

## Beställningsreferenser

**CALPROGOLD™**

### Reagenser

REF		CONT	Antal test
CACOL-B00/COB	<i>cobas dedikerade kit</i>	1 x 13.8 mL R1 + 1 x 6.4 mL R2	101
CACOL-H00/COB	<i>cobas dedikerade kit</i>	3 x 13.8 mL R1 + 3 x 6.4 mL R2	303

### Other necessary products

REF		CONT
CAREK-000	<i>Kalprotektin Kalibrerings kit (6 nivåer)</i>	6 x 1 mL
CACOS-002	<i>Kalprotektin Kontroll, "låg"</i>	1 x 2 mL
CACON-002	<i>Kalprotektin Kontroll, "Medium"</i>	1 x 2 mL
CACOX-002	<i>Kalprotektin kontroll, "hög"</i>	1 x 2 mL
SDBUF-B00	<i>Provspädningsbuffert</i>	2 x 70 mL
SDBUF-H00	<i>Provspädningsbuffert</i>	8 x 70 mL
SDBUF-L00	<i>Provspädningsbuffert</i>	16 x 70 mL
CAL0510	<i>Calpro EasyExtract™</i>	50 rör

## Avsedd användning

CALPROGOLD in vitro diagnostiskt reagens används för att i human avföring mäta koncentrationen av fekalt kalprotektin, ett neutrofilt protein som används som en markör för slemhinneinflammation. CALPROGOLD kan användas som ett in vitro diagnostiskt hjälpmedel vid diagnos av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD): Crohn's sjukdom och Ulcerös kolit, för att skilja mellan IBD och irritabelt tarmsyndrom (IBS), för att fastställa sjukdomsaktivitet och monitorera behandlingssvar hos patienter med IBD.

## Medicinsk nytta - Vetenskaplig validitet

Olika typer av organiska sjukdomar i mag-tarmkanalen kan orsaka skador på tarmepitelet (slemhinnan). Sådana skador kan variera från ökad permeabilitet hos slemhinnan till inflammation och sårbildning. Tarm innehåller är rikt på bakterier och andra mikroorganismer som frisätter ämnen som kan vara toxiska eller kemotaktiska, dvs. de stimulerar leukocyter, särskilt polymorfonukleära neutrofila granulocyter (PMN), att migrera in till tarmlumen där de frigör sitt innehåll, bland annat antimikrobiella ämnen som kalprotektin. Kalprotektin utgör ca 60% av det totala proteininnehållet i cytoplasman hos PMN-celler<sup>2)</sup> och kan på ett tillförlitligt sätt bestämmas i fekala prover som lagrats upp till 7 dagar vid rumstemperatur<sup>3)</sup>.

Kalprotektin är ett kalcium- och zinkbindande protein på 36 kilodalton<sup>4)</sup>, som produceras av PMN-celler, monocyter och skivepitel celler (förutom av de som finns i frisk hud)<sup>5,6)</sup>. Efter bindning av kalcium kan det motstå nedbrytning av leukocyt- och mikrobiella enzymer<sup>3,7)</sup>. Genom att konkurrera med olika enzymer om en begränsad, lokal tillgång till zink kan kalprotektin hämma många zinkberoende enzymer<sup>8)</sup> och därigenom döda mikroorganismer och djur- och humana celler i kultur<sup>9,10)</sup>. Olika typer av sjukdomar, till exempel bakterieinfektioner, reumatoid artrit och cancer, leder till aktivering av PMN-celler och förhöjda nivåer av kalprotektin i plasma, cerebrospinalvätska, synovialvätska, crevikulär vätska, urin eller andra material i kroppen<sup>1)</sup>.

Särskilt viktigt är att koncentrationen av kalprotektin i feces är korrelerad med antalet PMN-celler som migrerar in i tarmlumen<sup>11)</sup>, och kan med hög tillförlitlighet detekteras även i små mängder (mindre än 1g) slumpmässiga avföringsprover<sup>3,12)</sup>. Dessutom ger organiska mag-tarmsjukdomar en stark kalprotektin signal, dvs. den ökade halten är fem till flera tusen gånger den övre referensgränsen hos friska individer<sup>3,13,14,15)</sup>, vilket tyder på en inflammation i tarmen.

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) dvs. Ulcerös kolit och Crohn's sjukdom kan debutera från tidig barndom till sen vuxenålder och diagnosen tar oftast lång tid att fastställa på grund av vaga symtom eller tveksamhet att utföra endoskopi och biopsi. CALPROGOLD kalprotektin-mätning kan bidra till en tidigare diagnos av IBD eftersom testet normal är positivt vid aktiv IBD. Funktionella sjukdomar som irritabelt tarmsyndrom (IBS) ger inte förhöjda koncentrationer av fekalt kalprotektin i tarmen medan organiska magtarmsjukdomar som IBD ger det. Patienter med organiska och funktionella magtarmsjukdomar kan ha liknande symtom, och enbart klinisk undersökning kanske inte räcker för att ställa en specifik diagnos. Ytterligare diagnostiska procedurer är komplexa, dyra och kan utsätta patienten för smärta och andra risker. Ett test för att mäta fekalt kalprotektin är en enkel, icke-

invasiv, billig och objektiv metod som kan göra det lättare att selektera patienter för ytterligare undersökningar som exempelvis endoskopi. Buksymtom är mycket vanliga hos både barn och vuxna och ett negativt kalprotektin resultat mätt med CALPROGOLD kalprotektin kit kan med stor sannolikhet utesluta inflammatoriska magtarmsjukdomar<sup>13</sup>. En läkning av slemhinnan är det optimala målet med en IBD-behandling och ett test för att mäta kalprotektin kan säga när detta har uppnåtts. Många IBD-patienter i klinisk remission med normala nivåer av C-reaktivt protein (CRP) har fortfarande en pågående inflammation<sup>16</sup>, vilket återspeglas av ett ökat fekalt kalprotektin. Dessa patienter har en ökad risk för återfall inom några månader<sup>17</sup>. Om en läkning av slemhinnan kan uppnås minskar risken för återfall och behov av större bukkirurgi<sup>18,19</sup>. En normalisering av kalprotektin-nivåerna innebär att slemhinnan har läkt<sup>20</sup>. Risken för biverkningar och deras svårighetsgrad vid behandling bör vägas mot risken för fortsatt inflammation, allvarliga kliniska återfall och komplikationer. Vikten av att uppnå en slemhinnekläkning har varit i fokus i många vetenskapliga litteraturoversikter<sup>21–29</sup> och artiklar<sup>30–35</sup>.

## Principen för testet

Kalprotektin-analysen utförs med hjälp av CALPROGOLD kalprotektin reagens kit och CALPROGOLD kalibrerings kit på ett automatiserat biokemiskt analysinstrument. En homogen immunoturbidimetrisk guldpartikelförstärkt teknik används. En tvåstegsreaktion sker vid två inkubationer som utförs med användning av buffert reagens 1 och ett kolloidalt guldprobe-reagens. Kolloidala Guldpartiklar är konjugerat och stabiliserat med monoklonala antikroppar mot humant kalprotektin. Dessa guldantikropps-konjugat inducerar en specifik agglutination när de binder till humant kalprotektin. Denna agglutinationsreaktion är direkt proportionell med kalprotektin-koncentrationen och kan avläsas vid 600nm på biokemiska analysinstrument eller på fotometrar som använder ett endpoint-protokoll

Test typ	Spädning av provet	Reaktions-utspädd provvolym	Buffert-reagens 1 volym	Inkubations-tid	Guldreagens 2 volym	Läsning OD 1 (Primär / sekundär)	Inkubations-tid	Läsning OD 2 (Primär / Sekundär)
ENDPOINT	10x	10µl	90 µl	5 minuter	37 µl	600nm / 546nm	5 minuter	600nm / 546nm

## Varning och försiktighetsåtgärder

- Endast för in vitro-diagnostik.
- Måste hanteras av kvalificerad personal.
- Alla produkter av humant ursprung har screenats och funnits negativa för HIV 1- och 2-antikroppar, HVC-antikroppar och Hepatit B antikroppar. Alla reagenser i produkten bör likväl behandlas med försiktighet och som potentiellt smittfarliga. Dessa produkter innehåller natriumazid och måste därför hanteras med försiktighet: undvik förtäring och kontakt med hud eller slemhinnor.
- Natriumazid blir explosiv vid kontakt med tungmetaller som koppar eller bly.

## Prover

### Insamling av prover

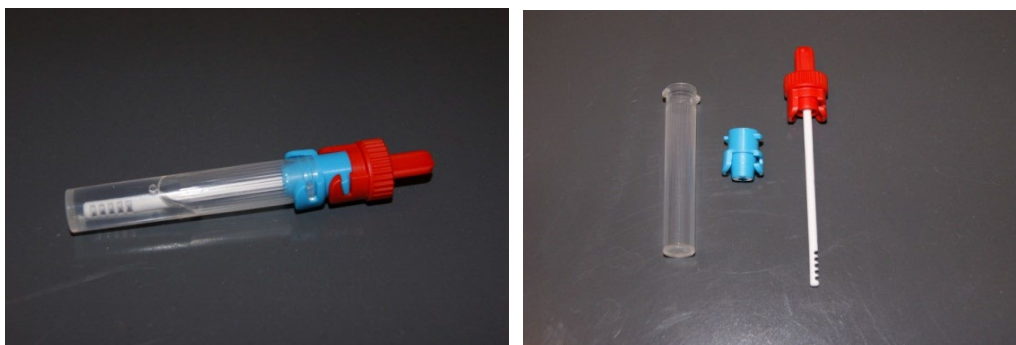
Samla upp provmaterial med hjälp av standard laborietekniker; använd endast lämpliga procedurer, rör eller uppsamlingsbehållare.

Eftersom kalprotektin är mycket stabilt i fekalier, kan patienter själva ta små avföringsprover hemifrån. Samla upp 1-5g (ungefär motsvarande en tesked), placera avföringen i en lämplig ren behållare och leverera provet till laboriet så snart som möjligt men senast inom 4 dagar. Om provet läggs i en behållare godkänd för transport kan det skickas med vanlig post, dvs ingen kylförvaring behövs. Exponering för temperaturer över 25°C bör undvikas. Prover kan också förvaras frysta vid -20°C eller lägre, fram till leverering eller postning. Frysta prover måste tinas och anta rumstemperatur innan de extraheras och testas. Observera att frysning av feces kan vid några tillfällen leda till högre kalprotektin-koncentrationer, troligen pga. frisättning från granulocyter.

**OBS:** Innan extraktionen påbörjas bör avföringsprovet homogeniseras väl till exempel med hjälp av en spatel innan den lilla mängden för extraktion tas ut. För extraktionen rekommenderar vi användning av Calpro EasyExtract™, enligt bipacksedeln. Andra metoder och enheter validerade av kunden kan användas.

- Extraktion med hjälp av Calpro EasyExtract™

Bruksanvisning: Läs bipacksedeln för produktnummer CAL0510



(Calpro AS, Produktnummer: CAL0510)

## Typ av provmaterial

Fecesprover

## Förvaring och stabilitet av feces

- Före extraktion:

Temperatur	Stabilitet
2 – 25°C	5 dagar
- 20 °C	2 år

Denna information kommer från data som härrör från interna mätningar.

- Efter extraktion med Calpro EasyExtract™:

Temperatur	Stabilitet
2 – 8°C	7 dagar
8 – 25°C	5 dagar

Denna information kommer från data som kommer från tillverkaren av enheten (se bruksanvisningen för Calpro EasyExtract™).

## Reagenser

### Sammanställning och Koncentrationer/Lagring

Aktiva komponenter

Reagens R1: Inga

Reagens R2: Suspension av kolloidala guldpartiklar belagda med monoklonala humana kalprotektin-antikroppar (mus).

Andra komponenter:

Reagens R1: buffert, stabilisator, oorganiskt salt och konserveringsmedel.

Reagens R2: Buffert, oorganiskt salt och konserveringsmedel.

Förvaringstemperatur:

Reagens R1: 2 - 8 °C.

Reagens R2: 2 - 8 °C.

### Förberedelse

Klar att användas.

R1 and R2 måste ha samma parti/lot-nummer vid användning

## Stabilitet och förvaring

Reagenserna är stabila fram till utgångsdatumet tryckt på förpackningen (månader passerade), under följande rekommenderade lagrings-och hanteringsförhållanden:

- Öppnad vial förvaras vid den temperatur som anges på förpackningen.
- Öppnad vial stängs omedelbart efter användning eller placeras i en stängd analysator avsedd för detta ändamål, blir inte kontaminerad genom hantering och förvaras vid den temperatur som anges på förpackningen.
- Reagens skickas vid 2–8°C.

OBS:

- Frys inte reagenserna
- Reagenserna baserade på nanopartiklar kan sedimentera med tiden. Det kan därför vara nödvändigt att försiktigt blanda genom att upprepade gånger vända på behållaren.

## Andra material som behövs, men som inte medföljer

Vanlig laboratorieutrustning inklusive ett analysystem utrustat med en fotometrisk detektor.

---

## Kalibrering

### Kalibrering

Kalibreringskurvan utförs genom att använda det kalibreringskit som anges i sektionen "beställningsreferenser".

### Spårbarhet

Metoden har standardiserats med en benchmark-metod som kan spåras till CALPROLAB™ kalprotektin ELISA (ALP) som beskrivs i det tillhörande kalibreringsdatabladet (se avsnittet "beställningsreferenser"). Kalibrera metoden när parti/lot-numret på reagensen ändras, vid förändrad prestanda (kontakta tillverkaren om ändringarna kvarstår) eller om en kvalitetskontroll kräver det.

---

## Kvalitetskontroll

Antal kontroller och konfidensgränserna skall anpassas till laboratoriekraven. Resultaten måste ligga inom de definierade konfidensgränserna. Varje laboratorium skall fastställa korrigerade åtgärder som ska vidtas om resultaten faller utanför de definierade gränserna. Följ gällande lagstiftning i landet och lokala riktlinjer för kvalitetskontroll. Kalibreringskurvan och dess stabilitet måste valideras med de kontrollmaterial som anges i sektionen "beställningsreferenser".

---

## Referensvärden

	Referensvärden
Normal värde	5 – 50 mg/kg
Positivt värde	> 50 mg/kg
Medianvärde hos patienter med kolorektalcancer	350 mg/kg
Aktiv, symptomatisk inflammatorisk tarmsjukdom	200 – 40.000 mg/kg

Internationella enheter: mg/kg

Konventionella enheter: µg/g

Denna information kommer från data som härrör från "Røseth AG et al.: Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in faeces. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 793-798." och "Johne B et al.: A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia, Scand J Gastroenterol 2001; 36: 291-296".

Varje laboratorium måste kontrollera giltigheten av dess värden och vid behov fastställa sina egna referensvärden, beroende på den undersökta populationen.

## Analytisk prestanda

Den analytiska prestandan beskriven nedan är given som en indikation. Resultaten som erhålls i laboratoriet kan skilja sig från dessa.

### Linjäritet

Låg linjäritet fastställdes i enlighet med protokoll EP06-A från kliniska och laboratoriestandardinstitutet (CLSI), genom att späda fekaltextrakt med hög koncentration av kalprotektin med provspädningsbuffert. Metoden har påvisats vara linjär från 32,4mg/kg med ett acceptanskriterium på 20% av tillåten icke-linjärt förhållande.

Hög linjäritet fastställdes i enlighet med protokoll EP06-A från kliniska och laboratoriestandardinstitutet (CLSI), genom att späda fekaltextrakt med hög koncentration av kalprotektin med provspädningsbuffert. Metoden har påvisats vara linjär upp till 802.0mg/kg, med ett acceptanskriterium på 20% av tillåten icke-linjärt förhållande.

Linjäritet utvärderades också genom att späda fekalt extrakt med hög koncentration av kalprotektin med ett fekalt extrakt med låg koncentration. I detta fall påvisades metoden vara linjär från 31,4mg/kg till 712,1mg/kg, med ett acceptanskriterium på 20% av tillåten icke-linjärt förhållande.

### Mätområde

32.4 mg/kg – 802.0 mg/kg.

Mätområdet begränsas av de låga och höga linjäritetsgränserna. Prover med en koncentration som är lägre än den nedre gränsen måste koncentreras. Prover med en högre koncentration än den övre gränsen måste spädas.

### Undre mätgräns

Gränsvärde för blankprov (LoB)= 9.7 mg/kg

Detektionsgräns (LoD) = 16.9 mg/kg

Kvantifieringsgräns (LoQ) = 21.4 mg/kg

Gränsvärdet för blankprov fastställdes i enlighet med CLSI EP17-A2-kraven, baserat på 60 analyser av blankprovet. Gränsvärdet är därefter satt till 95e percentilen av standardnormalfördelningen för dessa analyser.

Detektionsgränsen fastställdes i enlighet med CLSI EP17-A2-kraven och med en andel falsk positiva ( $\alpha$ ) resultat mindre än 5%, och falsk negativa ( $\beta$ ) mindre än 5% baserat på 120 analyser med 60 blanka och 60 lågnivå replikat.

Kvantifieringsgränsen fastställdes i enlighet med CLSI EP17-A2 kraven för proceduren för bestämning av funktionell känslighet, baserat på 80 analyser av 7 låga nivåer under 20 dagar och med ett %CV-mål på 20%

### Interferenser (Analytisk specificitet)

Inga interferenser med:

- Prednisolon (0.05 mg/100mg)
- Imurel (0.25mg/100mg)
- Salazopyrin (1.95mg/100mg)
- Trimetoprim (0.3mg/100mg)
- Ciprofloxacin (1.17mg/100mg)
- Pentasa (3.1mg/100mg)
- Asacol (1.8mg/100mg)
- Ibux (2.5mg/100mg)
- Multivitamin (0.5mg/100mg)
- Blod Humant Hemoglobin (3mg/100mg)

- Bakteriekulturer i koncentrationen  $10^8/100\text{mg}$  (*Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella enterica*, *Yeirsina enterolitica*)

Alla interferensstudier har utförts med 4 olika kalprotektinnivåer (~50mg/kg; ~90mg/kg; ~275mg/kg; ~1100mg/kg).

## Precision

Precision utvärderades med 3 kvalitetskontroller och 4 prover med feces-extrakt enligt CLSI protokoll EP05-A3. Inom-körning precision fastställdes genom att använda 2 körningar per dag med 2 replikat per körning. Inom-lab precision fastställdes genom att använda reagens från samma parti/lot och minst 4 kalibreringar. Dessa resultat är riktlinjer. Visa Variabler (t.ex. instrument underhåll, miljö, provhantering) kan påverka testresultatens reproducerbarhet.

	Antal dagar	Antal mätningar	Medel koncentration	Inom-körning CV	Inom-lab CV
Kontroll 1	22	88	95.8 mg/kg	4.8 %	8.2 %
Kontroll 2	22	88	475.8 mg/kg	3.5 %	7.3 %
Kontroll 3	22	88	1320.3 mg/kg	6.4 %	7.3 %
Prov 1	22	88	66.9 mg/kg	3.1 %	11.5 %
Prov 2	22	88	221.4 mg/kg	2.4 %	9.9 %
Prov 3	22	88	553.6 mg/kg	3.0 %	6.5 %
Prov 4	22	88	1003.5 mg/kg	2.5 %	4.1 %

## Metodens begränsningar

Resultaten av detta test ska alltid tolkas i relation till patientens sjukdomshistoria, kliniska tecken och andra fynd.

### Prozon

Genom att begränsa linjäriteten till den övre gränsen på mätområdet observerades ingen effekt av antigenöverskott för prover med en koncentration upp till 10.000mg/kg

### Matrixeffekt

Resultaten visade ingen matrixeffekt. Resultat från inter-laboratoriekontroller och kontroller kan skilja sig från de resultat som erhållits med andra analysmetoder eftersom det inte finns någon internationell standardiserad metod. Varje tillverkare använder intern metod för att kalibrera. I detta fall kan en analys av resultaten enligt specifika mätvärden för metoden vara nödvändig. Om du är osäker kontakta tillverkaren.

## Analytisk procedur

Om applikationen inte är installerad på din analysator, kontakta Calpro AS. CE-validerade applikationer finns tillgängliga från Calpro AS. För en mer detaljerad beskrivning av hur ren analys kört, se bruksanvisningen för ditt system.

### Hantering av reagens

Klar att användas

Hur man fyller Cobas c- provrack:



1. Vänd cobas c- provrack mot dig enligt bilden ovan.
2. Position A bör nu vara i mitten, position B på vänster sida och position C på höger sida på cobas c-provrack.
3. Skruva av skruvlocket på flaskan placerad i position A med hjälp av verktyget Öppna/Stäng.
4. Håll nu hela innehållet i flaskan R1 ner i den öppna flaskan placerad i position A på cobas c-provrack.
5. Stäng flaskan ordentligt med verktyget Öppna/Stäng.
6. Skruva av skruvlocket på flaskan placerad i position C på cobas c-provrack med hjälp av verktyget Öppna/Stäng.
7. Håll hela innehållet i flaskan R2 ner i den öppna flaskan placerad i position C på cobas c-provrack.
8. Stäng flaskan ordentligt med verktyget Öppna/Stäng.
9. Lämna position B tom.

Cobas c-provrack för kalprotektinanalys är nu redo att användas.

## Hantering av provspädningsbuffert

Klar til bruk

Fyllning av cobas c-pack



1. . Vänd cobas c- provrack mot dig enligt bilden ovan.
2. Position A bör nu vara i mitten, position B på vänster sida och position C på höger sida på cobas c-provrack.
3. Programmera spädningsmedlet i cobas-programvaran enligt instruktionerna i användarmanualen
4. Fyll kassetten med provspädningsbufferten enligt de volymer och positioner som definieras i punkt 3
5. Stäng flaskan ordentligt med verktyget Öppna/stäng.

Provspädningsbuffert cobas c pack är nu redo att användas.

OBS: Lösningarna måste vara vid analysatorns reagensprovracks-lagringstemperatur innan analyser utförs.



OBS: Återanvänd aldrig tillbehör avsedda för engångsbruk, eftersom detta kan leda till reagenskontamination och kan därmed påverka testresultaten. Om flaskorna i cobas c-provrack inte är korrekt fyllda kan detta leda till felaktig reagenspipettering och kan orsaka felaktiga resultat.

## Referenser

1. Johne B et al.: Functional and clinical aspects of the myelomonocytic protein calprotectin. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1997; 50:113-123.
2. Fagerhol MK et al.: Calprotectin (The L1 leukocyte protein) in: Smith VL and Dedman JR (eds): Stimulus response coupling: The role of intracellular calcium-binding proteins. CRC Press, Boca Raton 1990, p. 187-210
3. Røseth AG et al.: Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in faeces. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-798.
4. Dale I et al.: Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem* 1983;134: 1-6.
5. Dale I et al.: Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. *American J of Clin Pathology* 1985; 84: 24-34
6. Brandtzaeg P et al.: Distribution of a formalin-resistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues. II. Normal and aberrant occurrence in various epithelia. *American J of Clin Pathology* 1987; 87: 700-707.
7. Fagerhol MK: Nomenclature for proteins: is calprotectin a proper name for the elusive myelomonocytic protein? *J Clin Pathos: Mol Pathos* 1996; 49: M74-M79.
8. Isaksen B and Fagerhol MK: Calprotectin inhibits matrix metalloproteinases by sequestration of zinc. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2001; 54: 289-292.
9. Steinbakk M et al.: Antimicrobial actions of calcium binding leukocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet* 1990; 336: 763-765.
10. Yui S et al.: Induction of apoptotic cell death in mouse lymphoma and human leukaemia cell lines by a calcium-binding protein complex, calprotectin, derived from inflammatory peritoneal exudates cells. *Journal of Leukocyte Biology* 1995; 58: 650-658.
11. Røseth AG et al.: Correlation between faecal excretion of Indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50-54
12. Tøn H et al.: Improved assay for fecal calprotectin. *Clinica Chimica Acta* 2000; 292: 41-54.
13. Tibble J et al.: A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506-513.
14. Bunn SK et al.: Fecal calprotectin: Validation as a non-invasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33: 14-22.
15. Bjarnason I and Sherwood R: Fecal calprotectin: A significant step in the noninvasive assessment of intestinal inflammation. *J Paediatric Gastroenterology Nut* 2001; 33: 11-13
16. Siegmund B et al.: [What has been confirmed in the treatment of inflammatory bowel disease?]. *Internist* 2010;51:1492-1498
17. Tibble JA et al.: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. [Journal Article] *Gastroenterology* 2000; 119(1):15-22.
18. Schnitzler F et al.: Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-1301
19. Bjørkesten CG et al.: Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010, Sep 21
20. Røseth AG et al.: Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997; 58:176-80
21. Devlin SM and Panaccione R: Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Med Clin North Am*. 2010;94:1-18
22. Pineton de Chambrun G et al.: Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(1):15-29
23. Lichtenstein GR and Rutgeerts P: Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:338-346
24. Smith MA et al.: Pharmacogenomics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Pharmacogenetics*, 2010;11(3):421-437
25. Lin MV et al.: What is the optimal therapy for Crohn's disease: step-up or top-down? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(2):167-180



26. Strauch U and Schölmerich J.: Emerging drugs to treat Crohn's disease. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2010;15(2):309-322
27. Isaacs KL: How rapidly should remission be achieved? *Dig Dis* 2010;28(3):548-555
28. Schwartz M and Regueiro M: Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence: an update for a new decade. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Feb;13(1):95-100
29. Ha C and Kornbluth A: Mucosal healing in inflammatory bowel disease: where do we stand? *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(6):471-478.
30. Fagerberg UL et al.: Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):414-420
31. Rutgeerts P et al.: Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2009;136(5):1182-1197
32. Jalocha L et al.: Mucosal healing in Crohn disease. *Pol Merkur Lekarski*. 2009;26(155):554-555;
33. Baert F et al.: Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2010;138(2):463-468
34. Allez M and Lémann M: Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2626-2632
35. Lassin A: Calprotectin in feces a well-documented marker of gastrointestinal inflammation. Indicates disease intensity--normalization of values predict mucosal healing. *Läkartidningen*, 2010;107(143):2645-2649
36. Sander J et al.: Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest*. 1984 Jun;44(4): 357-62
37. Golden BE et al.: Calprotectin as a marker of inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996 Feb;74(2):136-9
38. Berntzen HB et al.: The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1991; 20(2): 74-82
39. Haga HJ et al.: Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus* 1993; 2(1): 47-50
40. Madland TM et al.: Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(6):351-354
41. Frosch M et al.: Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2622-2626
42. Hammer HB et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):1093-97
43. Arvesen K et al.: *Eur Heart J*. 1996 Aug;17 Abstr Suppl:1-646.
44. Katashima et al.: Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients. *Circ Journal* 2010;74(4):741-8
45. Altwegg LA et al.: Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007;28(8):941-8
46. Johne B et al.: A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia, *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 291-296

## Förklaring av symboler

Följande symboler kan finnas på förpackningen och etiketten:

	Lot/Batch-kod		Buffert
	Sista förbrukningsdag		Kalibrator
	Ansvarig producent		Hög
	Medicinsk utrustning för in vitro-diagnostik		Medel
	Temperatur (vid lagring)		Låg
	Katalognummer		4 nivåer
	Läs bruksanvisningen		5 nivåer
	Reagens		6 nivåer
	Kit		Kontroll
	Innehåll	Denna produkt uppfyller kraven i EU-direktivet 98/79 EC angående medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik	
	Antikropp eller Antiserum		
			Spåra versionsändringar

 Diagam Huvudkontor	DiAgam Belgien: Rue du Parc Industriel 40, 7822 Ghislenghien, Belgien Avenue Louis Lepoutre 70, 1050 Bryssel, Belgien
------------------------	--

Distribueras av:	Calpro AS, Arnstein Arnebergs vei 30, 1366 Lysaker, Norge, och dess auktoriserade representanter. <a href="http://www.calprogold.com">www.calprogold.com</a> 
------------------	--

Alla produktnamn, registrerade varumärken, företagsnamn i detta dokument förblir respektive ägares egendom.