



CAT
Critically Appraised Topic

Citrulline als merker van de enterocytmassa en -functionaliteit.

Author: Dr. apr. Koen Poesen, ASO Klinische Biologie
Supervisor: Prof. dr. Pieter Vermeersch
Search/methodology verified by: Prof. dr. Pieter Vermeersch
Date: 24/04/2012

CLINICAL BOTTOM LINE

Belangrijkste weerhouden bevindingen/conclusies. Iemand die niet veel tijd heeft, moet hier de correcte weergave van de besluiten vinden.

Citrulline, een aminozuur dat wordt geproduceerd door de enterocyten, wordt voorgesteld als een merker voor het inschatten van de verminderde enterocytmassa en -functionaliteit. De plasma citrulline concentratie zou correleren met de functionele dunne darm lengte. Voor de diagnose van short bowel syndrome (SBS) zijn er tegenstrijdige gegevens die al dan niet een significante daling vinden van de citrulline concentratie bij patiënten met SBS. Dit is mogelijk te wijten zijn aan verschillende confounding factoren (zoals nuchtere staalname, type van dunne darm segment dat geresecteerd werd) en een niet eenduidige definitie van SBS die gehanteerd werden in de artikels. Voorts wordt er geen of een significante, maar (zeer) zwakke correlatie gevonden tussen de citrulline concentratie en de netto absorptie van vetten, proteïnes en carbohydraten. Omwille van een onvoldoende goed studie design is het niet duidelijk of citrulline tijdens de postoperatieve periode al dan niet als predictieve merker kan gebruikt worden om succesvol te weanen van parenterale voeding bij SBS patiënten. Voor andere aandoeningen zoals de ziekte van Crohn en coeliakie heeft citrulline geen diagnostische waarde, maar een potentiële predictieve waarde voor de histologische en klinische respons op gluten-vrij dieet bij coeliakie. Er is beperkte evidentie (observationale studies, met biopsie als gouden standaard) dat citrulline een potentiële merker is voor een acute rejectie bij dunne darm transplant patiënten. Tenslotte heeft citrulline ook potentieel als merker voor het optreden van chemo- of radiotherapie geïnduceerde enterale mucositis. Deze potentiële applicaties dienen echter afgetoetst te worden in grote prospectieve klinische studies om de kosten/baten ratio's te bepalen ten opzichte van de huidige klinische praktijk.

Hoel/ waarom is men tot de vraagstelling gekomen? Wat is eventueel de huidige praktijk en waarom wordt die nu in vraag gesteld?

Dunne darm aandoeningen komen voor in verschillende vormen – de impact ervan op dunne darm functionaliteit, en meer bepaald op de functie van de enterocyten, is vaak moeilijk in te schatten. Malabsorptie is één van de belangrijkste gevolgen van dunne darm dysfunctie, gepaard gaande met een verhoogde predispositie op infectieuze complicaties, zoals sepsis, en multi-orgaan dysfunctie syndroom.

Eén van de hoofdoorzaken van intestinaal falen is short-bowel syndroom (SBS). SBS wordt gekenmerkt door het ontwikkelen van een chronische malabsorptie status die bijvoorbeeld volgt op een massieve resectie van de dunne darm. Malabsorptie wordt vermoed op basis van klinische parameters (vermagering, diarree, steatorree, bleekheid en vermoeidheid). De behandelende arts zal dan gebruik maken van een waaier aan testen voor het opsporen van malabsorptie zoals mineralen (zink, chroom, magnesium, fosfor, ijzer), vitamines (vitamine A, vitamine D, vitamine E, vitamine B12 en folaat), eiwitten (pre-albumine), lever enzymen, stollingsparameters en rode bloedcellparameters. Een aanvullende test op feces voor opsporen van steatorree kan uitgevoerd worden in het geval voorgaande testen niet conclusief waren.

Verschillende onderzoeken die de correlatie hebben nagekeken tussen resterende dunne darm lengte en malabsorptie, tonen aan dat de meeste patiënten met een intact duodenum, een resterende lengte van het jejunum groter dan 200 cm en een intact colon enkel met orale voedselinname behandeld kunnen worden zonder een risico op malabsorptie. Hierop gebaseerd bestaat er een consensus, vervat in verschillende nationale guidelines, die het ontstaan van anatomische SBS definiëren wanneer minder dan 200 cm resterende dunne darm (= minder dan de helft van de gemiddelde darm lengte) overblijft na dunne darm resectie. Echter de resterende lengte kans soms onderschat worden waardoor patiënten ten onrechte worden geklasseerd als SBS. Nuttiger zou zijn om een eenvoudige manier, bv aan de hand van een surrogaat merker voor de dunne darm lengte/oppervlak, patiënten te diagnosticeren met SBS.

De initiële behandeling van SBS met intestinaal falen bestaat uit het toedienen van parenterale voedingsoplossingen. Een trage overgang van parenterale naar enterale voeding (“weaning”) is aangewezen bij patiënten die stabiliseren. De kans op een succesvolle (d.w.z. zonder relaps van malabsorptie status) overgang naar enterale voeding in SBS is afhankelijk van verschillende factoren, zoals de lengte van de resterende dunne darm maar ook het type segment van de dunne darm dat overblijft en intestinale adaptatie. Zo is bijvoorbeeld een resterende dunne darm lengte van kleiner dan 50 cm sterk indicatief voor SBS met een permanent intestinaal falen. Het intestinaal stelsel bezit over een grote adaptatiecapaciteit die mogelijk voldoende kan compenseren voor het verlies van een groot absorberend oppervlakte van het jejunum. Deze adaptatie gebeurt over 1-2 jaar. Dit impliceert dat er patiënten met een resterende jejunum lengte kleiner dan 200 cm mogelijk op termijn (deels) behandeld zouden kunnen worden met enterale voeding.

Weaning wordt in praktijk stap voor stap uitgevoerd, via trial and error, op geleide klinische parameters zoals gewicht. Patiënten bij wie de overgang succesvol wordt bereikt binnen twee jaar na darm resectie,

met volledige orale toediening van voeding zonder malnutritie binnen het jaar, worden beschouwd als transiënte SBS. Indien hieraan niet voldaan wordt, is er sprake van een permanent SBS met intestinaal falen.

Functionele absorptie assays zoals D-xylose, L-rhamnose en 3-O-methylglucose absorptietesten, en netto digestieve ratio's van verschillende nutriënten (proteïne, vet) zijn beschikbaar om de ernst van intestinaal falen in te schatten, maar zijn vaak tijdrovend, niet altijd specifiek, omslachtig en moeilijk op een gestandaardiseerde manier uit te voeren (overnacht vasten – urineblaas ledigen voor drinken van suikerprobe – 5 uur collecteren van urine). In klinische praktijk worden ze bijna niet aangewend.

Een biologische parameter die de absorptie functie van het intestinaal stelsel zou kunnen weerspiegelen, zou in deze setting een meerwaarde kunnen bieden om i) te beslissen patiënten na jejunum resectie al dan niet (deels) enteraal te voeden en ii) om bij patiënten met SBS de kans om succesvol een overgang te maken van parenterale naar enterale voeding te verhogen. Verschillende onderzoeksgroepen zijn, in de context van vorige paragraaf ook gaan kijken voor biomerkers die de absorptie functie van het intestinaal stelsel zouden kunnen inschatten bij aandoeningen met intestinaal falen zoals coeliakie en de ziekte van Crohn of intestinaal falen na radiotherapie of chemotherapie. Hoewel voor bv coeliakie er reeds biomerkers (zoals anti-transglutaminase autoantistoffen) voorhanden zijn die een diagnostische waarde hebben en de respons op therapie kunnen inschatten, kan een biomarker die een weerspiegeling is van het falen per se een meerwaarde bieden voor de opvolging van therapie.

Naast intestinaal falen van het native intestinaal stelsel, is er een gelijkaardig hiaat aan een niet-invasieve biomarker die kan bepalen in welke mate de dunne darm functionaliteit evolueert bij dunne darm transplant patiënten. Tijdens de initiële post-transplant periode is er weinig nood aan een niet-invasieve merker, aangezien de meeste patiënten gehospitaliseerd zijn en van nabij kunnen opgevolgd worden met de gouden standaard technieken, endoscopie surveillance en biopsies. De literatuur propageert een niet-invasieve biomarker als zijnde nuttig in latere post-transplant periode, wanneer de patiënt van huis uit dient opgevolgd te worden, een niet-invasieve biomarker ter beschikking te stellen om bij symptomen een rejectie uit te sluiten. Symptomen van acute rejectie verlopen vaak specifiek met koorts, diarree abdominale pijn.

Citrulline is een aminozuur waarvan een substantieel deel van de circulerende fractie netto gegenereerd wordt door de enterocyten. Plasma citrulline is daarom een potentiële biomarker voor intestinaal falen. Deze CAT heeft dus als doel kritisch de literatuur te onderzoeken naar levels van evidentie voor de citrulline generatie test bij het opsporen van verminderde enterocytmassa en -functionaliteit in verschillende klinische settings.

QUESTION(S)

- 1) Is er evidentie voor citrulline als diagnostische merker voor short bowel syndrome?
- 2) Is er evidentie voor citrulline als predictieve merker voor de slaagkansen op een succesvolle switch van parenterale naar enterale voeding bij short bowel syndrome patiënten?
- 3) Is er evidentie voor citrulline als predictieve merker van de respons op gluten-vrij dieet bij coeliakie patiënten?
- 4) Is er evidentie voor een rol voor citrulline in de ziekte van Crohn?
- 5) Is er evidentie voor citrulline als merker voor een acute rejectie bij dunne darm transplant patiënten?
- 6) Is er evidentie voor een rol voor citrulline in radio- of chemotherapie geïnduceerd intestinaal falen?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: “ citrulline ”, “short bowel”, “villous atrophy, “intestinal transplantation”
- 2) Pubmed (Medline; from 1966
 - a. citrulline and short bowel
 - b. citrulline and villous atrophy
 - c. citrulline and coeliakie
 - d. citrulline and Crohn
 - e. citrulline and intestinal transplantation
 - f. citrulline and bowel transplantation
- 3) UpToDate Online version 20.3 (2012)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1) *Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)*

American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):1105-10.

Up to date, overview of intestinal and multivisceral transplantation, Khan AF, Selvaggi, G

Up to date, pathophysiology of the short bowel syndrome, Young RJ, Vanderhoof, JA

Up to date, management of the short bowel syndrome in adults, Vanderhoof, JA, Young RJ

WGO practice guideline: malabsorption

Merck manual, malabsorption

2) *Reviews*

Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr*. 2008 Jun;27(3):328-39.

Lutgens L, Lambin P. *World J Gastroenterol*. Biomarkers for radiation-induced small bowel epithelial damage: an emerging role for plasma Citrulline. 2007 Jun 14;13(22):3033-42.

3) *Original Articles*

Bailly-Botuha C, Colomb V, Thioulouse E, Berthe MC, Garcette K, Dubern B, Goulet O, Couderc R, Girardet JP. Plasma citrulline concentration reflects enterocyte mass in children with short bowel syndrome. *Pediatr Res*. 2009 May;65(5):559-63.

Blijlevens NM, Lutgens LC, Schattenberg AV, Donnelly JP. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Aug;34(3):193-6.

Buchman AL, Katz S, Fang JC, Bernstein CN, Abou-Assi SG; Teduglutide Study Group. Teduglutide, a novel mucosally active analog of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) for the treatment of moderate to severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jun;16(6):962-73.

Crenn P, Coudray-Lucas C, Cynober L, Messing B. Post-absorptive plasma citrulline concentration: a marker of intestinal failure in humans. *Transplant Proc*. 1998 Sep;30(6):2528.

Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1496-505.

Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A, Cynober L, Matuchansky C, Messing B. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology*. 2003 May;124(5):1210-9.

David AI, Selvaggi G, Ruiz P, Gaynor JJ, Tryphonopoulos P, Kleiner GI, Moon JI, Nishida S, Pappas PA, Conanan L, Weppler D, Esquenazi V, Levi DM, Kato T, Tzakis AG. Blood citrulline level is an exclusionary marker for significant acute rejection after intestinal transplantation. *Transplantation*. 2007 Nov 15;84(9):1077-81.

Demacker PN, Beijers AM, van Daal H, Donnelly JP, Blijlevens NM, van den Ouweland JM. Plasma citrulline measurement using UPLC tandem mass-spectrometry to determine small intestinal enterocyte pathology. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Feb 1;877(4):387-92.

Diamanti A, Panetta F, Gandullia P, Morini F, Noto C, Torre G, Lezo A, Goffredo B, Daniele A, Gambarara M. Plasma citrulline as marker of bowel adaptation in children with short bowel syndrome. *Langenbecks Arch Surg*. 2011a Oct;396(7):1041-6.

Diamanti A, Knafelz D, Panetta F, Bracci F, Gambarara M, Papadatou B, Daniele A, Goffredo BM, Pezzi S, Torre G. Plasma citrulline as surrogate marker of intestinal inflammation in pediatric and adolescent with Crohn's disease: preliminary report. *Int J Colorectal Dis*. 2011b Nov;26(11):1445-51.

Elkhatib I, Buchman AL. Plasma citrulline concentration as a marker for disease activity in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Apr;46(4):308-10.

Fitzgibbons S, Ching YA, Valim C, Zhou J, Iglesias J, Duggan C, Jaksic T. Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. 2009 May;44(5):928-32. *J Pediatr Surg*.

Herbers AH, Feuth T, Donnelly JP, Blijlevens NM. Citrulline-based assessment score: first choice for measuring and monitoring intestinal failure after high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1706-11.

Ioannou HP, Fotoulaki M, Pavlitou A, Efstratiou I, Augoustides-Savvopoulou P. Plasma citrulline levels in paediatric patients with celiac disease and the effect of a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;23(3):245-9.

Jianfeng G, Weiming Z, Ning L, Fangnan L, Li T, Nan L, Jieshou L. Serum citrulline is a simple quantitative marker for small intestinal enterocytes mass and absorption function in short bowel patients. *J Surg Res*. 2005 Aug;127(2):177-82.

Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jan;89(1):142-52.

Luo M, Fernández-Estívariz C, Manatunga AK, Bazargan N, Gu LH, Jones DP, Klapproth JM, Sitaraman SV, Leader LM, Galloway JR, Ziegler TR. Are plasma citrulline and glutamine biomarkers of intestinal absorptive function in patients with short bowel syndrome? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007 Jan-Feb;31(1):1-7.

Lutgens LC, Deutz NE, Gueulette J, Cleutjens JP, Berger MP, Wouters BG, von Meyenfeldt MF, Lambin P. Citrulline: a physiologic marker enabling quantitation and monitoring of epithelial radiation-induced small bowel damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 15;57(4):1067-74

- Lutgens LC, Deutz N, Granzier-Peeters M, Beets-Tan R, De Ruyscher D, Gueulette J, Cleutjens J, Berger M, Wouters B, von Meyenfeldt M, Lambin P. Plasma citrulline concentration: a surrogate end point for radiation-induced mucosal atrophy of the small bowel. A feasibility study in 23 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Sep 1;60(1):275-85.
- Lutgens LC, Blijlevens NM, Deutz NE, Donnelly JP, Lambin P, de Pauw BE. Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: a comparison with sugar permeability tests. *Cancer*. 2005 Jan 1;103(1):191-9.
- Miceli E, Poggi N, Missanelli A, Bianchi P, Moratti R, Corazza GR. Is serum citrulline measurement clinically useful in coeliac disease? *Intern Emerg Med*. 2008 Sep;3(3):233-6.
- Onal C, Kotek A, Unal B, Arslan G, Yavuz A, Topkan E, Yavuz M. Plasma citrulline levels predict intestinal toxicity in patients treated with pelvic radiotherapy. *Acta Oncol*. 2011 Nov;50(8):1167-74.
- Papadia C, Sherwood RA, Kalantzis C, Wallis K, Volta U, Fiorini E, Forbes A. Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jul;102(7):1474-82.
- Pappas PA, G Tzakis A, Gaynor JJ, Carreno MR, Ruiz P, Huijing F, Kleiner G, Rabier D, Kato T, Levi DM, Nishida S, Gelman B, Thompson JF, Mittal N, Saudubray JM. An analysis of the association between serum citrulline and acute rejection among 26 recipients of intestinal transplant. *Am J Transplant*. 2004 Jul;4(7):1124-32.
- Peters JH, Wierdsma NJ, Teerlink T, van Leeuwen PA, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Poor diagnostic accuracy of a single fasting plasma citrulline concentration to assess intestinal energy absorption capacity. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec;102(12):2814-9.
- Peters JH, Wierdsma NJ, Teerlink T, van Leeuwen PA, Mulder CJ, van Bodegraven AA. The citrulline generation test: proposal for a new enterocyte function test. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008a Jun;27(12):1300-10.
- Peters JH, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Fasting plasma citrulline concentrations do not reflect intestinal absorption capacity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008b May-Jun;32(3):288; author reply 289.
- Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, Lichtman S, Taylor L, Maynor A, Weiner T, Freeman K, Guarisco JL, Wu GY. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr*. 2005 Apr;146(4):542-7.
- Ruiz P, Tryphonopoulos P, Island E, Selvaggi G, Nishida S, Moon J, Berlanga A, Defranc T, Levi D, Tekin A, Tzakis AG. Citrulline evaluation in bowel transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Jan-Feb;42(1):54-6.
- Sandstrom P, Gasslander T, Sundqvist T, Franke J, Svanvik J. Pancreas. Depletion of serum L-arginine in patients with acute pancreatitis. 2003 Oct;27(3):261-6.
- Santarpia L, Catanzano F, Ruoppolo M, Alfonsi L, Vitale DF, Pecce R, Pasanisi F, Contaldo F, Salvatore F. Citrulline blood levels as indicators of residual intestinal absorption in patients with short bowel syndrome. *Ann Nutr Metab*. 2008;53(2):137-42.
- van de Poll MC, Ligthart-Melis GC, Boelens PG, Deutz NE, van Leeuwen PA, Dejong CH. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans. *J Physiol*. 2007 Jun 1;581(Pt 2):819-27.
- van Waardenburg DA, de Betue CT, Luiking YC, Engel M, Deutz NE. Plasma arginine and citrulline concentrations in critically ill children: strong relation with inflammation. *Am J Clin Nutr*. 2007 Nov;86(5):1438-44.

1. Kan citrulline gebruikt worden als diagnostische merker voor short bowel syndrome?

Een Franse studie van Crenn *et al.* heeft bestudeerd of plasma citrulline kan dienen als een merker voor absorberende enterocytmassa en intestinaal falen bij patiënten na dunne darm resectie en een post-duodenaal resterend dunne darm lengte kleiner dan 200 cm (Crenn 1998; Crenn 2000). Ten minste 2 jaar na resectie werden deze patiënten gestratificeerd in transiënt *versus* permanent intestinaal falen.

Deze patiënten (n = 57) hebben, vergeleken met gezonde controles (n = 51), een significant verlaagde nuchtere plasma citrulline concentratie (20 ± 13 *versus* 40 ± 10 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.001$) (Crenn 2000). De cut-off, bepaald via lineaire discriminatie analyse, om patiënten met SBS te onderscheiden van controles is $30 \mu\text{mol/L}$ (PPV = 76%; NPV = 77%). Voorts wordt er een zwakke correlatie gezien tussen de residuele dunne darm lengte en de plasma citrulline concentratie (Figuur 1). Gelijkaardige conclusies dan in de Franse studie van Crenn *et al.* werden getrokken in de Amerikaanse studie van Luo *et al.*, Fitzgibbons *et al.*, een Italiaanse studie van Santarpia *et al.* en een Franse studie van Bailly-Botuha *et al.* (Luo 2007; Fitzgibbons 2009; Santarpia 2008; Bailly-Botuha 2009). Klinisch gezien zou het wenselijk zijn om een dergelijke cut-off te bepalen ten opzichte van "disease-controls". Citrulline als merker om onderscheid te maken tussen SBS en non-SBS is dus gebaseerd op resterende dunne darm lengte conform de internationale guidelines (< 200 cm). Men kan dus in plaats van de resterende dunne darm lengte te bepalen een citrulline dosage uitvoeren. Plasma voor citrulline dosage in de studie van Crenn *et al.* zijn echter afgenomen gemiddeld 4.5 jaar (range 2-16 jaar) na dunne darm chirurgie (Crenn 2000). Er is dus mogelijk nood aan een prospectieve validatiestudie waarin de plasma-afname gebeurt op verschillende tijdstippen in de post-operatieve periode.

Een Chinese studie door Jianfeng *et al.* bevestigde de significante verschillen in nuchtere serum citrulline concentraties tussen gezonde controle populatie (n = 33) en patiënten met SBS (n = 22) (respectievelijk $16.87 \pm 5.97 \mu\text{mol/L}$ *versus* $5.94 \pm 2.65 \mu\text{mol/L}$) (Jianfeng 2005). SBS werd in deze studie gedefinieerd als resterende dunne darm lengte kleiner dan 150 cm na dunne darm resectie. De studie verduidelijkt niet in welke periode na dunne darm resectie de afname voor citrulline bepaling is uitgevoerd. Deze studie maakt tevens geen stratificatie van SBS patiënten naar SBS met transiënt of permanent intestinaal falen. Opmerkelijk in deze Chinese studie is het verschil in citrulline waarden tussen de controle populatie en de controle populatie in de studie van Crenn *et al.* ($40 \pm 10 \mu\text{mol/L}$). De auteurs wijten dit aan een interraciaal verschil in citrulline waarden. Tevens heeft de Chinese studie de bepaling uitgevoerd op serum terwijl in de Franse studie de citrulline bepaling is uitgevoerd op plasma. Er is echter geen andere evidentie die een verschil in plasma en serum waarden ondersteunt.

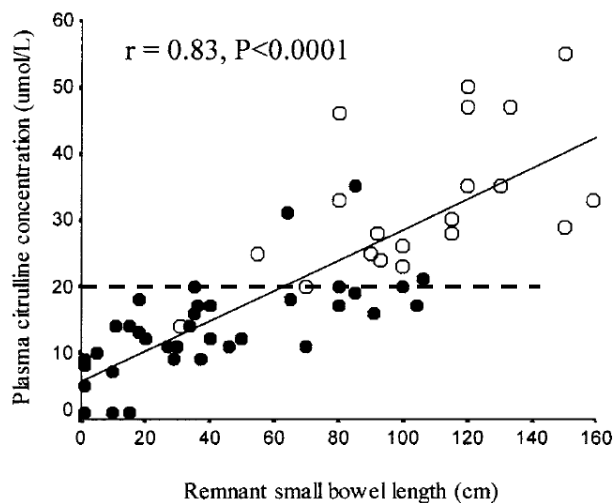
Een recentere Nederlandse studie van Peters *et al.* selecteerde SBS patiënten op basis van resterende dunne darm lengte tussen 50 en 110 cm (Peters 2007). Zoals hiervoor beschreven, is het juist dit kritisch interval waar het moeilijk is op basis van resterende darmlengte de slaagkansen in te schatten op een succesvol switch van parenterale naar (deels) enterale voeding.

Geen enkele van de patiënten kreeg parenterale voeding. Er was wel sprake van orale substitutie van elektrolyten en vitamines. Er wordt geen melding gemaakt of deze patiënten ooit parenterale voeding

gehad hebben en of deze patiënten geklasseerd worden als SBS met transiënt of permanent intestinaal falen.

Deze studie toonde geen verschil aan in nuchtere plasma citrulline concentratie bij patiënten met SBS (n = 6) versus gezonde controles (n = 21): de nuchtere plasma citrulline waarde bij controles in de studie van Peters *et al.* zijn vergelijkbaar met de waarden in de studie van Crenn *et al.* ($38.1 \pm 8.0 \mu\text{mol/L}$), terwijl de waarden bij SBS in de studie van Peters *et al.* $39.0 \pm 6.9 \mu\text{mol/L}$ bedragen. Patiënten met SBS hebben in vergelijking met gezonde controles een verlaagde intestinale energie absorptie, gebaseerd op "bomb calorimetry" als gouden standaard. Zelfs in patiënten met SBS en een duidelijke verlaagde intestinale absorptie, is er dus geen verschil in citrulline concentraties vergelijken met controles met een normale intestinale absorptie. In de studie van Peters *et al.* is er geen correlatie tussen nuchtere plasma citrulline waarden en intestinale energie absorptie capaciteit.

In tegenstelling met de studie van Peters *et al.* heeft de studie van Crenn *et al.* ook een significant aantal patiënten met een resterende dunne darm lengte kleiner dan 50 cm geïnccludeerd (Figuur 1). Echter, als er in de studie van Crenn *et al.* gekeken wordt naar de citrulline concentraties bij patiënten met een dunne darm lengte langer dan 50 cm (in praktijk alle patiënten met een SBS en transiënt intestinaal falen), is er nog altijd een significant lager plasma citrulline concentratie ten opzichte van gezonde controles ($33 \pm 13 \mu\text{mol/L}$ versus $40 \pm 10 \mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$) (Crenn 2000). Tevens heeft de studie van Peters *et al.* enkel patiënten geïnccludeerd niet meer afhankelijk waren van parenterale voeding.



Figuur 1: Graad van correlatie tussen nuchtere plasma citrulline concentraties en residuele dunne darm lengte op basis van radiografische film. De regressie vergelijking bedraagt: plasma citrulline ($\mu\text{mol/L}$) = $0.23 \cdot \text{dunne darm lengte} + 5.68 \mu\text{mol/L}$.

- patiënten met permanent intestinaal falen
 - patiënten met transiënt intestinaal falen
- Stippellijn: cutoff voor differentiatie tussen transiënt en permanent intestinaal falen.

2. Is er evidentie voor citrulline als predictieve merker voor de slaagkansen op een succesvolle switch van parenterale naar enterale voeding bij short bowel syndrome patiënten?

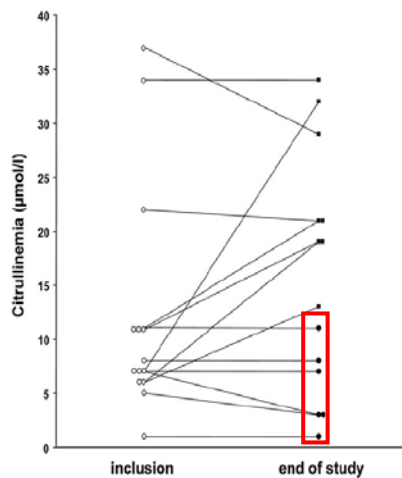
De Franse studie van Crenn *et al.* stelt op basis van observationele studies dat waarden lager dan 20 $\mu\text{mol/L}$ kunnen gebruikt worden om patiënten te klasseren als patiënten met SBS en permanent intestinaal falen (Figuur 1) (PPV = 95%; NPV = 86%) (Crenn 2000). Aangezien het plasma voor citrulline dosage in deze studie zijn werd afgenomen gemiddeld 4.5 jaar (range 2-16 jaar) na dunne darm chirurgie, dient de prospectieve waarde van citrulline voor permanent intestinaal falen onderzocht te worden in prospectieve studies met plasma afname na dunne darm chirurgie en follow-up gedurende minimaal 2 jaar (om te kunnen spreken van permanent intestinaal falen als klinisch end-point).

De Franse studie van Bailly-Botuha *et al.*, uitgevoerd in een pediatrie populatie ($n = 31$; mediane leeftijd van 16 maanden (range: 1 maand tot 15 jaar)) heeft op het tijdstip van inclusie (11.6 maanden mediane tijd na dunne darm resectie) citrulline bepaling uitgevoerd (Bailly-Botuha 2009). Bovendien zijn er ook van 18 patiënten opvolg waarden voor citrulline beschikbaar. Opmerkelijk is dat er tot bij SBS patiënten die tegen het einde van de studie "geweand" van parenterale voeding (PN) waren een trend naar gestegen citrulline concentratie hebben, vergeleken met de waarde bij inclusie (Figuur 2). Daarentegen hebben patiënten die op het einde van deze studie nog steeds afhankelijk zijn van parenterale voeding nog steeds lage citrulline concentraties, die vergelijkbaar zijn met de initiële citrulline waarde (Figuur 2). Deze bevinding wordt eveneens weerhouden in de studie van Rhoads *et al.* (Rhoads 2005). Een Italiaanse studie door Diamanti *et al.* toonde zelfs een significante stijging aan ($>25\%$; $p = 0.0044$) van de citrulline concentraties bij neonatale patiënten die tijdens de studieperiode geweand werden (Likelihood ratio (LR) = 2.4) (Diamanti 2011a). Initiële (= 6-68 maanden na dunne darm resectie) citrulline concentratie van $> 10 \mu\text{mol/L}$ vertonen een gelijkaardige LR. Echter is de LR van de "residuele dunne darm lengte groter dan 20 cm" (LR = 10) beduidend beter dan citrulline. Residuele dunne darm lengte is dus mogelijk een betere predictieve waarde te hebben dan de bepaling of opvolging van de plasma citrulline concentratie. Zoals hiervoor beschreven, is het 50-100 cm residuele dunne darm interval juist kritisch interval waar het moeilijk is op basis van resterende darm lengte de slaagkansen in te schatten op een succesvol switch van parenterale naar (deels) enterale voeding: de studie van Crenn *et al.* toont aan dat mogelijk in dit interval citrulline een meerwaarde kan bieden in het voorspellen van de slaagkans op succesvol weanen (Crenn 2000) (Figuur 1).

In de voorgaande Franse en Italiaanse studies is het echter niet duidelijk in welke periode deze patiënten geweand werden en of er reeds een stijging van citrulline concentraties kond waargenomen worden voordat patiënten succesvol geweand werden van parenterale voeding (Bailly-Botuha 2009; Diamanti 2011a).

De Amerikaanse studie van Luo *et al.* toont echter geen predictieve waarde aan voor seriële citrulline meting voor het weanen van SBS patiënten: ondanks succesvol weanen (op basis van klinische parameters zoals gewicht, stoelgang massa en urinedebiet) is er geen stijging van de citrulline concentraties merkbaar bij SBS patiënten, vergeleken met de initiële waarde ($24 \pm 2 \mu\text{mol/L}$) (Luo 2007). Deze studie includeerde volwassen SBS patiënten (residuele dunne darm lengte: $108 \text{ cm} \pm 21 \text{ cm}$ – exclusie $< 20 \text{ cm}$ residuele dunne darm)) die meer dan twee dagen per week parenterale voeding

nodig hadden. Tijdens de eerste week en de 4^{de} week van de studie werd de plasma citrulline spiegel bepaald.



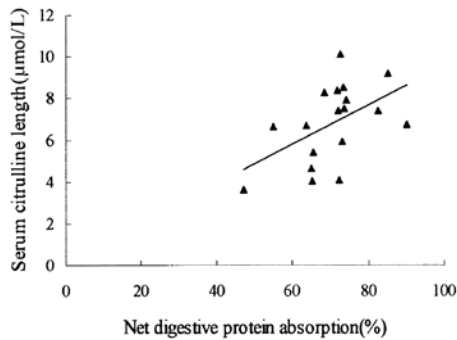
Figuur 2: Evolutie van de plasma citrulline spiegels ten opzichte van het tijdstip van inclusie in de studie tot het einde) bij gewone SBS patiënten (■) (n = 9) en SBS patiënten afhankelijk van parenterale voeding voor meer dan 70% (●) (n = 6).

Zoals eerder gesteld, zou het tevens interessant zijn de functionele absorptiecapaciteit *per se* bij patiënten met massieve dunne darm resectie te kunnen bepalen aan de hand van plasma citrulline concentraties, in vergelijking met een (disease-) controle groep.

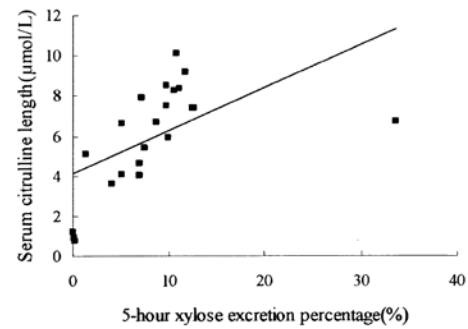
Crenn *et al.* toont aan dat de plasma citrulline concentratie significant, maar zwak evenredig is met de netto digestieve absorptie van proteïne ($r^2 = 0.221$; $p < 0.001$) en vetten ($r^2 = 0.230$; $p < 0.005$) (geen figuur aanwezig in artikel) (Crenn 2000). Zij stellen citrulline voor als biomerker voor de intestinale absorptie functie bij patiënten met SBS. Jammer genoeg heeft deze studie geen normaalwaarden gegenereerd voor netto digestieve absorptie van proteïne en vetten bij controles. Als gevolg ontbreekt er een cutoff voor citrulline als biomerker voor de intestinale absorptie functie *per se*.

Net zoals de studie van Crenn toont de Chinese studie van Jianfeng *et al.* significante maar zwakke correlatie tussen de nuchtere serum citrulline concentraties enerzijds en netto digestieve absorptie van proteïne of 5-uurs urinaire xylose excretie percentage anderzijds (respectievelijk $r^2 = 0.230$; $p = 0.046$ en $r^2 = 0.313$; $p = 0.007$) (Jianfeng 2005). Zoals kan afgeleid worden uit Figuur 3 is blijkt het moeilijk de nuchtere serum citrulline concentratie op een zinvolle manier te correleren aan de absorptiecapaciteit (Jianfeng 2005). Deze studie heeft ook geen normaalwaarden gegenereerd voor netto digestieve absorptie van proteïne en urinaire xylose excretie bij de controle populatie. De Amerikaans studie van Luo *et al.* een niet significante correlatie tussen plasma citrulline concentraties en percent absorptie van vetten, stikstof, suikers, mineralen en energy (calorieën) (Luo 2007).

A

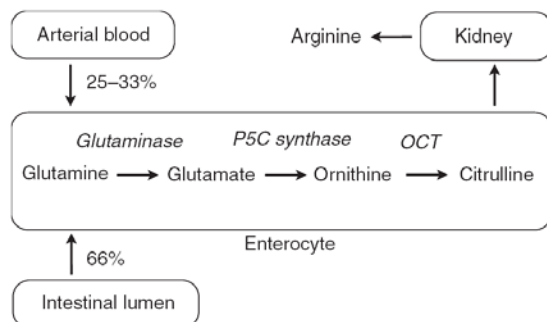


B



Figuur 3: De scatter plots tonen de correlatie tussen serum citrulline concentratie and proteïne (A) en xylose (B) absorptie testen bij SBS patiënten.

De Nederlandse groep van auteurs (Peters *et al.*) heeft in een vervolgstudie van 2008 een methode op punt gesteld om accurater via plasma citrulline de functionele enterocyt massa te evalueren (Peters 2008). Gebaseerd op het fysiologisch feit dat het merendeel van het circulerend plasma citrulline afkomstig is van glutamine omzetting via de glutamaat-ornithine pathway in de enterocyt, hypotheseerden dat na orale glutamine bolus, het opvolgen van de citrulline productie (citrulline generatie test) de functionele capaciteit van de enterocyten zou reflecteren (Figuur 4).



Figuur 4: Metabolisatie van arterieel en enteraal glutamine naar citrulline door de enterocyt.

PC: pyrroline-5-decarboxylaat

OAT: ornithine aminotransferase

OCT: ornithine transcarbamyase

Deze studie heeft negen patiënten geïnccludeerd met SBS, gedefinieerd volgens de criteria van O'Keefe. Deze criteria stellen dat SBS resulteert uit dunne darm resectie, congenitaal defect of ziekte geassocieerde absorptieverlies gekenmerkt door de onmogelijkheid proteïne, water en elektrolyt huishouding in balans te houden met enkel normaal dieet. Deze definitie legt de nadruk op het experimenteel onderbouwen van malabsorptie (met behulp van absorptie testen). Deze definitie negeert echter het al oude probleem: het is immers klinisch zeer moeilijk om, buiten de hiervoor vermelde routine parameters, op een consistente en accurate manier nutriënt balans testen uit te voeren. Juist omwille van die redenen werden criteria voor SBS diagnose gebaseerd op resterende dunne darm lengte.

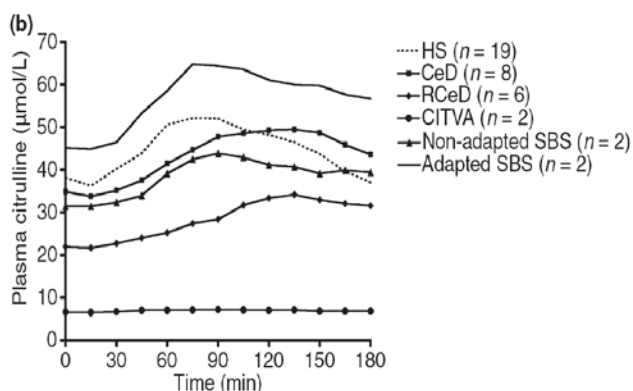
In deze studie is niet duidelijk wat de resterende dunne darm lengte is van de geïnccludeerde patiënten. Daarenboven beschrijft deze studie niet of deze patiënten absorptie testen hebben ondergaan. SBS patiënten worden in deze studie opgedeeld in SBS zonder ($n = 5$) en SBS met ($n = 4$) volledige adaptatie van de dunne darm (Figuur 5A). Volledige adaptatie in deze studie wordt verondersteld bij patiënten wiens modificatie van het intestinaal stelsel 42-120 maanden geleden was.

A

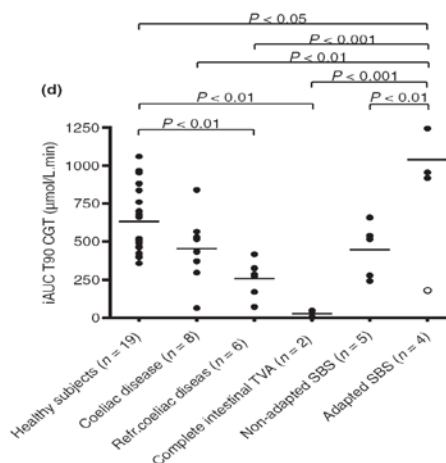
Table 2. Baseline characteristics						
	HS	CeD	RCeD	CITVA	Non-adapted SBS	Adapted SBS
<i>n</i>	19	8	6	2	5	4
Gender (M/F)	8M11F	2M6F	2M4F	1M1F	1M4F	2M2F
Age (years)	44.0 ± 13.3	36.6 ± 9.4	64.0 ± 4.7	37 ± 18.4	49.0 ± 16	44.0 ± 6.6
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 1.8	23.2 ± 4.8	20.6 ± 2.7	17.5 ± 1.6	20.6 ± 1.8	18.8 ± 2.5
Absorption (%)	90.3 ± 3.3	91.0 ± 3.4	69.4 ± 33.8	61.4 ± 22.3	56.1 ± 25.5	70.4 ± 9.6

HS, healthy subjects; (R)CeD, (refractory) coeliac disease; CITVA, complete intestinal total villous atrophy; SBS, short bowel syndrome; Absorption %, small intestinal energy absorption capacity measured using bomb calorimetry. Data are shown as mean ± SD.

B



C



Figuur 5: (A) Baseline karakteristieken van de patiënten geïnccludeerd in de studie over de citrulline generatie test (CGT). (B) De verandering over tijd van de plasma citrulline concentraties tijdens de citrulline generatie test: na 8 uur vasten wordt een baseline staal (T0) afgenomen via een veneuze katheter in de arm. Honderd milliliter met 20 g van alanine-glutamine dipeptide (Dipeptiven, Fresenius) wordt erna opgedronken door de patiënten. Veneuze staalname gebeurt om de 15 minuten gedurende 3 uur. (HS: gezonde controles – CeD: coeliakie – RceD: refractaire coeliakie – CITVA: complete intestinale villieuze atrofie).

(C) Individuele toename van de CGT area under the curve tot 90 minuten (iAUC T90) voor gezonde controles en verschillende groepen van patiënten. De horizontale lijnen zijn een weergave van de gemiddelde waarde voor elke groep. De p-waarden en gemiddelde zijn exclusief de patiënt die in deze studie naast adapted SBS ook een onderliggende actieve ziekte van Crohn heeft.

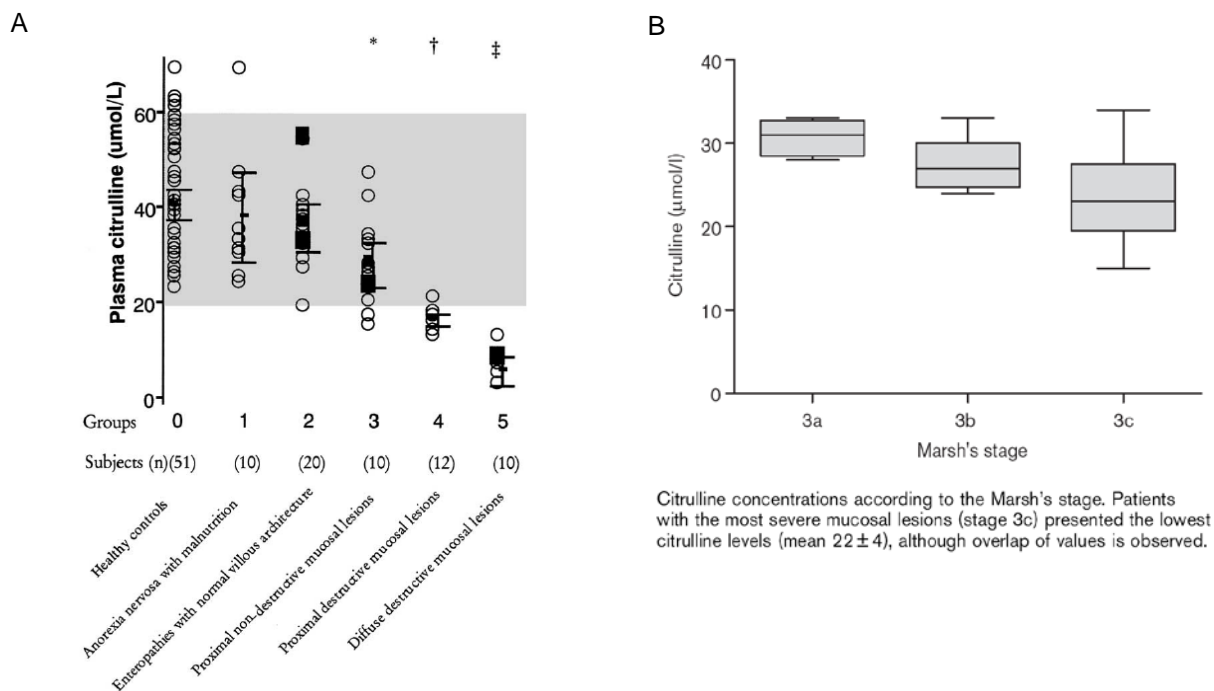
Vergeleken met gezonde vrijwilligers ($n = 19$) is er bij patiënten met non-adapted SBS geen statistisch significant verschil in de CGT area under the curve (AUC) (Figuur 5B en C). Echter bij SBS patiënten bij wie vermoed wordt dat de resterend dunne darm functioneel compenseert voor het verlies aan dunne darm (adaptatie) is er een significant hogere CGT AUC ten opzichte van non-adapted SBS en controles (Figuur 5B en C). Deze studie vindt geen correlatie tussen de intestinale absorptie capaciteit met enerzijds de plasma citrulline concentraties, en anderzijds met de CGT AUC (Figuur 5A en C).

Buiten deze vaststelling is het niet duidelijk in deze studie wat de klinische predictieve meerwaarde van de CGT is om de slaagkans van parenterale voeding naar enterale voeding in te schatten. Net zoals voor de studie van Crenn *et al.*, zijn er verdere opvolg studies nodig die de meerwaarde bestuderen van CGT in de beslissingsstrategie parenterale voeding te stoppen en enterale voeding te starten.

3. Is er evidentie voor citrulline als predictieve merker van de respons op gluten-vrij dieet bij coeliakie patiënten?

Een andere belangrijke oorzaak van intestinaal falen is villous atrophy-associated small bowel disease zoals coeliakie. Studies van Crenn *et al.* en Miceli *et al.* tonen aan dat plasma citrulline concentratie significant lager is in patiënten met onbehandelde coeliakie (op basis van duodenale biopsies en serologie – patiënten van Marsh 0 tem 4 geïnccludeerd) ten opzichte van gezonde controles (Crenn 2003; Miceli 2008). Zoals voor SBS, toont de Nederlandse studie van Peters *et al.* ook voor coeliakie geen verlaagde citrulline of de CGT waarden bij Marsh III+ patiënten met positieve autoantilichamen, ten opzichte van gezonde controles (Figuur 5B en 5C) (Peters 2007; Peters 2008) .

In een Brits-Italiaanse studie van Papadia *et al.* is er eveneens geen significant verschil in citrulline waarden tussen patiënten met coeliakie (autoantistoffen positief en partiële villieuze atrofie in het proximaal deel) en controles. Vergeleken met anti-transglutaminase en anti-endomyosium autoantistoffen is de accurateheid van citrulline zeker lager om coeliakie patiënten te differentiëren van controles. Voorts kan verwacht worden dat citrulline geen diagnostische performantie heeft in de differentiaal diagnose tussen alle coeliakie en niet-coeliake gastro-enterologische patiënten of controles (Figuur 6A). Citrulline kan eveneens niet voldoende differentiëren tussen verschillende graden van mucosale lesies of tussen niet-gecompliceerde of gecompliceerde coeliakie (Figuur 6 A en B) (Crenn 2003; Ioannou 2011).



Figuur 6: (A) Plasma citrulline concentraties in 51 gezonde controles (groep 0), 10 patiënten met anorexia nervosa (groep 1) en een histologisch normale dunne darm en 52 patiënten coeliakie (groep 2 – 5); groep 2: patiënten met enteropathie maar normale architectuur van de villi (type 0 of 1 in de Marsh classificatie); groep 3: patiënten met duodenale of duodenojejunale non-destructieve mucosale lesies (types 2b in de Marsh classificatie); groep 4: patiënten met proximaal enkel destructieve totaal villieuze atrofie lesie (type 3 of 4 in de Marsh classificatie); groep 5: patiënten met zowel proximale als distale (ileum) diffuse destructieve mucosale lesies. Horizontale bars zijn gemiddelde \pm SEM. De grijze zone is de normaalwaarde (= gemiddelde van controles \pm 2 SD). * = $P < 0.05$ voor groep 3 ten opzichte van groep 0; † = $P < 0.05$ voor groep 4 ten opzichte van groep 0, 1, 2 en 3; ‡ = $P < 0.05$ voor groep 5 ten opzichte van groep 0, 1, 2, 3 en 4. (Crenn 2003)

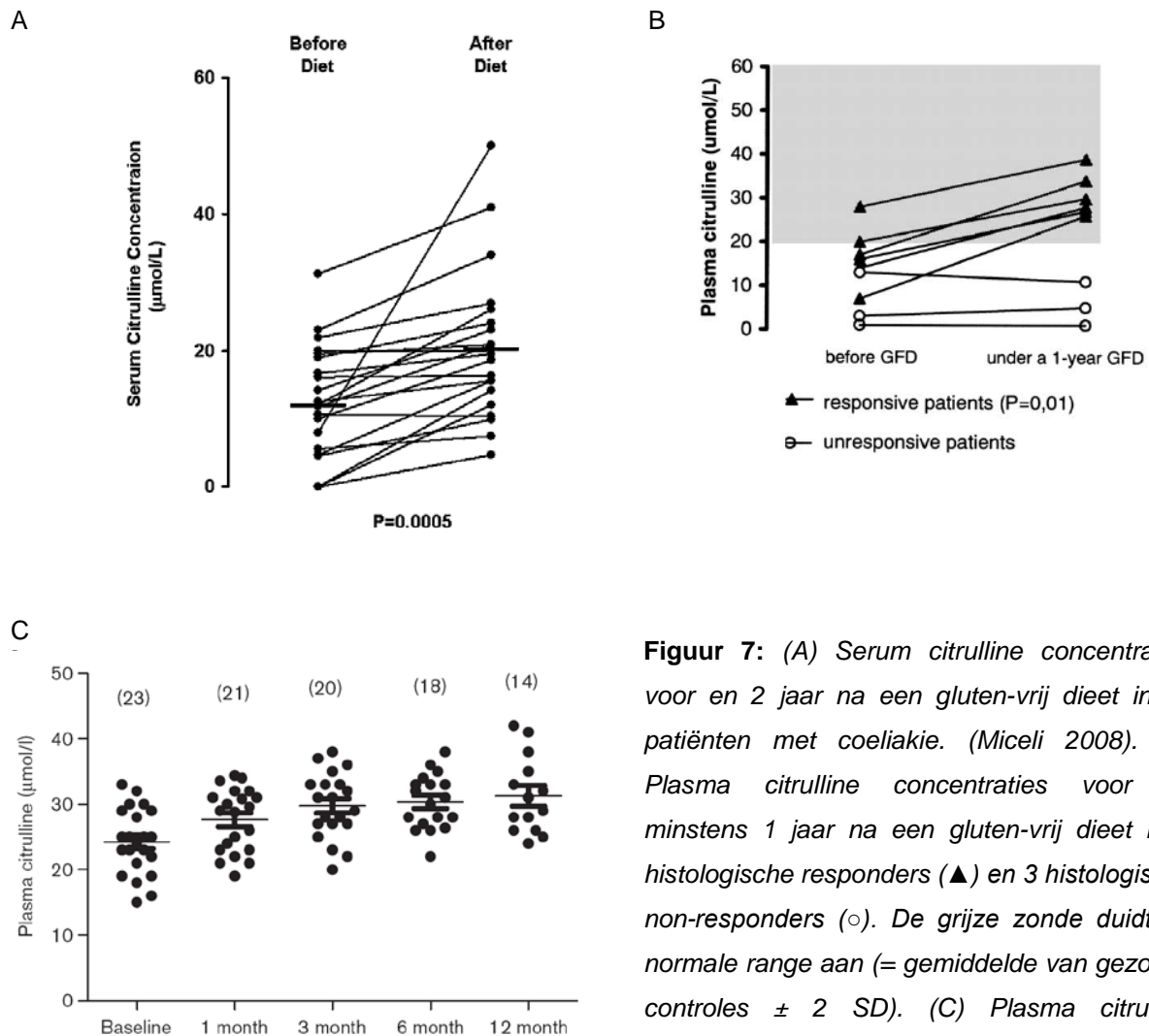
■ = non-coeliakie villieuze atrofie

○ = coeliakie villieuze atrofie

(B) Citrulline concentraties in functie van de Marsh classificatie. Patiënten met meest ernstige mucosale lesies (3c) hebben gemiddeld de laagste citrulline concentratie ($22 \pm 4 \mu\text{mol/L}$) (Ioannou 2011)

Behandelde coeliakie patiënten (na 2 jaar gluten-vrij dieet) vertonen ten opzichte van de initiële (pathologische) waarde een stijging van de plasma citrulline concentratie (Figuur 7A) (Miceli 2008). Er is een potentieel voor coeliakie als predictieve merker voor de verbetering van (duodenale) mucosale lesies tijdens het gluten-vrij dieet. Verschillende studies tonen immers aan dat citrulline levels verhogen in coeliakie patiënten die klinisch en histologisch verbeteren tijdens een gluten-vrij dieet. Refractaire coeliakie patiënten, die ondanks gluten-vrij dieet en een daling van de titers van de autoantilichamen zoals anti-transglutaminase niet verbeteren, behouden een lage citrulline concentratie onder het dieet. (Figuur 7B) (Crenn 2003). Verdere studies zijn nodig om de zeer beperkte evidentie hiervoor verder te onderbouwen (Crenn 2003; Peters 2007). Op te merken valt dat bij refractaire coeliakie de titers van de autoantilichamen ook kunnen dalen zoals bij coeliakie patiënten die klinisch en histologisch wel verbeteren door een gluten-vrij dieet (Peters 2007).

In een Griekse studie van Ioannou *et al.* heeft in een pediatrische populatie met coeliakie aangetoond dat het opvolgen van citrulline waarden vanaf het instellen van het gluten-vrij dieet er een significante stijging is van plasma citrulline concentratie (Ioannou 2011). Er blijkt tussen de verschillende tijdstippen wel een grote overlap tussen de citrullinewaarde waardoor het klinisch minder attractief lijkt deze merker te kunnen gebruiken als opvolgparameter (Figuur 7C) (Ioannou 2011). Aangezien deze studie geen (visueel en statistisch) individuele opvolging heeft gedaan en tevens er geen correlatie uitgevoerd tussen histologisch antwoord op het gluten-vrij dieet enerzijds en de citrulline waarden anderzijds, kan op basis hiervan geen uitspraak worden gedaan over de waarde van de opvolging van de citrullinemie als predictor van de respons op het gluten-vrij dieet.



Figuur 7: (A) Serum citrulline concentraties voor en 2 jaar na een gluten-vrij dieet in 21 patiënten met coeliakie. (Miceli 2008). (B) Plasma citrulline concentraties voor en minstens 1 jaar na een gluten-vrij dieet in 6 histologische responders (▲) en 3 histologische non-responders (○). De grijze zone duidt de normale range aan (= gemiddelde van gezonde controles \pm 2 SD). (C) Plasma citrulline concentratie in coeliakie patiënten vanaf diagnose (histologisch) en tijdens 1 jaar gluten-vrij dieet. Het aantal patiënten staat vermeld tussen haakjes.

4. Is er evidentie voor een rol voor citrulline in de ziekte van Crohn?

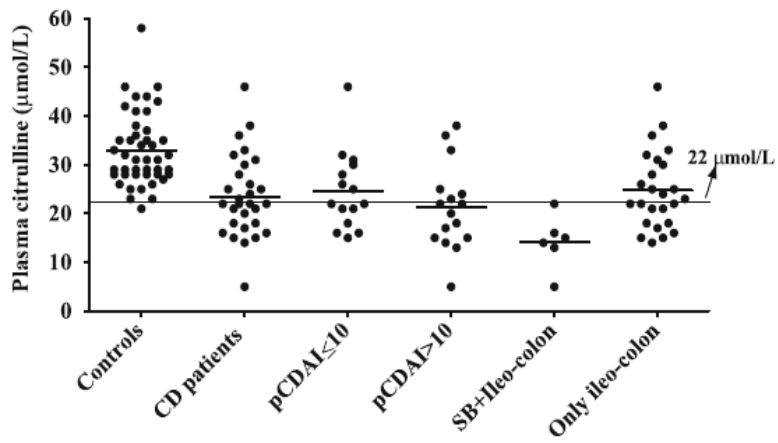
Een studie van de Brits-Italiaanse groep (Papadia *et al.*) heeft in 2007 als eerste de (nuchtere?) plasma citrulline concentraties bepaald bij Crohn patiënten (n = 16; op basis van typische kliniek en endoscopische of radiologische bevindingen) (Papadia 2007). Er is geen verschil in citrulline waarden tussen gezonde controles ($31.3 \pm 8.02 \mu\text{mol/L}$) en niet-geresecteerde, (niet-)actieve (op basis van een hoog CDAI en CRP) Crohnpatiënten (27.4 en $28.6 \mu\text{mol/L}$ respectievelijk). Dit toont aan dat de plasma citrulline waarden niet beïnvloed worden door intestinale inflammatie per se. Deze bevindingen werden recent bevestigd door een prospectieve studie van Elkhatib *et al.* (Elkhatib 2012).

Crohn patiënten met massieve resectie van de dunne darm (short bowel) vertonen zoals verwacht significante lagere plasma citrulline concentraties ($9.9 \pm 5.75 \mu\text{mol/L}$) (Papadia 2007). Bij Crohn patiënten met SBS werden in deze studie gelijkaardige bevindingen beschreven als in de studies van Crenn *et al.* (Crenn 2000) voor wat betreft de waarden van citrulline bij SBS met residuele dunne darm lengte < 50 cm ($9.9 \pm 5.8 \mu\text{mol/L}$) enerzijds en tussen 50 en 150 cm ($21.4 \pm 9.3 \mu\text{mol/L}$) anderzijds (Papadia 2007). Waarden lager dan $12 \mu\text{mol/L}$ zijn in deze studie indicatief voor een residuele dunne darm lengte < 50 cm (PPV = 91%) (Papadia 2007). In deze studie heeft citrulline echter, in tegenstelling tot de studie van Crenn *et al.*, niet voldoende discriminerende kracht om personen met een normale dunne darm lengte (> 150 cm) te onderscheiden van personen met dunne darm lengte < 150 cm (= SBS). De citrulline concentratie is ook sterk gecorreleerd met de xylose absorptietest ($p < 0.001$ – geen figuur aanwezig in het artikel).

Een recente prospectieve studie van Diamanti *et al.* beschrijft, in tegenstelling tot Papadia *et al.*, dat pas gediagnosticeerde pediatrische Crohn patiënten (= 31) een significant lagere plasma citrulline concentratie hebben dan controles (Figuur 8) (Diamant 2011). Een cutoff (aan de hand van ROC curve) van $22 \mu\text{mol/L}$ met een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 98% kan Crohn patiënten onderscheiden van gezonde controles. De sensitiviteit kan in twijfel getrokken worden wanneer de ruwe data bekeken worden (Figuur 8) (Diamant 2011). Citrulline is geen predictieve merker voor de progressie van de Crohn patiënt (stabiel/verbetering of achteruitgang) (Diamant 2011).

Citrulline waarden zijn ook hier onafhankelijk van de inflammatoire status van de darm (geen verschil in citrulline waarden tussen Crohn patiënten met CDAI hoger of lager dan 10 – Figuur 8). Crohn patiënten met tevens een small bowel (duodenum – jejunum) lokalisatie vertonen een opmerkelijk lagere citrulline concentratie dan andere Crohn patiënten (Figuur 8). Dit ligt in de lijn der verwachtingen aangezien citrulline voornamelijk in het duodenum en jejunum wordt geproduceerd. De discrepante bevindingen met de studie van Papadia *et al.* kan mogelijk te wijten zijn aan de inclusie van Crohn patiënten in de studie van Diamanti *et al.* Tevens zijn de controle citrulline waarden ook hoger bij Diamanti ($33 \mu\text{mol/L}$) en hebben de Crohn patiënten in deze studie een kortere duur van de ziekte: dezelfde studie toont immers aan dat de plasma citrulline concentraties zwak evenredig zijn met de duur van de ziekte van Crohn. Er is geen correlatie tussen citrulline en CRP of calprotectine, hetgeen gekende inflammatoire merkers zijn van de ziekte van Crohn. Andere studies tonen in een intensieve zorg setting echter wel een correlatie aan tussen citrulline en CRP bij kritisch zieke kinderen.

Citrulline spiegels blijken ook te normaliseren tijdens therapie (glucagon-like peptide 2) bij patiënten met relapse ziekte van Crohn (Buchman 2010).



Figuur 8: Plasma citrulline waarden voor iedere groep van patiënten. Elke stip staat voor een patiënt – elke lijn staat voor het gemiddelde van de groep. De volle lijn staat voor de cutoff waarde (22 µmol/L) om patiënten met de ziekte van Crohn (CD) te onderscheiden van gezonde controles. (Diamant 2011)

pCDAI: pediatric Crohn's disease activity index

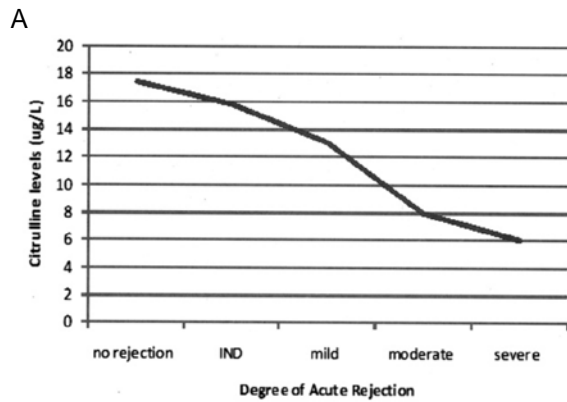
SB: small bowel

5. Is er evidentie voor citrulline als merker voor een acute resectie bij dunne darm transplant patiënten?

Als laatste luik van deze CAT wordt het nut van seriële citrulline bepalingen besproken als predictieve merker voor acute resectie bij intestinale transplant patiënten.

Tijdens de initiële post-transplant periode is er volgens de literatuur weinig nood aan een niet-invasieve merker, aangezien de meeste patiënten gehospitaliseerd zijn en van nabij kunnen opgevolgd worden met de gouden standaard technieken, endoscopie surveillance en biopsies. In deze periode is het tevens moeilijk om citrulline als merker voor resectie te gaan gebruiken, aangezien in deze periode de citrulline concentraties kunnen stijgen ten gevolge van herstel van ischemie reperfusie letsels. De literatuur propageert citrulline als zijnde nuttig in latere post-transplant periode, wanneer de patiënt van huis uit dient opgevolgd te worden, een niet-invasieve biomarker ter beschikking te stellen om bij symptomen een resectie uit te sluiten. Symptomen van acute resectie verlopen vaak aspecifiek met koorts en abdominale pijn.

Verschillende studies van de onderzoeksgroep van Tzakis hebben een correlatie aangetoond tussen de graad van acute resectie en plasma citrulline waarde op het tijdstip van (klinische vermoeden van) of een histologisch bewezen acute resectie (Figuur 9A) (Pappas 2004; David 2007; Ruiz 2011). Aan de hand van een ROC-curve wordt een cutoff van 13 $\mu\text{mol/L}$ vooropgesteld om een acute resectie uit te sluiten. De negatieve predictieve waarde van citrulline bedraagt > 99%, terwijl de positieve predictieve waarde slechts 28.7% bedraagt in de volwassen populatie (Figuur 9B). Het is belangrijk op te merken dat deze bevindingen tot stand is gekomen op basis van een correlatie tussen citrulline waarde op het moment van een biopsie (histologisch) bewezen acute resectie. Er dient eveneens opgemerkt te worden wat de invloed kan zijn van (gastro-intestinale) co-morbiditeiten (zoals sepsis, inflammatie) waarvoor eveneens een verlaagde citrulline concentraties is aangetoond (van Waardenburg 2007; Luiking 2009). De specificiteit van de predictieve waarde van citrulline blijkt in de studie van David *et al.* 68.6% te bedragen (David 2007).



B

TABLE 4. Cross-tabulation of DBS citrulline values, using 13 $\mu\text{moles/L}$ as a cutoff

	DBS citrulline level		Total
	<13 $\mu\text{moles/L}$	$\geq 13 \mu\text{moles/L}$	
Any rejection	240 (89.5)	28 (10.5)	268
Moderate or severe rejection	190 (96.4)	7 (3.6)	197
Mild rejection	50 (70.4)	21 (29.6)	71
Infection (blood or respiratory) without rejection	476 (75.6)	154 (24.4)	630
No rejection, no infection	388 (31.4)	849 (68.6)	1,237

Data are n (%).

Figuur 9: (A): De grafiek toont de verschillen in citrulline waarden geassocieerd met de graad van dunne darm reëctie versus dunne darm transplant patiënten zonder reëctie. (Ruiz 2010)

IND = indeterminate for acute rejection

(B) Kruistabel met de voorspellende waarde van citrulline bij verschillende graden van reëctie met een cutoff van 13 $\mu\text{mol/L}$. (David 2007)

6. Is er evidentie voor een rol voor citrulline in radio- of chemotherapie geïnduceerd intestinaal falen?

Buiten één studie zijn alle studies omtrent de waarde van citrulline voor radio- of chemotherapie geïnduceerd intestinaal schade/falen afkomstig van eenzelfde Nederlandse onderzoeksgroep (Blijlevens en Lutgens).

In 2004 toonde een prospectieve studie van Blijlevens *et al.* een daling van de plasma citrulline waarden aan 3 weken na het starten van de myeloablatieve therapie 3 weken (-12 dagen) voor hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT; n = 32) (Figuur 10) (Blijlevens 2004). Dezelfde bevinding werd gerapporteerd in een retrograde studie (n =10) van Lutgens *et al.* (Lutgens 2004) Deze daling schijnt te zwak correleren (geen figuur aanwezig) met de daling in intestinale permeabiliteit (gedaalde lactose over rhamnose ratio L/R), een gedaalde absorptie van suikers zoals xylose en rhamnose over o-methyl-glucose (XYL/OMG en RHA/OMG) en het optreden van intestinale problemen (nausea, braken, diarree – DGS: daily gut score) orale mucositis (DMS: daily oral mucositis score) (Figuur 9). Deze studie toont niet aan of citrulline mogelijk gevoeliger is voor het opsporen van orale mucositis of darm toxiciteit dan de eenvoudig uit te voeren (via klinisch onderzoek en anamnese score systemen).

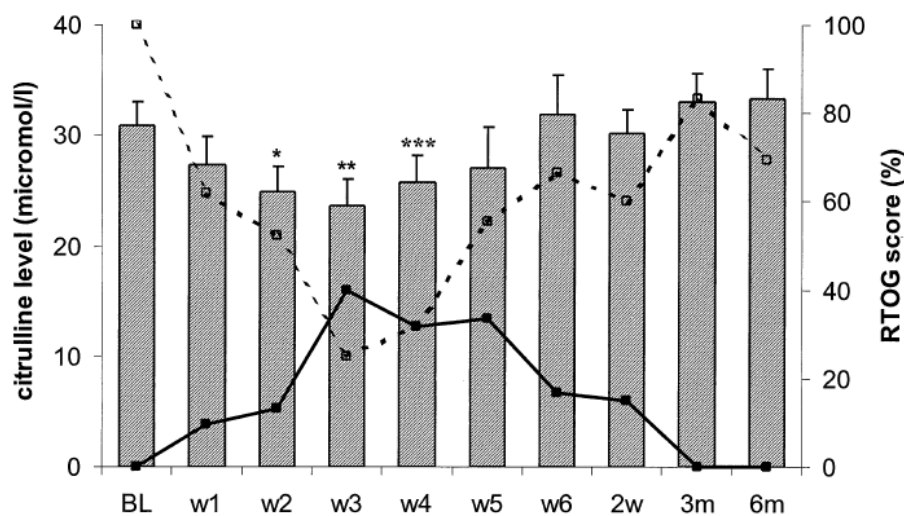
HSCT days	Citrulline		DMS		DGS	Sugar permeability tests			
	N	Mean [95% CI]	N	Mean [95% CI]	Mean [95% CI]	N	L/R ratio	XYL/OMG ratio	RHA/OMG ratio
-12	25	31.8 [28.2–35.3]	32	0.0 [0.0–0.1]	0.1 [0.0–0.2]	31	0.04 [0.04–0.05]	0.64 [0.59–0.70]	0.25 [0.22–0.27]
-6	27	25.7 [21.7–35.3]	25	0.4 [0.0–0.8]	0.9 [0.5–1.3] ^a	29	0.04 [0.03–0.06]	0.59 [0.54–0.65]	0.24 [0.21–0.27]
0	27	15.1 [12.8–17.4] ^a	30	4.5 [3.4–5.7] ^a	2.8 [2.0–3.7] ^a	24	0.10 [0.06–0.14] ^a	0.57 [0.50–0.63] ^a	0.25 [0.15–0.36]
+7	26	9.9 [7.9–11.8] ^a	31	9.1 [7.3–10.8] ^a	2.1 [0.9–3.3] ^a	14	0.18 [0.14–0.22] ^a	0.40 [0.31–0.49] ^a	0.11 [0.05–0.18] ^a
+14	20	14.1 [11.2–16.9] ^a	26	4.3 [3.1–5.6] ^a	3.4 [2.1–4.6] ^a	16	0.20 [0.11–0.30] ^a	0.44 [0.38–0.49] ^a	0.11 [0.07–0.14] ^a
+21	16	14.5 [12.2–16.8] ^a	18	2.9 [0.7–5.0] ^a	2.4 [1.3–3.5] ^a	10	0.26 [0.01–0.51] ^a	0.45 [0.34–0.57] ^a	0.11 [0.07–0.15] ^a

^aSignificantly different with respect to baseline.

Figuur 10: Gemiddelde (95%CI) van citrulline concentraties, orale mucositis score (DMS), darm toxiciteit score (DGS), darm permeabiliteit assay (lactose/rhamnose ratio (L/R)) en suiker absorptie studies (xylose en rhamnose (XYL en RHA) ten opzichte van de opname van o-methyl-glucose (OMG) tijdens myeloablatieve therapie (start op -12 dagen voor hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT)) bij een heterogene groep van hematologische maligniteiten (o.a. AML, ALL en NHL). Myeloablatieve therapie bestond uit idarubicin (start vanaf -12 dagen voor HSCT in 48u continu infuus), cyclofosfamide (op dag -6 en -5) en bestraling (op dag -2 en -1.) (Blijlevens 2004)

In 2011 werd een prospectieve opvolgstudie gepubliceerd door dezelfde Nederlandse onderzoeksgroep (Herbers 2011). 94 patiënten met autologe of allogene HSCT werden geïncludeerd. Myeloablatieve therapie werd op een heterogene manier toegepast, in functie van de onderliggende hematologische maligniteit (bepaalde cytostatica al dan niet gecombineerd met radiotherapie). Negen dagen na start van myeloablatieve therapie zijn de citrulline waarden significant gedaald, hetgeen de bevindingen van de initiële studies bevestigt. Gebaseerd op de studies over citrulline en SBS, stelt de Nederlandse onderzoeksgroep citrulline voor als de merker voor het opsporen van intestinale toxiciteit tijdens myeloablatieve therapie (Herbers 2011). Er ontbreekt echter nog een gevalideerde cutoff voor citrulline om voldoende predictief te zijn voor mucositis tijdens myeloablatieve therapie.

Een Nederlands studie en een recente Turkse (n = 23/53 patiënten met urogenitale kanker) studie tonen een daling in citrulline (afname 15' voor bestraling) tijdens een radiotherapieschema met bestraling ter hoogte van het abdomen of de heup (Figuur 11): plasma citrulline concentraties dalen in functie van de bestralingsdosis en -volume (Lutgens 2004; Onal 2011). Er was echter een slechte correlatie tussen citrulline en de klinische score voor acute stralingsmorbiditeit van de lagere gastro-intestinale tractus (RTOG criteria evaluerende frequentie van stoelgang, diarree, afhankelijkheid van parenterale voeding, ...): tijdens de eerste drie weken schijnt de RTOG score gevoeliger te zijn dan citrulline (Figuur10), terwijl een zwakke correlatie tussen citrulline en RTOG wordt gezien in week 4 en week 6. Deze klinische criteria worden nu gebruikt om de toxiciteit in te schatten en de stralingsdoses of volumina aan te passen.



Figuur 11: *Temporaal patroon van plasma citrulline concentratie (μmol/L) en de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toxicity grading relative to radiation treatment. De waarden van de citrulline (bar) stellen de gemiddelden ± SEM voor per week van het bestralingschema. De stippellijn stelt het percentage patiënten voor met een RTOG score van nul (= geen gastro-intestinale last tijdens radiotherapie). De volle lijn stelt het percentage patiënten voor met een RTOG score van 2 (= diarree die parasymptomatische medicatie vereist/abdominale pijn die analgetica vereist). BL = baseline; w1-6 = bestralingsweek 1-6; 2w en 3-6m: 2 weken en 3-6 maanden na einde van het bestralingschema; *p = 0.008; **p = 0.003; ***p = 0.014. (Lutgens 2004)*

1. **Conclusie over de rol van de citrulline in short bowel syndrome (SBS):**

Citrulline wordt in de literatuur voorgesteld als een potentiële interessante merker voor het voorspellen van de slaagkans op een succesvolle transitie van parenterale naar enterale voeding. Echter blijven een aantal punten onvoldoende opgeklaard om citrulline als een betrouwbare merker te gebruiken

- heterogene groep: anatomisch (dunne darm resectie) – functioneel (radiotherapie) – combinatie
- inclusiecriteria: gebaseerd op verschillende criteria (vaak anatomisch)
- functionele component wordt in de studies over het hoofd gezien
- co-morbiditeit (zie lijst infra): vaak aanwezig bij (anatomische) SBS maar als exclusie criteria in alle studies: wat gaat de klinische performantie zijn van citrulline als predictieve merker *versus* de gekende artificieel wetenschappelijke?
 - o chronisch nierfalen (creatinine klaring < 50 mL/min) (Crenn 2008)
 - o coeliakie (Crenn 2003)
 - o pancreatitis (Sandstrom 2003)
 - o sepsis, inflammatie (van Waardenburg 2007; Luiking 2009)
- variabiliteit
 - o interraciaal
 - o nuchtere staalname
 - o citrulline productie:
 - duodenum > jejunum >> ileum >>> colon (Crenn 2008)
- geen gouden standaard voor intestinale integriteit
- zwakke of geen correlatie tussen citrulline concentraties en netto absorptie van vetten, proteïnes, mineralen.....
- klinische impact: onvoldoende evidentie in de literatuur:
 - o wat zijn de klinische acties die men gaat koppelen aan een bepaling van citrulline?
 - o blijft de trial and error strategie sowieso niet overeind? – met andere woorden, wat zal de meerwaarde zijn van citrulline – wat zal de kost/effectiviteit ratio zijn van citrulline?
Deze vragen worden niet beantwoord door de voorhanden zijnde literatuur.

2. **Conclusie over de rol van de citrulline in coeliakie en de ziekte van Crohn:**

Citrulline heeft ten gevolge van een grote overlap van plasma concentraties tussen controles en coeliakie/Crohn patiënten enerzijds en tussen milde en ernstige vorm van coeliakie/Crohn anderzijds geen waarde in de differentiaal diagnose van coeliakie. Er is beperkte evidentie om citrulline als predictieve merker te gebruiken voor respons op een gluten-vrij dieet bij coeliakie patiënten.

3. **Conclusie over de rol van de citrulline in dunne darm transplantatie:**

De bepaling van citrulline kan mogelijk aangewend worden voor in de diagnose van acute rejectie bij een dunne darm transplant patiënt. De bevindingen in de literatuur sporen aan om multicentrische studies aan te vatten op de kosten efficaciteit ratio te bepalen van citrulline in het opsporen van rejectie bij patiënten in de thuis situatie.

4. Conclusie over de rol van de citrulline in radio- of chemotherapie geïnduceerde darmschade:

De studies tonen potentieel voor citrulline, temeer omdat een eenmalige dagelijkse plasma afname makkelijker uit te voeren valt dan sugar probe tests (SPT) en het objectiever is dan een klinisch score systeem. Echter dient dit potentieel bevestigd te worden in prospectieve studies die de klinische meerwaarde is van citrulline ten opzichte van klinische scores en SPT. Het valt af te wachten of de bepaling van citrulline andere klinische acties zal triggeren (sneller toepassen van ondersteunde parenterale voeding), ten bate van de patiënt, dan klinische scores of SPT. Voorts doen ook rekening gehouden worden met de kosten/benefit ratio van citrulline in deze setting.

To do/ACTIONS

1) Valideren van citrulline dosage via LC-MS/MS

De methode voor het doseren van citrulline is gebaseerd op de studie van Demacker *et al.* (Demacker 2009). De methode werd in LAG op punt gesteld door ing. Nele Peersman in het kader van een klinische studie.

10 µL staal (plasma) of water (blanco) of standaarden (afgewogen hoeveelheden L-citrulline tegen concentraties van 2.5 tot 200 µmol/L in gedistilleerd water) wordt toegevoegd aan 50 µL 0.1 mol/L HCl (finale pH van 1.6). Deze oplossing werd gevortexet met 1 mL acetonitrile (AcN)/H₂O 9:1 (v/v) met interne standaard (d₃-citrulline) aan een concentratie van 0.2 mg/L. Na 20 seconden vortexen wordt de oplossing gecentrifugeerd gedurende 10 minuten op 16000 rpm.

De analyse gebeurt op een Waters ACQUITY Ultra Performance LC system uitgerust met een thermostaat voor zowel het staal als kolom compartiment dat respectievelijk op 4°C en 55°C gehouden worden. Een Waters ACQUITY tandem quadrupole massa spectrometer, met een atmosferische pressure electrospray ionisatie (AP-ESI) bron wordt gebruikt voor de analyse. Scheiding wordt uitgevoerd op een HILIC kolom, 2.1 mm x 100 mm, gepakt met 1.7 µm partikels (ACQUITY UPLC BEH HILIC van Waters). De mobiele fases A en B bestaan uit respectievelijk AcN+mierenzuur (0.1%) en H₂O+mierenzuur (0.1%). Een gradiënt programma bestaat uit een flow rate gedurende elke stap tegen 0.45 mL/min. Initieel: 90% A; 0-2.5 min: een gradiënt tot 55% A; 2.5-3.5 min: 2% A; 3.5-4.9 min: een omkering van de mobiele fase tot 90% A tegen een flow rate van 0.60 mL/min; 4.9-5 min 90% fase A. We gebruiken een full loop injectie om 10 µL voorbereid staal te introduceren op de kolom. L-citrulline en de gedeutereerde IS elueren onder deze condities rond 1 minuut 59 secondes.

De AP-ESI opereert in de positieve ion modus. Stikstof wordt gebruikt als vernevelaar en oplosgas tegen een flow rate van 100 en 1000 L/u. Argon tegen een druk van 3×10^{-3} mbar wordt gebruikt als collision gas tegen een flow rate van 15 mL/u. De ion source en desolvatie temperatuur wordt gehouden op 130 en 400°C. Fragmenten van L-citrulline en de IS worden gedetecteerd door een selectieve reactie opvolging met massa-lading (m/z) transities van 176.16 (parent)-> 70.05 (daughter) voor L-citrulline en 183.16 -> 77.05 voor de IS, met een dwell tijd van 0.120 s. De flow van het cone gas is 50 L/u en de cone spanning 24.00 V; de collision spanning is 22.0 en 24.00 eV voor de respectievelijke transities.

a. Lineariteit:

De lineariteit werd nagegaan in zowel water als plasma. Voor de lineariteit in water werd gebruik gemaakt van de standaarden. Voor de lineariteit in plasma werden 2 plasmastalen (AZ 27701 en AZ 27576) in verschillende verhoudingen met elkaar vermengd. Via het programma masslynx werd een R² bepaald. Deze diende telkens groter te zijn dan 0.99 (Tabel 1).

De eerste twee maal werd een curve meegenomen van 1.25 µmol/L tot 2000 µmol/L. Vanaf dag drie werd gewerkt met een curve van 1.25 µmol/L tot 250 µmol/L.

Tabel 1: regressievergelijking en R^2 van de lineariteitsstudie van citrulline op LC-MS/MS.

	Vergelijking (theoretische waarde versus respons factor)	R^2
Dag 1	0.0152892x+0.00521127	0.999468
Dag 2	0.0142283x+0.00546928	0.999473
Dag 3	0.0142846x+0.00819488	0.995677
Dag 4	0.0158037x+0.00165533	0.999676
Dag 5	0.0166611x-0.000399396	0.999662
Dag 6	0.0161301x+0.00129605	0.999940
Dag 7	0.015617x+0.00335099	0.999167
Dag 8	0.0154338x+0.0029024	0.999559
Dag 9	0.0156891x+0.00295732	0.999794
Dag 10	0.0150912x+0.00668001	0.999507
Dag 1 plasma	0.0162322x-0.0128694	0.990886
Dag 2 plasma	0.0142417x+0.00708317	0.994846

b. Repeteerbaarheid (within-run stabiliteit):

Voor de repeteerbaarheid werden standaarden (Tabel 2) en 4 plasmastalen (Tabel 3) 10 maal in 1 run gelopen (= 1 staalvoorbereiding). De waarden van alle stalen werden berekend op de eerste serie.

Tabel 2: Repeteerbaarheid van de standaarden van citrulline op LC-MS/MS.

	$\mu\text{mol/L}$							
	1.25	2.5	5	10	25	50	100	250
Curve1	0,99	2,53	5,05	10,7	26,27	52,42	105,13	240,62
Curve2	1,05	2,22	5,02	10,92	27,15	52,94	108,58	238,03
Curve3	0,83	2,34	4,8	10,92	27,31	53,64	106,06	243,44
Curve4	1,11	2,38	5,05	11,14	27,41	54,34	108,51	245,64
Curve5	1	2,35	5,13	10,65	27,09	52,81	108,62	243,32
Curve6	1,04	2,28	4,78	10,49	26,54	52,87	106,37	241,81
Curve7	0,85	2,5	4,92	10,89	26,49	54,69	107,2	239,24
Curve8	0,96	2,2	4,93	10,67	27,05	52,18	105,64	238,3
Curve9	1,04	2,38	4,83	10,73	25,91	52,98	104,35	239,87
Curve10	1,12	2,33	4,94	10,45	26,3	52,04	104,94	238,81
Average	1,00	2,35	4,95	10,76	26,75	53,09	106,54	240,91
SD	0,10	0,11	0,12	0,21	0,51	0,88	1,61	2,56
%CV	9,74	4,52	2,38	1,97	1,92	1,66	1,51	1,06

Tabel 3: Repeteerbaarheid van plasmastalen voor citrulline op LC-MS/MS.

	AZ27492	AZ27701	AZ27607	AZ27576
Serie 1	2,07	7,52	37,48	75,98
Serie 2	2,22	7,67	37,35	74,31
Serie 3	2,19	7,55	39,23	74,7
Serie 4	2,15	7,58	36,68	76,87
Serie 5	2,07	7,27	38,7	74,99
Serie 6	2,14	7,69	38,23	75,91
Serie 7	2,1	7,49	38,63	75,35
Serie 8	2,09	6,98	37,92	74,47
Serie 9	2,12	7,26	38,07	74,36
Serie 10	2	6,95	38,12	73,14
Average	2,12	7,40	38,04	75,008
SD	0,06	0,27	0,74	1,060585
%CV	3,02	3,63	1,94	1,41

c. Between-run stabiliteit

In 11 verschillende runs werd een curve gelopen met behulp van de standaarden (Tabel 4) en 3 plasmastalen en 1 kwaliteitscontrole (QC) (Tabel 5). Hierbij is naast de opwerking ook de bewaring en het aantal vries/dooi-cycli een variabele.

Tabel 4: Between-run stabiliteit van de standaarden van citrulline op LC-MS/MS.

	$\mu\text{mol/L}$							
	1.25	2.5	5	10	25	50	100	250
Curve1	1,28	2,42	5,07	9,64	24,75	48,13	101,31	263,26
Curve2	1,25	2,46	4,97	9,82	25,34	50,01	101,23	242,92
Curve3	1,13	2,3	4,85	10,32	27,03	53,41	107,87	236,85
Curve4	1,24	2,57	4,8	10,2	25,69	48,99	97,85	252,41
Curve5	1,38	2,36	4,9	10,31	24,09	48,54	99,61	252,56
Curve6	1,27	2,5	5	10,07	24,56	49,38	99,68	251,29
Curve7	1,17	2,34	5,38	9,93	23,55	50,35	103,9	246,93
Curve8	1,14	2,63	4,86	10,49	24,71	51,15	101,3	247,48
Curve9	1,52	2,24	4,71	9,66	24,27	50,57	99,61	251,18
Curve10	1,21	2,33	5,1	10,11	26,37	51	101,21	246,43
Curve11	1,1	2,33	5,21	10,46	27,21	51,34	99,97	246,12
Average	1,24	2,42	4,97	10,08	25,18	50,30	101,27	248,75
SD	0,11	0,12	0,18	0,28	1,11	1,64	2,45	6,14
%CV	8,99	4,88	3,64	2,74	4,43	3,26	2,42	2,47

Tabel 5: Between-run stabiliteit van de plasmastalen en QC voor citrulline op LC-MS/MS.

	AZ27701	AZ27607	AZ27576	QC
23-9-2011	7,59		73,38	82,5
26-9-2011	7,01	36,36	73,21	76,25
27-9-2011	7,46	37,59	76,15	81,98
28-9-2011	7,22	34,44	73,09	75,13
29-9-2011	7,04	33,94	71,79	62,86
5-10-2011	6,91	35,82	73,53	64,4
6-10-2011	6,7	35,49	63,01	77,57
6-10-2011b	7,64	34,29	71,46	74,89
7-10-2011a	6,53	32,8	72,62	63,9
7-10-2011b	7,5	35,85	70,22	72,45
Average	7,34	35,11	71,85	73,56
SD	0,64	1,33	3,47	6,53
%CV	8,72	3,79	4,83	8,88

d. Recovery

Om de recovery na te gaan werd een plasmastaal gespiked met verschillende concentraties citrulline. Deze werden dan telkens zesmaal geïnjecteerd (Tabel 6).

Tabel 6: Recovery van citrulline bepaling op LC-MS/MS.

Basal sample concentration	Expected sample concentration	$\mu\text{mol/L}$		Recovery mean(\pm SD) in% (n=6)
		Observed sample concentration	Mean(\pm SD)	
7.6	20.65		19.04 \pm 0.95	92.2 \pm 4.6
7.6	39.4		38.96 \pm 1.90	98.9 \pm 4.8
7.6	76.9		75.98 \pm 4.84	98.8 \pm 6.3

e. Limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ)

10 blanco stalen werden na elkaar geïnjecteerd. Vervolgens werd de LOD bepaald bij de gemiddelde responsfactor 3 maal de standaard deviatie bij te tellen. Via de curve berekend door masslynx werd dan de concentratie bepaald. Voor de LOQ gebruikt men 10 maal de standaarddeviatie.

LOD: 0.004 $\mu\text{mol/L}$

LOQ: 0.23 $\mu\text{mol/L}$

- 2) Contact met de clinici met de vraag of er interesse is citrulline bepalingen in te voeren:
de transplantchirurgen willen citrulline gebruiken om naast de klassieke klinische parameters (bv massaal intestinaal verlies via ileostomie) en surveillance biopten de sensitiviteit voor het opsporen van acute dunne darm rejectie te verhogen. Deze analyse valt onder RIZIV-nummer 540035 en heeft een B350 waarde. Citrulline bepaling zal in de labogids vermeld worden, maar niet op een klassieke bon om het onrechtmatig aanvraagdgedrag te beperken.

- 3) De bariatrisch chirurgen hebben te kennen gegeven, op basis van de CAT, geïnteresseerd te zijn om citrulline als pre-operatieve merker te gebruiken om in te schatten hoeveel dunne darm ze kunnen bypassen zonder bij de obese patiënt een status van short bowel syndroom te induceren. Dit potentieel zal projectmatig bekeken worden.

© Koen Poesen, Nele Peersman en Pieter Vermeersch, 2012