

## Bestillingsreferanse

Reagenser

**CALPROGOLD™**

| REF       |               | Innhold                      |
|-----------|---------------|------------------------------|
| CACOL-B00 | Universal kit | 1 x 18 mL R1 + 1 x 7.5 mL R2 |
| CACOL-H00 | Universal kit | 3 x 18 mL R1 + 3 x 7.5 mL R2 |
| CACOL-L00 | Universal kit | 7 x 18 mL R1 + 7 x 7.5 mL R2 |

Andre nødvendige produkter:

| REF       |   | CONT       |
|-----------|---|------------|
| CAREK-000 | Kalprotektin kalibrator sett (6 nivåer) | 6 x 1 mL   |
| CACOS-002 | Kalprotektin Lav kontroll               | 1 x 2 mL   |
| CACON-002 | Kalprotektin Medium kontroll            | 1 x 2 mL   |
| CACOX-002 | Kalprotektin Høy kontroll               | 1 x 2 mL   |
| SDBUF-B00 | Prøvefortynningsbuffer                  | 2 x 70 mL  |
| SDBUF-H00 | Prøvefortynningsbuffer                  | 8 x 70 mL  |
| SDBUF-L00 | Prøvefortynningsbuffer                  | 16 x 70 mL |
| CAL0510   | Calpro Easy Extracat™                   | 50 rør     |

## Tiltenkt bruk

CalproGold in vitro diagnostikk reagenser er brukt til å måle konsentrasjon av fekal calprotektin, en biomarkør for mukosal inflammasjon med naturlig forekomst i neutrofile granulocytter, i avføringsprøver fra mennesker. CalproGold kan brukes som et hjelpemiddel i diagnose av inflammatoriske tarmsykdommer (IBD), altså Crohn's og ulcerøs kolitt, for differensial diagnose mellom IBD og irritable tarmsyndrom (IBS), for å avgjøre sykdomsaktivitet, og for monitorering av response på behandling for pasienter med IBD.

## Medisinske fordeler – Vitenskapelig validitet

Det er forskjellige organiske sykdommer i gastrosystemet som kan forårsake skader på epitelcellelaget i tarmen (slimhinnen). Skadene kan variere fra økt permeabilitet gjennom slimhinnen til inflammation og sårddannelser. Tarminnholdet er rikt på bakterier og andre mikroorganismer som skiller ut stoffer som kan være toksiske eller kjemotoksiske, altså at de stimulerer migrasjonen av leukocytter, og da spesielt polymorfonukleære neutrofile granulocytter (PMN), inn i tarmlumen (tarmrommet), der de skiller ut innholdet sitt, inkludert antimikrobielle stoffer som kalprotektin. Dette proteinet utgjør rundt 60% av det totale innholdet i cytoplasma hos PMN<sup>2</sup>, og kan pålitelig estimeres i fekalprøver oppbevart i romtemperatur i opptil 7 dager<sup>3</sup>.

Kalprotektin er et 36 kDa kalsium- og sinkbindende protein<sup>4</sup> produsert av PMN, monocytter og plateepitelceller (unntatt de i normal hud)<sup>5,6</sup>. Etter binding av kalsium kan det motstå nedbrytning av leukocytiske og mikrobielle enzymer<sup>3,7</sup>. Ved å konkurrere med ulike enzymer om begrensede lokale mengder sink, kan kalprotektinet hemme mange sinkavhengige enzymer<sup>8</sup> og dermed drepe mikroorganismer eller dyre- og menneskeceller i kultur<sup>9,10</sup>. Ulike typer sykdommer som bakterielle infeksjoner, revmatoid artritt og kreft, fører til aktivering av PMN og dermed økte nivåer av kalprotektin i plasma, cerebrospinalvæske, leddvæske, livmorhalsvæske, urin og andre kroppslige væsker<sup>1</sup>.

Det er spesielt viktig at konsentrasjonen av kalprotektin i feces er i samsvar med antall PMN som migrerer inn i tarmlumen<sup>11</sup>, og at dens tilstedeværelse kan påvises pålitelig selv i små mengder (<1 g) avføringsprøver<sup>3,12</sup>. Organiske sykdommer i tarmen gir i tillegg kraftig økning av kalprotektin i avføringsprøver, dvs. økningene er vanligvis fem til flere tusen ganger øvre referanse hos friske individer<sup>3,13,14,15</sup>, noe som indikerer betennelse i tarmen.

Inflammatoriske tarmsykdommer (IBD), altså ulcerøs kolitt og Crohns sykdom, kan oppstå fra tidlig barndom til voksen alder, og diagnosen er ofte forsinket på grunn av vage symptomer eller motvilje mot å utføre endoskopi og biopsi. CalproGold kalprotektin-målingen kan bidra til en tidligere diagnose av IBD siden testen vanligvis er positiv ved aktiv sykdom.

Funksjonelle lidelser som irritable tarm-syndrom (IBS) gir ikke økning i fekal kalprotektin, mens organiske sykdommer som IBD gjør det. Pasienter med organiske og funksjonelle tarmsykdommer kan ha lignende symptomer, og klinisk undersøkelse alene er kanskje ikke tilstrekkelig for å gi en spesifikk diagnose. En del diagnostiske prosedyrer er i tillegg komplekse, kostbare og kan utsette pasienten for smerte og andre risikoer. En fekal kalprotektin test er enkel, ikke-invasiv, rimelig og objektiv metode som

kan bidra til å velge ut riktige pasienter for ytterligere undersøkelser som endoskopi. Mage/tarmrelaterte symptomer er svært vanlige både hos barn og voksne, og et negativt resultat målt med CalproGold kalprotektin testen kan med stor sannsynlighet utelukke inflammatoriske tarmsykdommer<sup>13</sup>.

Slimhinnetilheling er det optimale målet for IBD-behandling, og en test for fekal Kalprotektin kan fortelle når dette er oppnådd. Mange IBD-pasienter i klinisk remisjon med normale nivåer av C-reaktivt protein (CRP) har fortsatt pågående betennelse<sup>16</sup>, reflektert av forhøyet fekal kalprotektin. Slike pasienter har økt risiko for tilbakefall innen få måneder<sup>17</sup>. Dersom slimhinneheling kan oppnås, vil risikoen for tilbakefall og behov for større kirurgiske inngrep reduseres<sup>18,19</sup>. Normalisering av kalprotektin-nivåene betyr at slimhinnetilheling er oppnådd<sup>20</sup>. Det er viktig at risikoen og alvorlighetsgraden av bivirkninger ved behandling balanseres mot risikoen for fortsatt betennelse, alvorlig klinisk tilbakefall og andre komplikasjoner. Viktigheten av å oppnå slimhinneheling har vært i fokus i mange vitenskapelige artikler<sup>21-35</sup>.

## Hvordan metoden fungerer - testprosedyre

Kalprotektin-analysen utføres ved å bruke CalproGold Kalprotektin reagenser listet opp i bestillingsreferansene med tilhørende CalproGold kalprotektin kalibrator kittet for automatiserte biokjemiske analyseinstrumenter. Testprinsippet for denne immunokolorimetriske (PECA) testen er som følger:

Nullpunktet for kalibreringskurven bestemmes med ned nivå 1 i kalibratorkittet. Prøvevolumet tilsettes til buffervolum R1 i en reaksjonscelle. En 5 minutters inkubasjon ved 37° mellom buffer og prøve er nødvendig for å eliminere eventuelle uspesifikke reaksjoner. Etter inkubering tilsettes reagens R2 til buffer R1/prøveblanding og en første måling gjøres av optisk tetthet (OD1) ved 600 nm (primær bølgelengde) / 546 nm (sekundær bølgelengde) etterfulgt av en ny 5 minutters inkubering. En måling nummer to ved de samme bølgelengdene utføres så (OD2).

Kalprotektin tilgjengelig i prøven vil reagere spesifikt med et anti-human Kalprotektin antistoff coatet på gullnanopartikler. Fargeendringen induert ved dannelsen av antigen-antistoff immunkompleks vil være proporsjonal med Kalprotektin konsentrasjonen i prøven.

Kalibreringskurven som utføres i ikke-lineær modus, må valideres ved bruk av tilhørende kontroller, se bestillingsreferansene. For å unngå eventuelle krysskontamineringer, kan egnede vasketrinn programmeres i analyseinstrumentet. Sjekk den detaljerte applikasjonsbeskrivelsen fra ansvarlig produsent, Diagam, og analyseinstrumentets brukermanual. For ytterlig informasjon, se relevant applikasjonsdokument fra Diagam. Diagam er ikke ansvarlig for applikasjon og testutførelse på instrumenter som ikke er validert av Diagam.

| Steg      | Fortynning av prøven | Volum fortynnet prøve | Volum reagens 1 (buffer) | Tid inkubering | Volum reagens 2 (gullpartikler) | Lesing OD 1 (Primær/ Sekondær) | Tid inkubering | Lesing OD 2 (Primær/ Sekondær) |
|-----------|----------------------|-----------------------|--------------------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|
| Endepunkt | 10x*                 | 20 µl                 | 180 µl                   | 5 min          | 75 µl                           | 600 nm / 546 nm                | 5 min          | 600 nm / 546 nm                |

\*) 10x fortynning av kontroller og prøver. Kalibratorer skal ikke fortynnes

### Noter:

Før prøvene settes inn i analysatoren, er det ikke nødvendig med sentrifugering fecesekstrakter ekstrahert med Easy Extract™, men sentrifugering kan utføres uten at dette påvirker konsentrasjonen av Kalprotektin i prøven.

- Avhengig av hvilken analysator som brukes, kan Easy Extract™-rør plasseres direkte på prøve. Hvis dette ikke er tilfelle, er det nødvendig å overføre innholdet til reagensrør tilpasset systemet som brukes.

- Avhengig av hvilken analysator som benyttes, kan Easy Extract™ rør plasseres direkte i prøverack for gjeldende instrument. Hvis Easy Extract-rørene ikke passer, må prøven overføres til prøverør beregnet for instrumentet.

## Advarsel og forholdsregler

- Kun for in vitro diagnostisk bruk.
- Må håndteres av kvalifisert personell under ansvar av en biolog.
- Produktene med human opprinnelse er testet og funnet negative for HIV-1 og 2 antistoffer, HCV antistoffer og HBAG, men må likevel håndteres som potensielt smittefarlige produkter.
- Miljøfarer: Følg alle relevante lokale reguleringer for sikker avfallshåndtering.
- Disse produktene/løsningene inneholder natriumazid. Produkter som inneholder natriumazid må håndteres med forsiktighet: unngå svelging og kontakt med hud eller slimhinner.
- Natriumazid blir eksplosiv ved kontakt med tungmetaller som kobber eller bly.

- Sikkerhetsdatablad er tilgjengelig for alle profesjonelle brukere

## Prøver

### Prøveopsamling

Samle prøver ved bruk av standard laboratorieteknikker; bruk kun egnede prosedyrer, rør eller oppsamlingsbeholdere.

Siden kalprotektin er svært stabilt i avføring, kan pasienter ta avføringsprøver hjemme.

Samle 1 – 5 g (ca. en teskje), legg den i en passende og ren beholder, og lever den til laboratoriet så snart som mulig, og innen fire dager. Når den legges i en beholder godkjent for transport, kan prøven også sendes med vanlig post uten behov for nedkjøling så lenge eksponering for temperaturer over 25°C unngås.

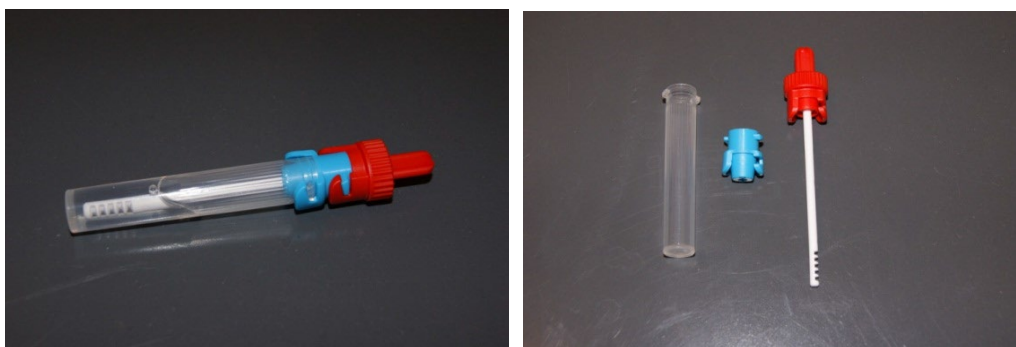
Prøver kan også lagres frosne, ved -20°C eller lavere, frem til levering eller forsendelse. Frosne prøver må tines og romtempereres før ekstraksjon og testing. Vær obs på at frysing av avføringsprøver i noen tilfeller kan gi økte kalprotektin-nivåer, mest sannsynlig på grunn av frigjøring fra granulocytter.

Merk: Før ekstraksjon påbegynnes bør avføringsprøven røres om for å jevnt fordele kalprotektin, før prøvemengden for ekstraksjon tas ut.

For ekstraksjon anbefales bruk av Calpro EasyExtract™ i henhold til pakningsvedlegget. Andre metoder og enheter, validert av kunden, kan brukes.

- Ekstraksjon ved bruk av Calpro EasyExtract™

Vennligst les pakningsvedlegget for brukerveiledning for EasyExtract, Prod No. CAL0510



(CalproAS, Product No. CAL0510)

### Prøvetype

Feces prøve

### Stabilitet og lagring av prøve

- Før ekstraksjon (feces prøve):

| Temperatur | Stabilitet |
|------------|------------|
| 2 – 25°C   | 5 dager    |
| - 20 °C    | 2 år       |

Denne informasjonen kommer fra data som stammer fra interne målinger.

- Etter ekstraksjon med Calpro EasyExtract™ (1:50 fecesekstrakt):

| Temperatur | Stabilitet |
|------------|------------|
| 2 – 8°C    | 7 dager    |
| 8-25 °C    | 5 dager    |

Holdbarhet ved forskjellige temperaturer er basert på data fra ansvarlig produsent av utstyret (Se Calpro EasyExtract™ brukerveiledning for mer informasjon). Det er laboratoriets ansvar å bestemme stabilitetskriteria relevant for laboratoriet med interne referansematerialer og metoder.

## Reagenser

### Innhold, konsentrasjon og oppbevaring

Aktive komponenter:

Reagens R1: ingen

Reagens R2: Løsning med kolloidale gullpartikler med  $\alpha$ -kalprotektin (human) monoklonale antistoffer fra mus.

Andre komponenter:

Reagens R1: Buffer, stabilisator, uorganiske salter and konserveringsmiddel.

Reagens R2: Buffer, uorganiske salter and konserveringsmiddel.

Oppbevaringstemperatur:

Reagens R1: 2 - 8 °C.

Reagent R2: 2 - 8 °C.

### Klargjøring

Klar til bruk.

R1 og R2 må ha samme lotnummer under en kjøring.

### Lagring og stabilitet

Reagenser er stabile frem til utløpsdatoen som er trykt på emballasjen under følgende anbefalte lagrings- og håndteringsforhold:

- Uåpnet rør lagret ved temperatur angitt på emballasjen.
- Åpnede rør som er lukket umiddelbart etter bruk eller plassert på lukket analysator beregnet for dette formålet, og som ikke er kontaminert under håndtering. Rørene må fortsatt lagres kjølig etter at de er åpnet.

Reagenser sendes ved 2-8°C.

Merk:

- Ikke frys reagensene.
- Nanopartikkelbaserte reagenser kan sette seg over tid. Det kan være nødvendig å forsiktig blande reagensinnholdet ved å snu opp-ned gjentatte ganger på reagensflaskene/rørene før de settes inn i analyseinstrumentet.

### Andre nødvendige materialer

Vanlig laboratorieutstyr inkludert et analytisk instrument med fotometrisk detektor.

## Kalibrering

### Kalibrering

Kalibreringskurven etableres og valideres ved å bruke kalibreringskittet som er angitt under "Bestillingsreferanser". Nullpunktskalibrering av kalibreringskurven gjøres med nivå 1 i kalibreringskittet.

## Sporbarhet

Metoden er standardisert mot CALPROLAB™ Kalprotektin ELISA (ALP) som en referansemetode som beskrevet i databladet for kalibratorer (se under "Bestillingsreferanser").

Kalibrer metoden når batchnummeret på reagens endres, hvis en opplever endring i kvalitet/ytelse (kontakt produsenten hvis endringene vedvarer), eller ved behov for gjennomføring av en kvalitetskontroll.

## Kvalitetskontroll

Hyppigheten av kvalitetskontroller og konfidensintervallene må tilpasses laboratoriekravene for de respektive laboratoriene. Det er nødvendig at resultatene er innenfor de definerte konfidensintervallene. Hvert laboratorium skal etablere egne korrigerende tiltak som skal iverksettes dersom resultatene faller utenfor de definerte grensene. Overhold gjeldende lovgivning i landet og lokale retningslinjer knyttet til kvalitetskontroll.

Kalibreringskurven og dens stabilitet må valideres ved å bruke kontrollmaterialene som er angitt under "Bestillingsreferanser".

## Referanseverdier

|  | Referanseverdi     |
|--|--------------------|
| Normale (negative) verdier                     | 5 – 50 mg/kg       |
| Positive verdier                               | > 50 mg/kg         |
| Medianverdi hos pasienter med kolorektal kreft | 350 mg/kg          |
| Aktiv og symptomatisk IBD                      | 200 – 40.000 mg/kg |

Internasjonal enhet: mg/kg

Konvensjonell enhet: µg/g

Denne informasjonen er basert på data fra forskningslitteratur og publiserte studier. Hvert laboratorium bør verifisere gyldigheten av disse verdiene og etablere eget referanseområde hvis nødvendig, i henhold til egen populasjon.

## Analytisk ytelse

De analytiske resultatene gitt nedenfor ble evaluert på grunnlag av studier utført på en biokjemisk analysemaskin for klinisk bruk. Disse resultatene er representative for et fotometrisk målesystem. Tilsvarende resultater oppnådd på eget laboratorium kan likevel skille seg noe fra oppgitte resultater. Tilsvarende data for spesifikke klinisk-kjemiske analysesystemer er tilgjengelige ved henvendelse.

### Linearitet

Linearitet i det nedre området ble vurdert i henhold til Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) protokoll EP06-A, med fortyning av fekalekstrakt med høyt kalprotektininnhold i prøvefortynningsbuffer. Metoden har vist seg å være lineær fra 10,1 mg/kg, med et akseptansekriterium på 20 % tillatt avvik.

Linearitet i det øvre området ble vurdert i henhold til Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) protokoll EP06-A, med fortyning av fekalekstrakt med høyt kalprotektininnhold i prøvefortynningsbuffer. Metoden har vist seg å være lineær opp til 1297,4 mg/kg, med et akseptansekriterium på 20 % tillatt avvik.

### Måleområdet

10,9 mg/kg – 1297,4 mg/kg.

Måleområdet er avgrenset av de lave og høye linearitetsgrensene. Prøver med en konsentrasjon høyere enn øvre grense må fortynnes.

## Nedre målegrenser

Limit of Blank/ Blankgrense (LOB) = 9.7 mg/kg

Limit of Detection/ Deteksjonsgrense (LOD) = 16.9 mg/kg

Limit of Quantification/ Kvantifiseringsgrense (LOQ) = 21.4 mg/kg

Blankgrensen ble bestemt i samsvar med CLSI EP17-A2-kravene, basert på 60 blindprøver. Blankgrensen er den 95. persentilen av standard normalfordelingen for bestemmelsen av blindprøvene.

Deteksjonsgrensen ble bestemt i samsvar med CLSI EP17-A2-kravene og med en andel falske positive ( $\alpha$ ) mindre enn 5 % og falske negative ( $\beta$ ) mindre enn 5 %, basert på 120 prøver med 60 blanke og 60 prøver med lave nivå replikater.

Kvantifiseringsgrensen ble bestemt i samsvar med CLSI EP17-A2-kravene for funksjonell sensitivitetsbestemmelse, basert på 80 prøver av 7 med lave nivåer i løpet av 20 dager og med et %CV-mål på 20 %.

## Interferens (analytisk spesifisitet)

Ingen interferens for:

- 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)
- Ibox (2.5mg/100mg)
- Multivitamin (0.5mg/100mg)
- Humant hemoglobin (3mg/100mg)
- Bakterielle kulturer med konsentrasjon på  $10^8/100\text{mg}$  (*Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella enterica*, *Yeirsina enterolitica*)

Alle interferensstudiene er utført ved fire forskjellige nivåer av kalprotektin (~50mg/kg; ~90mg/kg; ~275mg/kg; ~1100mg/kg).

## Presisjon

Presisjonen ble evaluert med 3 kvalitetskontroller og 4 fekale ekstraktprøver etter CLSI-protokollen EP05-A3. Presisjonen mellom kjøringene ble bestemt ved å utføre 2 kjøringene per dag med 2 replikater per kjøring. Presisjon mellom laboratorier ble bestemt ved å kjøre et enkelt sett med reagenser og med minst 4 kalibreringer. Disse resultatene er veiledende. Variabler (f.eks. instrumentvedlikehold, miljø, prøvebehandling) kan påvirke reproduktibiliteten av testresultatene.

|            | Antall dager | Antall målinger | Gjennomsnittskonsentrasjon | CV mellom kjøringene | CV mellom laboratorier |
|------------|--------------|-----------------|----------------------------|----------------------|------------------------|
| 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 %                  |
| Prøve 1    | 22           | 88              | 66.9 mg/kg                 | 3.1 %                | 11.5 %                 |
| Prøve 2    | 22           | 88              | 221.4 mg/kg                | 2.4 %                | 9.9 %                  |
| Prøve 3    | 22           | 88              | 553.6 mg/kg                | 3.0 %                | 6.5 %                  |
| Prøve 4    | 22           | 88              | 1003.5 mg/kg               | 2.5 %                | 4.1 %                  |

## Metodens begrensninger

Resultatene av denne testen skal alltid tolkes i samsvar med pasientens medisinske historie, kliniske tegn og andre funn.

### Prozon

Ved å begrense lineariteten til verdien av den øvre grensen for målområdet, ble det ikke observert prozone effekt av antigen for prøver med en konsentrasjon opp til 10.000 mg/kg.

### Matrikseffekt

Resultatene viste ingen matrikseffekt. Kontrollprøvene og kontrollene mellom laboratorier kan gi andre resultater enn de som er oppnådd med andre analysemetoder fordi det ikke finnes noen internasjonal standardisert metode. Hver produsent vil bruke intern metode for tildeling av kalibratorverdier. I dette tilfellet kan det være nødvendig med en analyse av resultatene i henhold til spesifikke målverdier for metoden som brukes. Hvis du er i tvil, kontakt produsenten.

---

## Litteratur























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 Pathol: Mol Pathol* 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. Lason 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



## Symbolforklaring

Følgende symboler kan være å finne på reagenseskene:

|   |                                       |   |                |
|---|---------------------------------------|---|----------------|
|    | Lot nummer                            |    | Buffer         |
|    | Utløpsdato                            |    | Kalibrator     |
|    | Ansvarlig produsent                   |    | Høy            |
|    | In Vitro Diagnostisk Medisinsk utstyr |    | Moderat        |
|    | Lagringstemperatur                    |    | Lav            |
|    | Produktnummer/referanse               |    | 4 nivåer       |
|    | Les brukerveiledning                  |    | 5 nivåer       |
|    | Reagens                               |    | 6 nivåer       |
|    | Kit                                   |    | Kontroll       |
|   | Innhold                               | Dette produktet er i samsvar med krav i det Europeiske Direktivet 98/79 EC vedrørende in vitro diagnostiske medisinske utstyr |                |
|  | Antistoff eller antisera              |    |                |
|   |                                       |    | Versjonsnummer |

|   |   |
|---|---|
|  | Diagam Belgium: Rue du Parc Industriel 40, 7822 Ghislenghien, Belgium |
| Diagam Hovedkvarter   | Avenue Louis Lepoutre 70, 1050 Bruxelles, Belgium                     |

|                 |  |
|-----------------|--|
| Distribuert av: | <p>Calpro AS, Arnstein Arnebergs vei 30, 1366 Lysaker, Norway, og deres autoriserte distributørnettverk. <a href="http://www.calprogold.com">www.calprogold.com</a></p>  |
|-----------------|--|

Alle produktnavn, registrerte varemerker og firmanavn i dette dokumentet forblir i eierskap av deres respektive eiere.