicht als met het berekende gewicht met de volumeberekening geclassificeerd als ondervoed. 4,1% van de patiënten blijkt met het berekend gewicht wel ondervoed te zijn, terwijl het gecorrigeerd geschat gewicht hen als niet ondervoed classificeerde. 10,2% van de patiënten wordt volgens het gecorrigeerd geschat gewicht als ondervoed geclassificeerd, terwijl zij volgens het berekend gewicht niet ondervoed zijn.

Tabel 7

Indeling van patiënten in de klasse wel of niet ondervoed aan de hand van het gecorrigeerd geschat gewicht en het berekend gewicht

		Ondervoed volgens Campillo aan de hand van BG*		Totaal
		ondervoed	niet ondervoed	
Ondervoed volgens Campillo aan de hand van GGG*	ondervoed	6(12,2%)	5(10,2%)	11
	niet ondervoed	2(4,1%)	36(73,5%)	38
Totaal		8	41	49
P = 0,453				
*GGG = gecorrigeerd geschat gewicht				
*BG = berekend gewicht door volumeberekening				

De mate van overeenstemming volgens Cohen's kappa tussen de indeling van patiënten in de klasse wel of niet ondervoed aan de hand van het gecorrigeerd geschat gewicht en het berekend gewicht met de volumeberekening is 0,546 en is daarmee redelijk. Met een gepaarde t-toets is een vergelijking gemaakt tussen het gecorrigeerde geschatte gewicht en het berekende gewicht van de patiënt. Het gecorrigeerde geschatte gewicht is niet significant verschillend van het berekende gewicht (82 ± 19 versus 83 ± 19 ; $P = 0,120$).

6. Conclusie

Doel van dit onderzoek was om te onderzoeken of de hoeveelheid ascites bij patiënten in het eindstadium van leverziekten automatisch danwel handmatig vast te stellen was met behulp van CT-scans. Ook is onderzoek gedaan naar de mate van samenhang tussen de hoeveelheid ascites en de voedingstoestand en de overeenstemming tussen de huidige inschatting van de hoeveelheid ascites en de asciteskwantificatie met CT-scans. Om antwoord te kunnen geven op de hoofdvraag is onderzoek verricht onder 49 patiënten in het eindstadium van leverziekten die in aanmerking kwamen voor een levertransplantatie. In de literatuur was weinig bekend over de bruikbaarheid van CT-scans voor het bepalen van de hoeveelheid ascites. De vijfpuntsmethode is als enige model vergeleken met een referentiemethode en bleek het meest nauwkeurig en valide instrument om de asciteskwantificatie mee uit te voeren.

Het bleek mogelijk om de hoeveelheid ascites bij patiënten in eindstadium van leverziekten handmatig vast te stellen met behulp van CT-scans. De vijfpuntsmethode ontwikkeld door Oriuchi *et al.* (2005) kon voor dit onderzoek gebruikt worden. De vijfpuntsmethode kon uitgevoerd worden in het programma Mass. Het programma Mass, origineel gebruikt voor het maken van volumeberekeningen op thoraxhoogte, was ook in staat om volumeberekeningen toe te passen op ascites.

Bij lichte en matige ascites werd de hoeveelheid ascites even vaak goed als fout ingeschat. De mate van overeenstemming tussen de asciteskwantificatie met de volumeberekening en de inschatting door de arts was matig. De mate van overeenstemming tussen de asciteskwantificatie met de vijfpuntsmethode en de inschatting door de arts was redelijk. De gemiddelde hoeveelheid ascites berekend met de vijfpuntsmethode en de volumeberekening verschilden significant van elkaar. De volumeberekening gaf gemiddeld een grotere hoeveelheid ascites dan de vijfpuntsmethode. Er was sprake van een positief verband tussen de twee variabelen: een toename in de ene variabele ging systematisch gepaard met een toename in de andere. De kracht van dit verband was sterk.

De gemiddelde asciteskwantificatie volgens de volumeberekening bleek hoger bij ondervoede patiënten dan bij niet ondervoede patiënten. Dit gold voor alle parameters van ondervoeding, namelijk handknijpkracht, Campillo, spiermassa volgens MUAC en spiermassa volgens CT-scan. Maar er werd geen significant verschil gevonden tussen de gemiddelde hoeveelheid ascites bij ondervoede en niet ondervoede patiënten volgens de handknijpkracht, Campillo en de MUAC. De gemiddelde hoeveelheid ascites bij ondervoede en niet ondervoede patiënten volgens CT-scan was wel significant verschillend. Het grootste deel van de patiënten werd zowel met het gecorrigeerde geschatte gewicht als met het berekende gewicht met de volumeberekening geclassificeerd als ondervoed. Een klein deel van de patiënten bleek met het berekend gewicht anders geclassificeerd te worden dan met het gecorrigeerd geschatte gewicht. De mate van overeenstemming tussen de indeling van patiënten in de klasse wel of niet ondervoed aan de hand van het gecorrigeerd geschat gewicht en het berekend gewicht met de volumeberekening was redelijk. Het verschil tussen het gecorrigeerde geschatte gewicht en het berekende gewicht was niet significant.

7. Discussie en aanbevelingen

7.1. Discussie

Voor het literatuuronderzoek is zoveel mogelijk gestreefd naar artikelen met een hoge bewijskracht. Vanwege de schaarsheid van literatuur is echter ook gebruik gemaakt van bronnen met lager niveau van bewijskracht. De resultaten van het onderzoek kunnen niet naar een duidelijk gedefinieerde populatie worden geëxtrapoleerd. De metingen zijn één maal uitgevoerd door één onderzoeker. Er is niet gecontroleerd of bij een tweede meting de resultaten significant verschillen. Het zou dus zo kunnen zijn dat bij herhaling van het onderzoek intra- of inter-subject-variatie optreedt.

Voorafgaand aan het onderzoek werd verwacht dat de asciteskwantificatie door de arts minder nauwkeurig zou zijn dan de vijfpuntsmethode en de asciteskwantificatie door Mass. Vanwege het feit dat er enkel globaal lichamelijk onderzoek heeft plaatsgevonden om de hoeveelheid ascites in te kunnen schatten, zou de inschatting kunnen afwijken van de werkelijke hoeveelheid vocht. Uit de resultaten komt naar voren dat in de meeste gevallen bij de klasse geen ascites de inschatting door de arts overeenkomt met de classificatie met behulp van de vijfpuntsmethode en de volumeberekening. Bij matige/lichte ascites is inschatting matig: in de helft van de gevallen classificeert de arts onjuist. Bij ernstige ascites schat de arts in 100% van de gevallen dit juist in. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de klassen van ascites, namelijk geen, matig en ernstig vrij groot zijn. Een arts heeft hierdoor veel speling bij het inschatten van de hoeveelheid ascites. Bovendien wordt het inschatten gemakkelijker naar mate de ernst van de ascites toeneemt omdat het vocht bij een lichamelijk onderzoek beter voelbaar is (3).

Voorts bleek dat de uitkomsten van de meting met vijfpuntsmethode en de asciteskwantificatie met Mass significant van elkaar verschillen. Gezien de vijfpuntsmethode is gevalideerd met een referentiemethode, namelijk de 3D-CT-scans, werd verwacht dat de asciteskwantificatie met Mass hier niet veel van af zou wijken. Het gebruik van 3D-CT-scans wordt gezien als de meest nauwkeurige manier om asciteskwantificatie uit te voeren (47-49). Met Mass wordt gemiddeld een grotere hoeveelheid ascites gevonden dan met de vijfpuntsmethode. Het zou kunnen zijn dat Mass superieur is aan de vijfpuntsmethode en de hoeveelheid ascites nauwkeuriger kan vaststellen. De vijfpuntsmethode meet namelijk op 5 punten in het lichaam, terwijl de asciteskwantificatie met Mass uitgaat van een volumeberekening over het gehele abdomen. Op elke afzonderlijke slice wordt het volume van de hoeveelheid ascites berekend. Echter, omdat asciteskwantificatie met Mass indirect is gevalideerd met de vijfpuntsmethode en niet met 3D-CT-scans kan dit niet met zekerheid worden gezegd. Uit de studie van Oriuchi *et al.* (2005) bleek ook dat de exacte volumebepaling met 3D-CT-scans hoger uitkomt dan de vijfpuntsmethode. Er is wel samenhang, maar geen overeenstemming.

Tot slot bleek ook de samenhang tussen de voedingstoestand en ascites af te wijken van de verwachting. Verwacht werd dat een grotere hoeveelheid ascites zou leiden tot een verslechtere voedingstoestand. De hoeveelheid vocht drukt namelijk tegen de maag, waardoor er een vol gevoel ontstaat, de eetlust vermindert en de patiënt een verminderde intake heeft (50). Ook zuurbranden, misselijkheid en/of braken bemoeilijken de patiënt het binnenkrijgen van voldoende voedingsstoffen. Bij een ascitespunctie kan bovendien eiwitverlies en daling van het serumalbumine ontstaan (51). De resultaten laten zien dat de ondervoede patiënten gemiddeld een grotere hoeveelheid ascites in het abdomen hebben dan niet ondervoede patiënten. Maar het verschil in de hoeveelheid ascites is niet significant bij ondervoeding volgens de handknijpkracht, Campillo en de spiermassa volgens de MUAC. Bij ondervoeding volgens de spiermassa op CT-scans is het verschil wel significant. Het verschil tussen het gecorrigeerde geschatte gewicht en het berekende gewicht is niet significant. De mate van overeenstemming tussen de indeling van patiënten in de klasse wel of niet ondervoed aan de hand van het gecorrigeerde geschatte gewicht en het berekende gewicht met de volumeberekening is redelijk. Een groot deel van de patiënten wordt zowel met het

gecorrigeerde geschatte gewicht als het berekende gewicht in dezelfde klasse van voedingstoestand (wel of niet ondervoed) ingedeeld. Dit zou betekenen dat een nauwkeurige berekening van de hoeveelheid ascites niet direct een meerwaarde heeft voor het indelen van patiënten in klasse van voedingstoestand, omdat de patiënt in de meeste gevallen in dezelfde categorie wordt ingedeeld. De BMI van Campillo lijkt goed te kunnen worden gebruikt voor het bepalen van het risico op ondervoeding. Er zijn echter geen verdere onderzoeken gedaan naar de betrouwbaarheid en validiteit van deze methode.

Bij de asciteskwantificatie met Mass is interpolatie toegepast. Niet op elke slice, maar op elke opeenvolgende tien slices zijn de contouren getekend. De software heeft de contouren automatisch doorgetrokken. Er is gecontroleerd of er een afwijking optreedt bij interpolatie door bij één patiënt eerst alle slices afzonderlijk te contouren en vervolgens interpolatie toe te passen. Er bleek geen afwijking te zijn. Elke patiënt had een afwijkend aantal slices. Er is voor gekozen om de slices tussen de vijfde thoracale wervel en de heupkop te analyseren. Bij elke patiënt is de hoeveelheid ascites in het gehele abdomen berekend.

Bij het inladen van de CT-scans in Mass stond niet bij alle patiënten aangegeven wat de slicedikte van de CT-scans was (5 mm slice of 1 mm slice). Gemiddeld lag de hoeveelheid scans bij patiënten met een slicedikte van 5 mm tussen de 175 en 225 slices en bij een slicedikte van 1 mm tussen de 350 en 450 slices. Op basis van deze gegevens is getracht bij elke patiënt de slices met 5 mm bereik te kiezen.

Het onderzoek toont aan dat de classificatie van de hoeveelheid ascites bij patiënten met leverziekten door de arts over het algemeen correct gebeurt bij de klasse geen ascites. Bij de klasse lichte/matige ascites wordt in de helft van de gevallen de patiënt verkeerd ingedeeld. Binnen de klassen geen, matige of ernstige ascites zit veel speling. Zo kan het abdomen van een patiënt met matige ascites twee maar ook zes liter ascites bevatten: een verschil van vier liter. Bij ernstige ascites kan dit verschil nog groter zijn omdat de totale hoeveelheid ascites kan oplopen tot meer dan 20 liter. Bij het vaststellen van het werkelijke lichaamsgewicht kan vier liter ofwel kilogram het verschil maken tussen een goede en te lage BMI. Ook voor het verstrekken van de juiste energie- en eiwitbehoefte is een correcte bepaling belangrijk. Uit dit onderzoek bleek dat het verschil in gecorrigeerd geschat gewicht en berekend gewicht niet significant is. Ook wordt een klein deel van de patiënten aan de hand van het berekend gewicht anders ingeschat qua voedingstoestand dan wanneer het gecorrigeerde geschat gewicht gebruikt zou worden.

Het aantonen van de hoeveelheid ascites met behulp van de vijfpuntsmethode duurt gemiddeld 5 minuten. De asciteskwantificatie door middel van de volumeberekening neemt gemiddeld 8 minuten in beslag. Beide methoden zijn geschikt om te gebruiken door artsen en diëtisten en kunnen binnen een dag aangeleerd worden.

7.2 Aanbevelingen

Het loont de moeite om de hoeveelheden ascites niet alleen met behulp van lichamelijk onderzoek vast te stellen, maar tevens asciteskwantificatie met behulp van de vijfpuntsmethode of volumeberekening toe te passen. Met name voor patiënten met matige/lichte ascites verloopt de classificatie door de maag-darm-leverarts niet altijd correct. Ook voor de patiënten met ernstige ascites is een nauwkeurige bepaling van belang. De klasse ernstige ascites heeft namelijk een ondergrens van zes liter, maar deze hoeveelheid kan oplopen tot zo'n 20 liter. Het is gecompliceerd om voor deze groep het gewicht exact te corrigeren naar de hoeveelheid ascites. Gezien nu nog het gecorrigeerde gewicht gebruikt wordt als uitgangspunt voor de energie- en eiwitbehoefte, levert het gebruik van het berekend gewicht aan de hand van de volumeberekening een groot voordeel op. Voor de klasse geen ascites kan ter plekke beoordeeld worden door de behandelaar of asciteskwantificatie met behulp van de vijfpuntsmethode of volumeberekening zinvol is.

Er kunnen vraagtekens gezet worden bij het gebruik van de vijfpuntsmethode en de volumeberekening omdat de classificatie van voedingstoestand (wel of niet ondervoed) bij het gecorrigeerde geschatte gewicht en het berekende gewicht niet significant van elkaar verschilt. Ook het verschil in het gemiddelde gecorrigeerde geschatte gewicht en het gemiddelde berekende gewicht is niet significant. Toch moet hier wel rekening gehouden met het feit dat het hier om gemiddeldes gaat en dat er bij afzonderlijke patiënten grote verschillen kunnen zitten in het gecorrigeerde geschatte gewicht en het berekende gewicht. Omdat het gewicht uitgangspunt is voor de energie- en eiwitbehoefte, zou bij elke patiënt toch het berekende gewicht gebruikt moeten worden.

Omdat ascites niet enkel voorkomt bij patiënten met leverziekte, zou de vijfpuntsmethode of volumeberekening ook bruikbaar kunnen zijn bij andere groepen. Met name bij patiënten met een ovarium-, colorectaal-, maag-, pancreas-, mamma- of longcarcinoom of een non-Hodgkin lymfoom komt ascites veel voor. De meest voorkomende oorzaak van maligne ascites (30-54% van alle patiënten) is een ovariumcarcinoom. Van deze patiënten ontwikkelt ca. 60% vroeg of laat ascites; 36% heeft ascites bij het stellen van de diagnose (52-53). Wel moet bij deze groepen een aanpassing worden gedaan in de volumeberekening: de ascites is hier immers van exsudatieve aard. Dit betekent dat de Hounsfield units afwijken; namelijk 0 tot 30 HU in plaats van -10 tot +10 HU (17).

8. Bibliografie

1. Moore, K.P., Wong, F., Gines, P., Bernardi, M., Ochs, A., Salerno, F., Angeli, P., Porayko, M., Moreau, R., Garcia-Tsao, G., Jimenez, W., Planas, R. & Arroyo, V. The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):258-66.
2. Rydberg, J., Buckwalter, K.A., Caldemeyer, K.S., Phillips, M.D., Conces, D.J. Jr., Aisen, A.M., Persohn, S.A., & Kopecky K.K. Multisection CT: scanning techniques and clinical applications. *Radiographics*. 2000 Nov - Dec;20(6):1787-806.
3. Soeters, P.B., Reijven, P.L., van Bokhorst-de van der Schueren, M.A., Schols, J.M., Halfens, R.J., Meijers, J.M. & van Gemert, W.G. A rational approach to nutritional assessment. *Clinical Nutrition*. 2008 Oct;27(5):706-16.
4. Sipers, W.M., Mijnders, D.M., & Schols, J.M. Sarcopenie. *Nederlands Tijdschrift Tandheelkunde*. 2013;120:236-9.
5. Sandri, M. Signaling in Muscle Atrophy and Hypertrophy. *Physiology*. 2008 Jun;23:160-70.
6. Jeejeebhoy, K. N. Nutritional Assessment. *Nutrition*. 2000 Jul-Aug;16(7-8):585-90.
7. Landelijk Overleg Levertransplantatie (LOL). Protocol indicatiestelling en selectie voor levertransplantatie bij volwassenen en kinderen in Nederland. Haarlem: Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV); 2011. Beschikbaar via http://www.mdl.nl/uploads/240/846/Levertransplantatie_Protocol_indicatiestelling_en_selectie_maart_2011.pdf. Geraadpleegd op 2 maart 2016.
8. Maag Lever Darm Stichting. Levertransplantatie. Beschikbaar via <https://www.mlds.nl/ziekten/operaties/levertransplantatie/>. Geraadpleegd op 2 maart 2016.
9. Kamath, P. S., & Kim, W. R. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 2007 Mar;45(3):797-805.
10. Merli, M., Giusto, M., Gentili, F., Novelli, G., Ferretti, G., Riggio, O., Corradini, S.G., Siciliano, M., Farcomeni, A., Attili, A.F., Berloco, P. & Rossi, M. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver International*. 2010 Feb;30(2):208-14.
11. Teiusanu, A., Andrei, M., Arbanas, T., Nicolaie, T. & Diculescu, M. Nutritional Status in Cirrhotic Patients. *Maedica: A Journal of Clinical Medicine*. 2012 Dec;7(4):284–289.
12. Yosry, A., Omran, D., Said, M., Fouad, W. & Fekry, O. Impact of nutritional status of Egyptian patients with end-stage liver disease on their outcomes after living donor liver transplantation. *Journal of Digestive Diseases*. 2014 Jun;15(6):321-6.
13. Cheung, K., Lee, S.S., & Raman, M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012 Feb;10(2):117-25.

14. Ginès, P., Cárdenas, A., Arroyo, V. & Rodés, J. Management of Cirrhosis and Ascites. *The New England Journal of Medicine*. 2004 Apr;350:1646-1654.
15. Briony, T. *Manual of Dietetic Practice*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001.
16. Thoeni, R. The Role of Imaging in Patients with Ascites. *American Journal of Roentgenology*. 1995 Jul;165(1):16-8.
17. Cooper, C., Silverman, P.M., Davros, W.J. & Zeman, R. K. Delayed contrast enhancement of ascitic fluid on CT: frequency and significance. *American Journal of Roentgenology*. 1993 Oct;161(4):787-90.
18. Ney, M., Abraldes, J., Ma, M., Belland, D., Harvey, A., Robbins, S., Den Heyer, V. & Tandon, P. Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015 Aug;30(4):530-6.
19. Sinclair, M., Gow, P. J., Grossmann, M. & Angus, P.W. Review article: sarcopenia in cirrhosis - aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016 Apr;43(7):765-77.
20. SEO Economisch Onderzoek. Ondervoeding onderschat. Amsterdam: SEO Economisch Onderzoek;2014 Jul. Beschikbaar via http://www.seo.nl/uploads/media/2014-11_Ondervoeding_onderschat.pdf. Geraadpleegd op 2 maart 2016.
21. Freijer, K., Tan, S.S., Koopmanschap, M.A., Meijers, J.M., Halfens, R.J. & Nuijten, M.J. The economic costs of disease related malnutrition. *Clinical Nutrition*. 2013 Feb;32(1):136-41.
22. Kalafateli, M., Konstantakis, C., Thomopoulos, K., & Triantos, C. Impact of muscle wasting on survival in patients with liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 Jun 28;21(24):7357-61.
23. Clemente, C.D. *Anatomy a Regional Atlas of the Human Body*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
24. Zakim, D. & Boyer, T. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Amsterdam: Elsevier; 2012.
25. Nederlandse Leverpatiëntenvereniging. (2015). *Leverziekten*. Beschikbaar via <http://www.leverpatientenvereniging.nl/leverziekten/>. Geraadpleegd op 2 maart 2016.
26. Ghent, C.N. Who should be performing liver biopsies? *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2009 Jun;23(6):437–438.
27. Nederlandse Leverpatiënten Vereniging. *Levertransplantatie*. Beschikbaar via <http://www.leverpatientenvereniging.nl/leverziekten/levertra/>. Geraadpleegd op 2 maart 2016.
28. van Hoek, B., Verkade, R. J. & Porte, R. J. Levertransplantatie. In Janssen, H.L.A., Drenth, J.P.H. & van Hoek, B. *Leverziekten*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum;2009:205-19.

29. Cholongitas, E., Papatheodoridis, G.V., Vangeli, M., Terreni, N., Patch, D. & Burroughs, A.K. Systematic review: the model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005 Dec;22(11-12):1079-89.
30. Pedersen, J. S., Bendtsen, F. & Moller, S. Management of cirrhotic ascites. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015 May;6(3):124–137.
31. McGibbon, A., Chen, G. I., Peltekian, K. M., & van Zanten, S. V. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007 Dec;52(12):3307-15.
32. Schipper, H. G. & Godfried, M. H. Fysische diagnostiek – ascites. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2001 Feb;145(6):260-4.
33. Prokop, M., & Shaw, A. S. Computed tomography. A. Adam, A. K. Dixon, & J. H. Gillard. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology: A Textbook of Medical Imaging*. New York, NY: Churchill Livingstone;2014.
34. Goossens, A., Vermeulen, H., & Ubbink, D. Evidence-based richtlijnen (deel 3). *Nederlands Tijdschrift voor Evidence Based Practice*. 2008;2:18-23.
35. Bot, D. Het bepalen van de spiermassa en voedingstoestand bij patiënten in het eindstadium van leverziekten door middel van CT-scans en traditionele antropometrie. 's Gravenhage: Haagse Hogeschool;2015.
36. Campillo, B., Richardet, J.P. & Bories, P.N. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2006 Oct;30(10):1137-43.
37. Webb, A.R., Newman, L.A., & Taylor, M. & Keogh, J. B. Hand grip dynamometry as a predictor of postoperative complications reappraisal using age standardized grip strengths. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1989 Jan-Feb;13(1):30-3.
38. Frisancho, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1981 Nov;34(11):2540-5.
39. Heymsfield, S. B., McManus, C., Smith, J., Stevens, V. & Nixon, D. W. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1982 Oct;36(4):680-90.
40. Mourtzakis, M., Prado, C.M., Lieffers, J.R., Reiman, T.A., McCargar, L.J. & Baracos, V.E. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2008 Oct;33(5):997-1006.
41. van der Geest, R.J., Lelieveldt, B.P., Angelié, E., Danilouchkine, M., Swingen, C., Sonka, M., & Reiber, J.H. Evaluation of a new method for automated detection of left ventricular boundaries in time series of magnetic resonance images using an Active Appearance Motion Model. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2004;6(3):609-17.
42. Oriuchi, N., Nakajima, T., Mochiki, E., Takeyoshi, I., Kanuma, T., Endo, K. & Sakamoto, J. A New, Accurate and Conventional Five-point Method for Quantitative

Evaluation of Ascites Using Plain Computed Tomography in Cancer Patients. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2005 Jul;35(7):386-90.

43. Halvorsen, R.A., Fedyshin, P.J., Korobkin, M., Foster, W.L. Jr. & Thompson W.M. Ascites or pleural effusion? CT differentiation: Four useful criteria. RadioGraphics. 1986 Jan;6(1):135-49.
44. Chang, D.K., Kim, J.W., Kim, B.K., Lee, K.L., Song, C.S., Han, J.K. & Song, I.S. Clinical significance of CT-defined minimal ascites in patients with gastric cancer. World Journal of Gastroenterology. Nov 14;11(42):6587-92.
45. Risson, J.R., Macovei, I., Looock, M., Paquette, B., Martin, M. & Delabrousse, E. Cirrhotic and malignant ascites: Differential CT diagnosis. Diagnostic and Interventional Imaging. 2012 May;93(5):365-70.
46. Landis, J. R. & Koch, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977 Mar;33(1):159-174.
47. Piccolo, G., Smania, S., Toso, F., Borghese, L., Pozzi Mucelli, R., Vergendo, M., Gasparini, D. & Bazzocchi, M. Multislice CT anatomy of hepatic artery in patients undergoing liver transplantation using 3D reconstructions. Radiologia Medica. 2004 Oct;108(4):372-9.
48. Shin, H.O., King, B., Galanski, M. & Matthies, H.K. Use of 2D histograms for volume rendering of multidetector CT data: development of a graphical user interface. Academic Radiology. 2004 May;11(5):544-50.
49. El Fettouh, H.A., Herts, B.R., Nimeh, T., Wirth, S.L., Caplin, A., Sands, M., Ramani, A.P., Kaouk, J., Goldfarb, D.A. & Gill, I.S. Prospective comparison of 3-dimensional volume rendered computerized tomography and conventional renal arteriography for surgical planning in patients undergoing laparoscopic donor nephrectomy. The Journal of Urology. 2003 Jul;170(1):57-60.
50. Mathus-Vliegen, E. M. Leverziekten, ondervoeding en voeding. In J. P. Drenth, H. L. Janssen, & B. van Hoek, Leverziekten. Houten: Bohn Stafleu van Loghum;2009:73-82.
51. Easson, A. M., Bezjak, A., Ross, S., & Wright, J. G. The ability of existing questionnaires to measure symptom change after paracentesis for symptomatic ascites. Annals of Surgical Oncology. 2007 Aug;14(8):2348-57.
52. Aslam, N., & Marino, C. R. Malignant ascites: new concepts in pathophysiology, diagnosis and management. Archives of Internal Medicine. 2001 Dec 10-24;161(22):2733-7.
53. Adam, R. A., & Adam, Y.G. Malignant ascites: past, present and future. Journal of the American College of Surgeons. 2004 Jun;198(6):999-1011.
54. Reddy, S.S. & Civan, J.M. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant. Medical Clinics of North America. 2016 May;100(3):449-64.

Bijlagen

BIJLAGE I: LEVERTRANSPLANTATIE

Tabel 1

Indicaties voor levertransplantaties bij volwassenen.

Bewerkt van "Protocol indicatiestelling en selectie voor levertransplantatie bij volwassenen en kinderen in Nederland door R.J. Porte et al., 2011, p. 23-24. Copyright © 2011 Landelijk Overleg Levertransplantatie (7).

Acuut leverfalen	Chronisch leverfalen	Levertumoren	Metabole ziekten
Viraal (hepatitis A, B, D [superinfectie], E)	<i>Niet-cholestatische leverziekten</i> hepatitis B, B+D, C alcohol autoimmuun hepatitis	Hepatocellulair carcinoom	homozygote familiale hypercholesterolemie
Toxisch/medicament eus	<i>Cholestatische leverziekten</i> primaire scleroserende cholangitis (PSC) primaire biliare cirrose biliare atresie Alagille syndroom progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) type 1/2/3 cystische fibrose	Hepatoblastoom	familiaire amyloid polyneuropathie
Acute decompensatie van m. Wilson	<i>Metabole leverziekten die cirrose veroorzaken</i> α 1-antitrypsine deficiëntie m. Wilson hereditaire hemochromatose niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) cryptogene cirrose tyrosinemie glycogeen stapelingsziekte type IV neonatale hemochromatose	Hemangioendothelioom	primaire hyperoxalurie type I
Acute decompensatie van Budd-Chiari syndroom	<i>Overige leverafwijkingen</i> Budd-Chiari syndroom nodulaire regeneratieve hyperplasie veno-	Neuro-endocriene tumoren	m. Niemann-Pick
Autoimmuun hepatitis		<i>Benigne afwijkingen</i> polycysteuze	

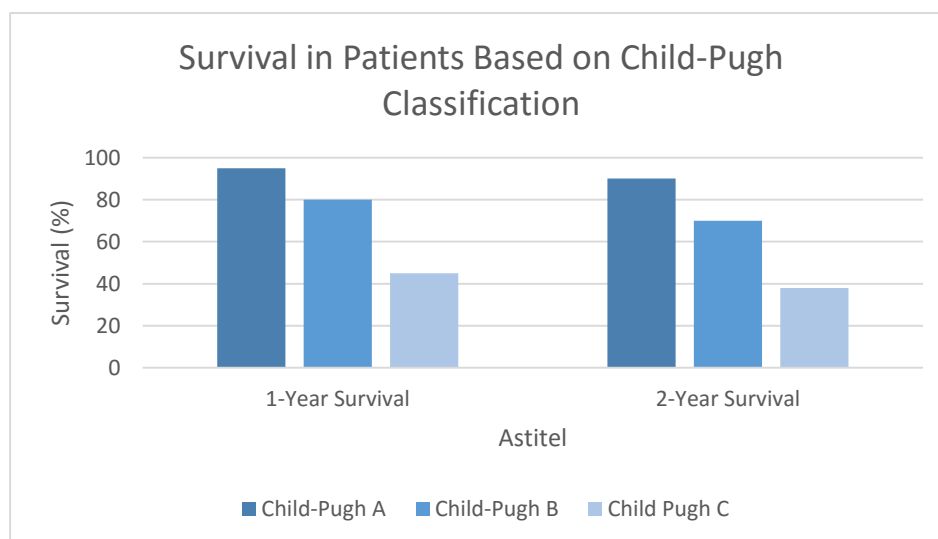
Zwangerschapscomplicaties Acute fatty liver of pregnancy HELLP syndroom	occlusive disease congenitale leverfibrose Caroli syndroom	leverziekte reuzenhemangioom	
Levensbedreigend levertrauma			

Tabel 2

Child-Turcotte-Pugh classificatie voor de ernst van chronische leverziekte.

Bewerkt van "From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant," door J.M., Civan & S.S., Reddy, 2016, *Medical Clinics of North America*, 100, p. 455. Copyright © 2016 Elsevier Inc (54).

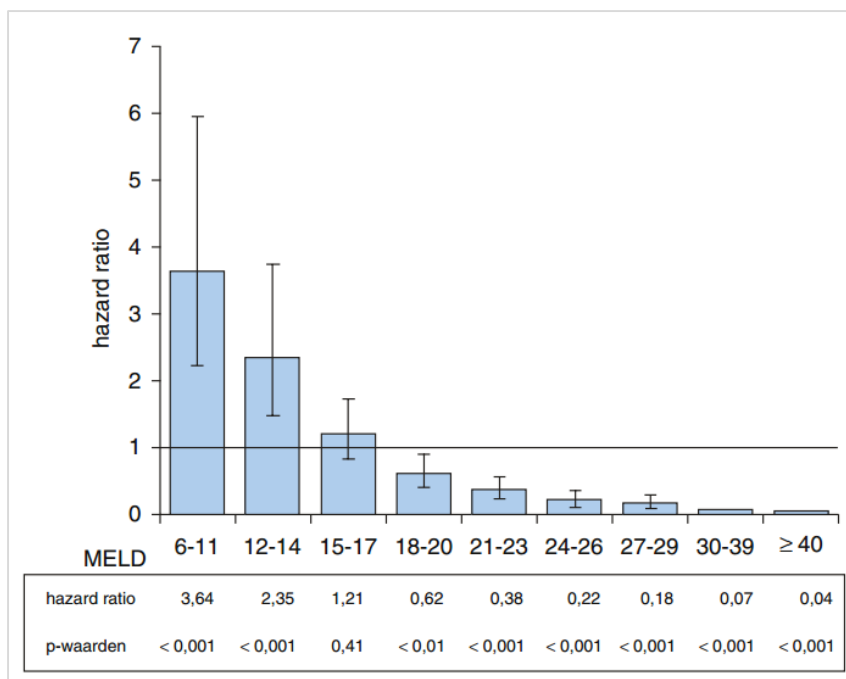
Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis			
Clinical and Lab Criterias	Points		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Prothrombin time Seconds prolonged INR	< 4 < 1.7	4-6 1.7 – 2.3	> 6 > 2.3
Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)			
Class A = 5-6 points (least severe liver disease)			
Class B = 7-9 points (moderately severe liver disease)			
Class C = 10-15 points (most severe liver disease)			



Figuur 1

Child-pugh classificatie prognose van chronische leverziekten (1- en 2-jaarsoverleving).

Bewerkt van "From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant," door J.M., Civan & S.S., Reddy, 2016, *Medical Clinics of North America*, 100, p. 456. Copyright © 2016 Elsevier Inc (54).



Figuur 2
 MELD-score en overlevingsvoordeel van levertransplantatie. De hazard ratio op de y-as geeft het relatieve risico op overlijden weer bij levertransplantatie ten opzichte van geen levertransplantatie per categorie MELD-scores. Bij een MELD-score van meer dan 17 is er een significant overlevingsvoordeel bij levertransplantatie. Herdrukt van Leverziekten (205), H. L. A. Janssen et al. 2009, Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Uitgeverij (28).

BIJLAGE II: CT-SCAN

Tabel 1

Hounsfield Units (HU) van verschillende weefsels.

Bewerkt van "Multisection CT: scanning techniques and clinical applications," door Aisen et al., 2000, Radiographics, 20, p. 1787-1806 (2).

Weefsel/orgaan	Hounsfield unit (HU)
Lucht	-1000
Long	-500
Vet	-100 tot -50
Water	0
Hersenruggenmergsvocht	15
Nier	30
Bloed	+30 tot +45
Spier	+10 tot +40
Grijze stof	+37 tot +45
Witte stof	+20 tot +30
Lever	+40 tot +60
Zacht weefsel, contrastvloeistof	+100 tot +300
Bot	+700 tot +3000

BIJLAGE III: REFERENTIEWAARDEN HANDKNIJPKRACHT

Tabel 2

Referentiewaarde minimale handknijpkracht

Bewerkt van "Hand grip dynamometry as a predictor of postoperative complications reappraisal using age standardized grip strengths," door Webb, A.R., Newman, L.A., & Taylor, M. & Keogh, J. B., 1989, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 13, p. 30-33 (37).

Leeftijd (in jaren)	Vrouw: minimale handknijpkracht (in kg)	Man: minimale handknijpkracht (in kg)
20-24	29	43
25-29	30	44
30-34	30	45
35-39	30	45
40-44	30	45
45-49	30	45
50-54	29	45
55-59	28	44
60-64	27	43
65-70	25	41
70+	23	39

BIJLAGE IV: 5-PUNTSMETHODE



Figure 1. The thickness of ascites in the subphrenic space was calculated at the level of the superior mesenteric artery root. The distance from the inner surface of the right abdominal wall at the antero-posterior mid portion to the surface of the liver (A cm), and the distance from the inner surface of the left abdominal wall at the antero-posterior mid portion to the surface of the spleen (B cm) were measured.

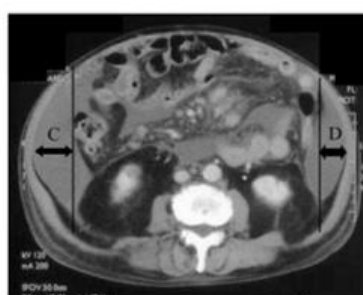


Figure 2. On this CT image at the level of the lower pole of the left kidney, the thickness of ascites in the paracolic space was measured by determining the distance from the inner surface of the right abdominal wall at the antero-posterior mid portion to the vertical line through the posterior pole of the right paracolic gutter (C cm), and from the inner surface of the left abdominal wall to the vertical line through the posterior pole of the left paracolic gutter (D cm).

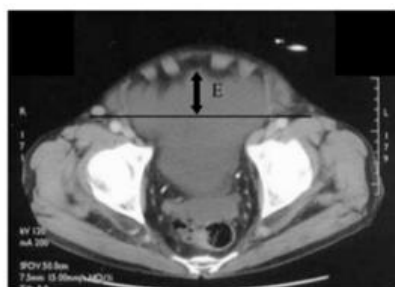


Figure 3. The thickness of ascites in the pre-bladder space was calculated at the level of the femoral head by measuring the distance from the inner surface of the anterior abdominal wall to the line through the bilateral femoral arteries (E cm).

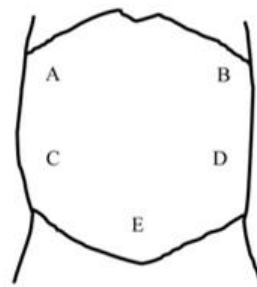
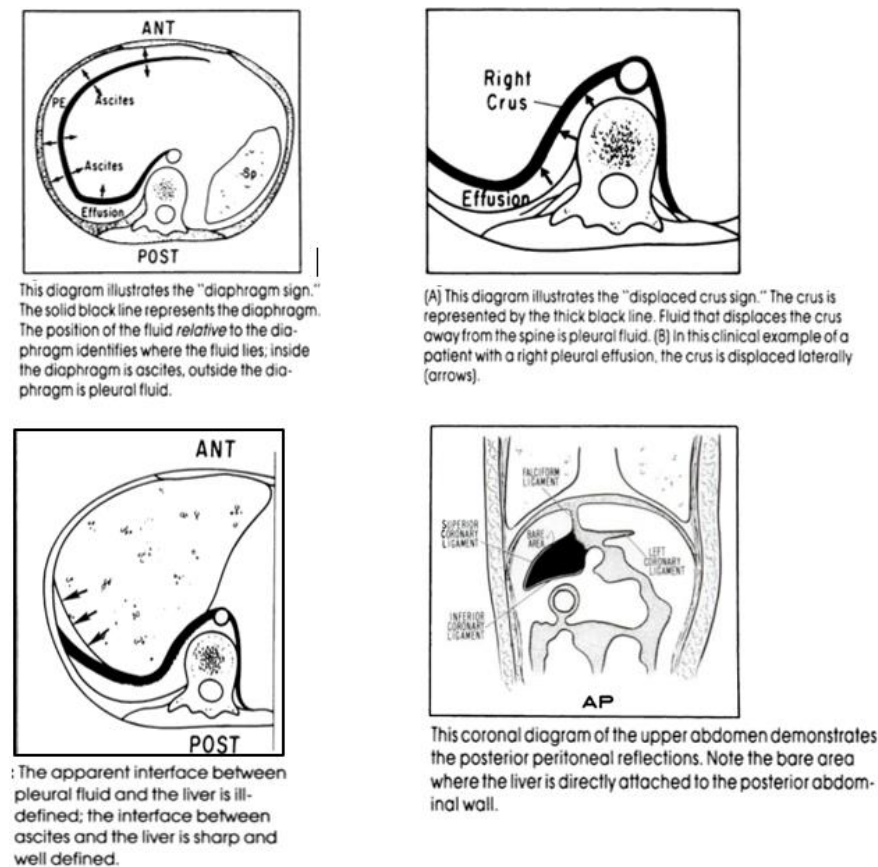


Figure 4. In order to estimate the volume of ascites, the area of a standard abdominal cavity in the anterior projection was assumed to be 1000 cm². The average thickness of ascites (A + B + C + D + E)/5 is then multiplied by the area to yield the volume of ascites in milliliters. The amount of ascites was calculated by the following equation (A + B + C + D + E) × 200 (ml).

Figuur 1

Herdruckt van "A New, Accurate and Conventional Five-point Method for Quantitative Evaluation of Ascites Using Plain Computed Tomography in Cancer Patients" door Oriuchi et al., 2005, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 35, p. 386-390 (42).

BIJLAGE V: DIFFERENTIATIE ASCITES EN PLEURALE EFFUSIE



Figuur 1

Differentiatie ascites en pleurale effusie.

Herdrukt van "Ascites or pleural effusion? CT differentiation: Four useful criteria" door Halvorsen *et al.*, 1986, RadioGraphics, 6, p. 135-149 (43).

BIJLAGE VI: ASCITESKWANTIFICATIE MET MASS

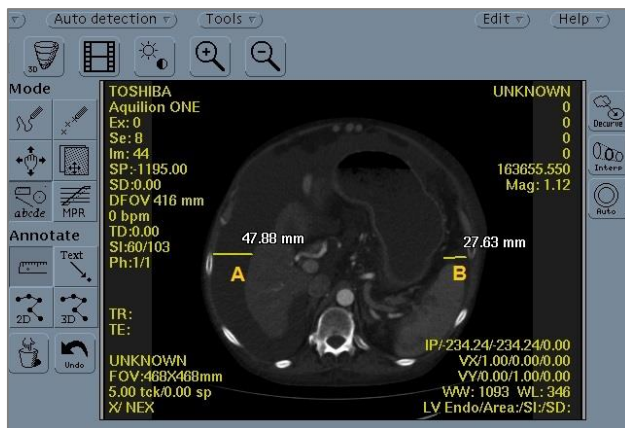
De CT-scans zijn opgeslagen op een externe harde schijf en vervolgens ingeladen in het programma Mass. Mass is gebruikt om de vijfpuntsmethode en de door het LUMC ontwikkelde methode uit te voeren.

Vijfpuntsmethode

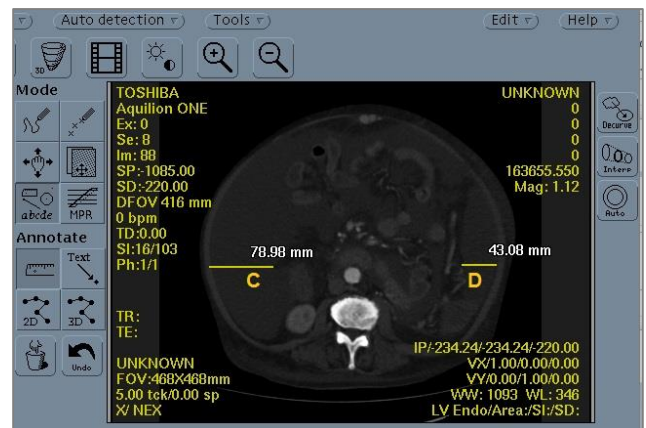
In Mass zijn 3 slices geselecteerd die overeenkomen met de slices zoals beschreven in de vijfpuntsmethode. Hieronder staat een overzicht van die slices.

Punt A en B zijn gemeten op de slice ter hoogte van de bilaterale subfrenische ruimte (holte onder het diafragma)(figuur 1.A). Punt C en D zijn gemeten ter hoogte van de bilaterale paracoliche ruimte (de ruimte over/bij/grenzend aan de dikke darm)(figuur 1.B). Punt E is gemeten ter hoogte van de retropubische ruimte (gelegen achter het schaambeent)(figuur 1.C). Mass calculeert de werkelijke afstand die in het programma gemarkeerd wordt en geeft deze weer in millimeters.

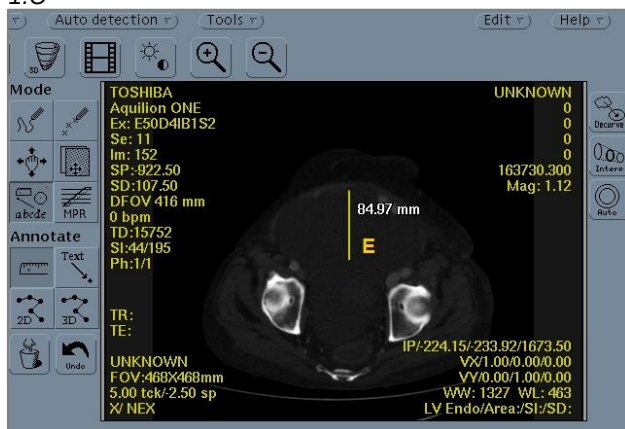
1.A



1.B



1.C



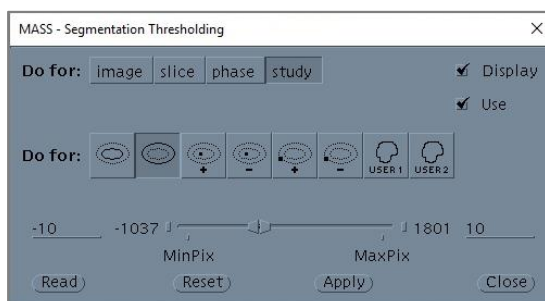
Figuur 1

Vijfpuntsmethode: asciteskwantificatie op 5 punten op 3 slices

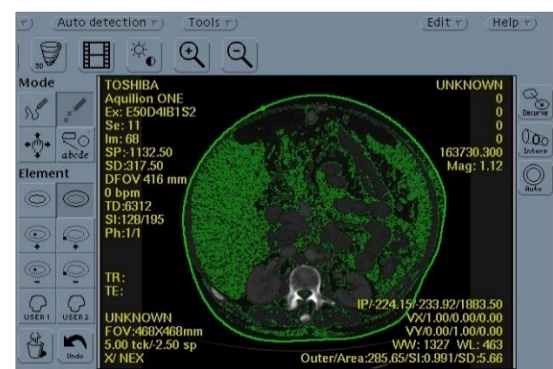
Methode LUMC

In Mass is de hoeveelheid ascites automatisch uitgelicht doordat het programma gebieden selecteert die binnen een bepaalde Hounsfield unit range liggen. De afbeelding hieronder (figuur 2.A) laat zien dat voor de gehele studie, dus alle slices van één patiënt, een Hounsfield unit range ingesteld kan worden. Voor ascites liggen de waarden van deze range tussen de -10 en +30.

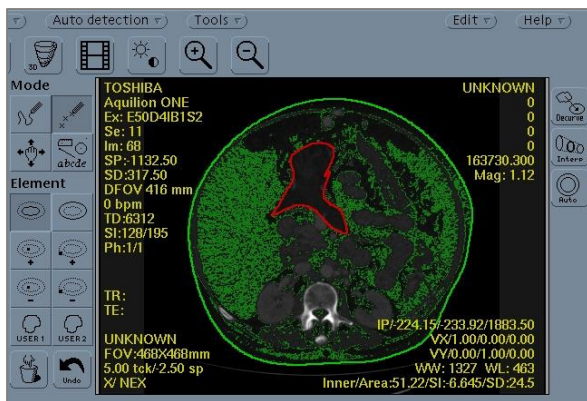
2.A



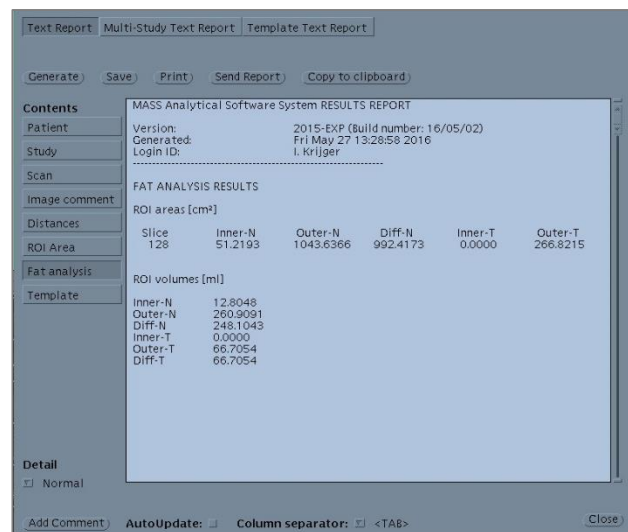
2.B



2.C



2.D



Figuur 2

Asciteskwantificatie met volumeberekening.

Op elke afzonderlijke slice is de contour van het lichaam eerst getekend met een groene lijn (figuur 2.B). Alle gebieden binnen de contour die een grijswaarde hebben van -10 tot +10 lichten automatisch groen op. Echter, om te voorkomen dat het programma gebieden meerekent die wel vocht maar geen ascites bevatten, kunnen bepaalde gebieden uitgesloten worden. Door met een rode lijn de gebieden te markeren die uitgesloten moeten worden, kan het programma de hoeveelheid vocht die niet meegerekend moet worden van het totale volume aftrekken (figuur 2.C).

Omdat een scan gemiddeld zo'n 190 slices bevat, is het tekenen van de contouren op elke slice niet haalbaar. Mass heeft hiervoor een apart optie ingebouwd, namelijk het interpoleren. Deze functie trekt de getekende contouren op één slice door naar de volgende 10, 20 of 30 slices. In plaats van 190 slices hoeft de gebruiker van het programma er dan maar 19 te contouren. Nadat op alle slices de contouren zijn getrokken, genereert Mass een asciteskwantificatie-rapport. Dit rapport geeft in milliliters aan hoeveel ascites er zich binnen de groene contour bevat (figuur 2.D).