

Ulosteen kalprotektiinipitoisuus tulehduksellisissa suolistosairauksissa

Kalprotektiini on erityisesti neutrofiilista valkosoluista vapautuva proteiini, jota suolen limakalvon tulehduksessa erittyy suoleen ja jonka pitoisuus voidaan mitata ulosteesta. Ulosteen kalprotektiinipitoisuus on osoittautunut käyttökelpoiseksi suolitulehduksen osoittajaksi tulehduksellisten suolistosairauksien diagnostiikassa ja seurannassa. Määrittämisen käyttö on laajentunut lapsipotilaista myös aikuisiin. Ulosteen kalprotektiinipitoisuus on suuri aktiivisessa tulehduksellisessa suolistosairaudessa, ja oireettomilla potilailla suurentunut kalprotektiiniarvo näyttää ennustavan pahenemisvaihetta erityisesti haavaisessa koliitissa sekä Crohnin taudin koliitissa.

Kroonista tulehduksellista suolistosairautta (inflammatory bowel disease, IBD) potevat joutuvat käymään toistuvasti paksusuolen täyhystyksissä suolen tulehduksen aktiivisuuden arvioimiseksi. Luotettavia merkkiaineita tähän tulehduksen tarkkailuun sekä taudin pahenemisvaiheen varhaiseen havaitsemiseen ja lääkevästään arvioimiseen on kaivattu pitkään. Tavanomaiset tulehdusmittarit, kuten CRP-pitoisuus tai lasko, korreloivat verraten huonosti suolen limakalvon tulehdukseen, eikä niiden avulla voida ennustaa taudinkulkua riittävän hyvin. Ihanteellinen suolitulehduksen merkkiainetutkimus on kajoamaton, helposti suoritettava, toistettava ja kohtuuhintainen. Lisäksi sen on oltava herkkä ja tarkka suolitulehduksen osoittaja. Käytössä olevista laboratorio-kokeista ulosteesta mitattava kalprotektiini täyttää parhaiten nämä vaatimukset.

Kalprotektiini

Kalprotektiini on etenkin neutrofiilista valkosoluista mutta myös monosyyteistä ja aktivoituneista makrofageista vapautuva valkuaisaine, jota on alkuaan nimitetty muun muassa L1-proteiiniksi, kalgranuliini A/B:ksi ja S100A8/S100A9-proteiiniksi (Fagerhol ym. 1980). Se on kalsiumia ja sinkkiä sitova heterodimeeriproteiini, joka koostuu yhdestä kevyetketjusta ja kahdesta raskasketjusta. Neutrofiilien sytoplasman valkuaisaineesta on kalprotektiinia noin 60 % (Fagerhol ym. 1980). Kalprotektiinia vapautuu neutrofiliaktivaation tai monosyyttien endoteeliadheesion myötä, jolloin se on mitattavissa muun muassa plasmasta, nivelnesteestä, syljystä, selkäydinnesteestä, virtsasta ja ulosteesta (Roseth 2003). Plasman kalprotektiinipitoisuus voi suurentua 5–40-kertaiseksi infektioiden ja tulehdussairauksien (esim. nivelreuma, krooninen bronkiitti) yhteydessä (Konikoff ja Denson 2006). Kalprotektiinin biologisia tehtäviä ei täysin tunneta, mutta sillä on monia immunoregulatorisia tehtäviä, ja sinkinsitomiskykynsä välityksellä se toimii muun muassa antimikrobisena proteiinina (Roseth 2003).

Ulosteen kalprotektiini

Normaali ulosteen kalprotektiinipitoisuus on noin kuusinkertainen verrattuna kalprotektiinin pitoisuuteen plasmassa (Konikoff ja Denson 2006). Kalprotektiinimääritys voidaan tehdä pienestä (1 g) kertainäytteestä ulostetta, eikä ulosteen koostumus merkittävästi vaikuta määrittämiseen. Määrittystä varten suosi-



tellaan näytteenottoa aamun ensimmäisestä ulosteesta. Ulostessa kalprotektiini kestää degradaatiota ja säilyy stabiilina jopa viikon ajan, minkä vuoksi näyte voidaan hyvin postittaa laboratorioon ja määrittäminen tehdään kvantitatiivisesti ELISA-menetelmällä (Roseth 2003). Alkuperäisen 1990-luvun alkupuolella kehitetyn ELISA-testin on 2000-luvun alusta lähtien korvannut uudistettu ELISA-testi (Konikoff ja Denson 2006). Se erottelee aiempaa paremmin normaalit ja poikkeavat arvot. Testin vaihduttua yksiköksi tuli aiemman mg/l sijaan µg/g ulostetta. Aiemmalla menetelmällä saadut arvot voidaan muuntaa nykyiseen yksikköön kertomalla ne viidellä. Valmistajan antama normaalin kalprotektiinipitoisuuden raja on 50 µg/g ulostetta, mutta useissa keskuksissa, joissa määrittäminen käytetään lähinnä IBD:n erotusdiagnostiikassa ja seurannassa, on normaalin pitoisuuden raja-arvoksi vakiintunut 100 µg/g (Kolho ym. 2006, Gisbert ja McNicholl 2009). Markkinoille on tullut semikvantitatiivisia, suolituloituksen seulontaan soveltuvia pikamäärittämenetelmiä (Damms ja Bischoff 2008), ja hiljattain on saatu kokemuksia myös kvantitatiivisen pikamäärittäksen käytöstä. Tällainen testi voisi soveltua jopa haavaista paksusuolitulehduksen sairastavien potilaiden kotiseurantaan (Elkjaer ym. 2010).

Kalprotektiini on mitattavissa jo mekoniumista. Pitoisuus on lapsilla yleensä ensimmäisen elinvuoden aikana fysiologisesti aikuisten arvoja suurempi, jopa kymmenkertaista (Konikoff ja Denson 2006). Aikuisten viitearvot soveltuvat lapsille noin yhdestä ikävuodesta eteenpäin. On huomattava, että kalprotektiini on herkkä tulehduksen osoittaja koko ruoansulatuskanavan alueella, mutta se ei ole spesifinen tietylle suolistosairaudelle. Ulosteen kalprotektiinipitoisuus voi suurentua kaikissa suoliston tulehdustiloissa, joissa neutrofiileja tai monosyytti-makrofagilinjan valkosoluja kerääntyy suolen limakalvolle ja erittyy suolen luumeniin (TAULUKKO 1). Keliakiassa, jossa limakalvon tulehdus on lymfosyytti-voittoinen, ulosteen kalprotektiinipitoisuus ei välttämättä suurene, eikä määrittämisestä siten ole hyötyä keliakiaa epäiltäessä. Myös mikro-

TAULUKKO 1. Tiloja, joissa ulosteen kalprotektiinipitoisuus voi olla suurentunut.

Tulehdukselliset suolistosairaudet (haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti)
 Ruoansulatuskanavan pahanlaatuiset kasvaimet
 Ruoansulatuskanavan polypit
 Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat limakalvovauriot
 Ruoansulatuskanavan bakteeri- ja virusinfektiot
 Mikrokooppinen koliitti
 Vastasyntyneiden nekrotisoiva enterokoliitti
 Sädeproktiitti
 Suoliston allerginen reaktio
 Suolisäiliötulehdus eli säiliöileitti
 Divertikulitti

skoopissa koliiteissa osalla potilaista ulosteen kalprotektiinipitoisuus voi olla pieni tulehduksesta huolimatta (Sipponen 2009). Tulehduskipulääkkeet voivat limakalvovaurioita aiheuttamalla suurentaa ulosteen kalprotektiinipitoisuutta, ja onkin suositeltavaa neuvoa potilaita pidättäytymään säännöllisestä tulehduskipulääkkeiden käytöstä vähintään 1–2 viikon ajan ennen kalprotektiinimäärittäystä. Voimakas ylähengitystieinfektio voi ainakin teoriassa tilapäisesti suurentaa ulosteen kalprotektiinipitoisuutta potilaan nieltä märkäistä nenänielun eritettä, mutta tutkimusnäyttöä tästä ei ole. Vain merkittävä suolistovuoto (yli 100 ml/vrk) voi suurentaa ulosteen kalprotektiinipitoisuutta (Gisbert ja McNicholl 2009). Ulosteen kalprotektiinipitoisuuden on osoitettu lisääntyvän iän myötä ja korreloivan painoon sekä käänteisesti liikuntaan ja kuidun ja vihannesten nauttimiseen – tekijöihin, joiden on osoitettu vaikuttavan paksusuolisyövän riskiin (Poullis ym. 2004). Ulosteen kalprotektiinipitoisuus voi olla suurentunut myös esimerkiksi paksusuolisyövässä, mutta kalprotektiinimittaus näyttää soveltuvan tämän syövän seulontaan ulosteen humaanihemoglobiinin määrittäystä huonommin (Hoff ym. 2004).

Ulosteen kalprotektiinimäärittäksen käyttö

Diagnostiikka. Organisen ja toiminnallisen vatsavaivan erottaminen pelkästään oirekuvan

TAULUKKO 2. Ulosteen kalprotektiinipitoisuus elimellisen ja toiminnallisen suolistosairauden erottelussa eri aineistoissa.

Aineisto	Potilaita	Herkkyys (%)	Tarkkuus (%)	Positiivinen ennustearvo (%)	Negatiivinen ennustearvo (%)
Tibble ym. 2000a	220 aikuista	82	83	65	92
Limburg ym. 2000	110 aikuista	83	83	63	93
Bunn ym. 2001	22 lasta	100	86	80	100
Tibble ym. 2002	602 aikuista	89	79	77	90
Carroccio ym. 2003	50 lasta	69	93	96	56
	70 aikuista	63	80	70	74
Costa ym. 2003	131 aikuista	83	82	90	71
Fagerberg ym. 2005	36 lasta	95	93	95	93
Canani ym. 2006	45 lasta	93	89	93	89
Schröder ym. 2007	88 aikuista	93	100	100	91
D’Inca ym. 2007	144 aikuista	78	88	76	88
Kaiser ym. 2007	171 aikuista	63	86	90	51
Ashorn ym. 2009	73 lasta	89	90	97	67

perusteella ei aina onnistu, ja usein joudutaan turvautumaan paksusuolen tähytykseen elimellisen suolistosairauden pois sulkemiseksi. Kalprotektiinin on useassa tutkimuksessa osoitettu toimivan verraten hyvin orgaanisen ja toiminnallisen sairauden erottelussa (TAULUKKO 2). Ärtynyt suoli -oireyhtymässä (irritable bowel syndrome, IBS), jossa suolen limakalvo on makroskooppisesti ja histologisesti normaali, ulosteen kalprotektiinipitoisuus ei eroa terveiden verrokkien arvoista. Orgaanisen ja toiminnallisen vatsavaivan erottelussa yksittäisen kalprotektiinimäärityksen herkkyys eri aineistoissa on ollut 63–100 % ja tarkkuus 79–100 %. Kalprotektiinimääritys soveltuu hyvin juuri IBD:n diagnostiikkaan. Kuuden aikuisilla ja seitsemän lapsilla tehdyn tutkimuksen meta-analyysin perusteella (yhteensä 670 aikuista ja 371 lasta) kalprotektiinin mittauksen herkkyys ja tarkkuus IBD:n diagnostiikassa olivat aikuisilla 93 % ja 96 % ja lapsilla 92 % ja 76 % (van Rheenen ym. 2010).

Ulosteen kalprotektiinipitoisuus on suurentunut sekä lasten että aikuisten tulehduksellisissa suolistosairauksissa (Konikoff ja Denson 2006). Kalprotektiinipitoisuus suurentuu erityisesti paksusuolitulohduksessa, jossa pitoi-

suudet näyttävät yleensä olevan suurempia kuin esimerkiksi ohutsuolen loppuosaan rajoittuvassa Crohnin taudissa (Sipponen 2009). Suurentuneen kalprotektiinipitoisuuden perusteella potilaat voidaan ohjata perusterveydenhuollosta kolonoskopiaan tulehduksellisen suolistosairauden diagnosoimiseksi, kun infektio on suljettu pois. Normaali pitoisuus sulkee pois kohtalaisen luotettavasti aktiivisen suolistosairauden, mutta proktiitissa, jossa peräsuoli tyhjenee tiheästi, kalprotektiiniarvo voi olla normaali. On kuitenkin huomioitava, että hälytysoireisten (anemia, veriripuli, veriulosteet, laihtuminen) potilaiden diagnostiikkaan tarvitaan tähytystutkimuksia joka tapauksessa, ja tuolloin kalprotektiinin mittaamisesta ei ole hyötyä tähytyspäättökseen tekemisessä.

Tulehduksellisen suolistosairauden aktiivisuuden mittari. Kalprotektiiniarvo korreloi hyvin ulosteesta mitattavaan ¹¹¹indiumilla merkittyjen granulosityttien eritykseen, jota on pidetty luotettavana suolen tulehduksen mittarina, sekä endoskooppiseen ja histologiseen haavaisen koliitin aktiivisuuteen aikuisilla ja lapsilla (Konikoff ja Denson 2006). Ulosteen kalprotektiinipitoisuus korreloi hyvin taudin endoskooppiseen aktiivisuuteen sekä

haavaisessa koliitissa että Crohnin taudissa. (Sipponen 2009). Ulosteen kalprotektiinipitoisuus suurentuu tulehduksen laaja-alaisuuden ja vaikeusasteen mukaan. Oireettomilla Crohnin tautia sairastavilla lapsilla ja aikuisilla tiedetään suolessa usein esiintyvän vaihtelevanasteista tulehdusta. Onkin havaittu, että Crohnin taudin kliininen aktiivisuusindeksi korreloi verraten huonosti ulosteen kalprotektiinipitoisuuteen ja endoskooppiseen aktiivisuuteen (Sipponen 2009). Toisaalta on osoitettu, että oireettomilla haavaista koliittia tai Crohnin tautia sairastavilla ulosteen normaali kalprotektiinipitoisuus on luotettava endoskooppisen ja histologisen remission osoittaja. Kun 45 oireettomassa vaiheessa olevaa IBD-potilasta, joilla oli normaali kalprotektiiniarvo, ohjattiin ileokolonoskopiaan, oli endoskooppinen löydös normaali 98 %:lla ja histologinen löydös 84 %:lla (Roseth ym. 2004). Niilläkin potilailla, joilla oli histologista tulehdusta, tulehdusreaktio oli lievä ja lähinnä havaittavissa lamina propriaassa.

Haavaisessa koliitissa joudutaan joskus turvautumaan paksusuolen poistoon ja ileoanaalisäiliön rakentamiseen, minkä jälkeen voi esiintyä suolisäiliötulehduksia eli säiliöileiittejä. Pieneköjen tutkimusten perusteella suurentunut ulosteen kalprotektiinipitoisuus (suurempi kuin 50 µg/g) näyttää toimivan melko luotettavasti säiliöileiitin ja tulehtumattoman suolisäiliön erottelussa (Sipponen 2009).

Hoidon seuranta. Tutkimuksia kalprotektiinin käyttäytymisestä IBD:n hoidon aikana on toistaiseksi julkaistu melko vähän. IBD:n onnistuneen hoidon aikana kalprotektiinipitoisuus pienentyy merkittävästi lähtöarvosta ja osalla potilaista se normalisoituu (Roseth ym. 2004). Lapsilla glukokortikoidihoidon aikana ulosteen kalprotektiinipitoisuuden pienentyminen korreloi kliinisen paranemisen kanssa, mutta merkittävällä osalla potilaista oireettomuuden saavuttamisesta huolimatta kalprotektiinipitoisuus jää suurentuneeksi. Tämä viittaa limakalvon tulehduksen jatkumiseen (Kolho ym. 2006). Omassa tutkimuksessamme olemme osoittaneet 15:n Crohnin tautia sairastavan aikuisen aineistossa, että induktio-

hoito TNF-alfan salpaajilla pienentää ulosteen kalprotektiinipitoisuutta merkittävästi lähtötasosta (mediaani ennen hoitoa 1 173 µg/g ja induktiohoidon jälkeen 130 µg/g). Kalprotektiiniarvo normalisoitui niillä potilailla, joilla todettiin endoskooppinen limakalvon parantuminen (Sipponen 2009). Rauhallisessa taudin vaiheessa tavanomaisen ylläpitolääkityksen aikana vain noin kolmasosalla lapsipotilaista ulosteen kalprotektiinipitoisuus on normaali (Sipponen ja Kolho 2010).

Vaikeassa, sairaalahoidoa vaativassa haavaisessa koliitissa ulosteen kalprotektiinipitoisuuden on osoitettu olevan merkittävästi suurempi niillä koliittipotilailla, jotka eivät saaneet vastetta lääkehoitoon (suonensisäinen kortikosteroidihoito ja siihen reagoimattomille lisäksi infliksimabi-infuusio) ja jotka tarvitsivat kolektomian, verrattuna lääkehoitoon vastanneisiin potilaisiin (mediaani 1 200 µg/g vs 887 µg/g) (Ho ym. 2009). Myös vaikeaa haavaista koliittia sairastavilla lapsipotilailla kalprotektiinipitoisuuden (määritys 3. hoitopäivänä) on osoitettu olevan merkittävästi suurempi hoitoon reagoimattomilla kuin suoneen annettavaan kortikosteroidihoitoon vastanneilla. Tässä tutkimuksessa yksinkertainen kliininen aktiivisuusindeksi (pediatric ulcerative colitis activity index, PUCAI) näytti kuitenkin ennustavan hoidon onnistumista paremmin kuin kalprotektiini tai sen ohella määritetyt kolme muuta ulosteen merkkiainetta (laktoferriini, M2-pyruvaattikinaasi ja S100A12) (Turner ym. 2010).

Pahenemisvaiheen ennustaja. Yksittäisen ulosteen kalprotektiinimäärityksen merkitystä IBD:n pahenemisvaiheen (relapsin) ennustajana taudin kliinisessä remissiossa on tutkittu etenevästi vuoden seurannassa (TAULUKKO 3). Tibblen ym. (2000b) tutkimuksessa todettiin suurentuneen kalprotektiinipitoisuuden ennustavan kliinistä relapsia sekä haavaisessa koliitissa että Crohnin taudissa. Toisessa, samalla asetelmalla tehdyssä tutkimuksessa kalprotektiiniarvo toimi kliinisen relapsin ennustajana kuitenkin vain haavaisessa koliitissa (Costa ym. 2005). Jälkimmäisessä tutkimuksessa relapsiriski haavaisessa koliitissa oli 14-kertainen ja Crohnin taudissa kaksinkertainen, jos ulos-

TAULUKKO 3. Yksittäisen taudin rauhallisessa vaiheessa otetun ulostenäytteen kalprotektiinipitoisuuden merkitys tulehduksellisen suolistosairauden pahenemisvaiheen ennustamisessa eri aineistoissa. Seuranta-aika kaikissa tutkimuksissa oli relapsiin asti tai 12 kk.

Aineisto	Potilaita	Valittu kalprotektiinipitoisuuden raja-arvo µg/g	Raja-arvon herkkyys relapsin ennustamisessa % (CD + UC)	Raja-arvon tarkkuusrelapsin ennustamisessa % (CD + UC)	Kalprotektiinipitoisuus saaneilla (mediaani) µg/g	Kalprotektiinipitoisuus remissiossa pysyneillä (mediaani) µg/g	p-arvo
Tibble ym. 2000b	43 CD 37 UC	250*	90 (CD + UC)	83 (CD + UC)	610* 615*	210* 145*	p < 0,0001 p < 0,0001
Costa ym. 2005	38 CD 41 UC	150 150	87 89	43 82	220 221	221 67	p < 0,0001
D'Iuca ym. 2008	65 CD 97 UC	130 130	65 70	62 70	207 190	88 47	p = 0,001
García-Sánchez ym. 2009	66 CD 69 UC	200 120	80 81	65 63	524 298	123 105	p < 0,01 p < 0,01
Gisbert ym. 2009	89 CD 74 UC	150 150	28 31	93 91	266** 213**	145** 126**	p = 0,002 p = 0,03
Kallel ym. 2010	53 CD	340	80	91	380	155	p < 0,001

* Muutettu vastaamaan nykyisin käytössä olevaa yksikköä

** Keskiarvo

p-arvo: tilastollisesti merkitsevä ero relapsi- ja ei-relapsiryhmän välillä
CD = Crohnin tauti, UC = haavainen paksusuolitulehdus

YDINASIAI

- ▶▶ Kalprotektiini on etenkin neutrofiilista valkosoluista tulehduksen yhteydessä erittyvä proteiini, jonka pitoisuus ulosteessa on herkkä suoliston tulehduksen osoittaja.
- ▶▶ Pitoisuus voi olla suurentunut kaikissa suolen neutrofiilivoittoisissa tulehdustiloissa, kuten gastroenteriiteissa.
- ▶▶ Kalprotektiinimääritys on hyödyllinen tulehduksellisten suolistosairauksien diagnostiikassa, aktiivisuuden arvioinnissa, hoidon seurannassa ja pahenemisvaiheen ennustamisessa.

teen kalprotektiinipitoisuus oli suurempi kuin 150 µg/g. Muutamassa muussa tutkimuksessa on saatu vastaavanlaisia tuloksia (TAULUKKO 3). Näyttää siis siltä, että kalprotektiiniarvo toimii relapsin ennustajana lähinnä haavaisessa koliitissa tai Crohnin taudin koliitissa, mutta ei niinkään ohutsuoleen rajoittuvassa Crohnin taudissa. Käytännön työssä tämä tarkoittaa sitä, että oireettomillakin potilailla tulisi punnita lääkityksen tehostamisen mahdollisuutta ja taudin aktiivisuuden arviota ainakin silloin, kun ulosteen kalprotektiinipitoisuus on voimakkaasti suurentunut (kokemuksemme mukaan yli arvon 1 000 µg/g), kunhan infek-

tio on suljettu pois. On kuitenkin huomattava, että nykyisillä lääkityksillä ulosteen kalprotektiinipitoisuus on normaali vain pienellä osalla IBD-potilaista eikä siitä ole yksimielisyyttä, mikä arvo on hyväksyttävä ylläpitohoidon aikana potilaan ollessa subjektiivisesti arvioiden vähäoireinen.

Lopuksi

Ulosteen kalprotektiinipitoisuuden määrittäminen on tällä hetkellä käytössä olevista laboratoriotutkimuksista paras menetelmä tulehduksellisten suolistosairauksien diagnostiikkaan, aktiivisuuden arviointiin, hoidon seurantaan ja pahenemisvaiheen ennustamiseen. Kalprotektiinimääritysten käyttö onkin laajentunut viime vuosina nopeasti. On mahdollista, että lähivuosina pikämääritysmenetelmien kehityksessä tulehduksellista suolistosairautta potevat voivat seurata suolensa tulehduksen tilaa kotimääritysten avulla. ■

TAINA SIPPONEN, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri

HYKS, Meilahden sairaala, gastroenterologian klinikka

KAIJA-LEENA KOLHO, dosentti, lastentautien ja lastengastroenterologian erikoislääkäri

HYKS, lastenkliniikka

SIDONNAISUUDET

Taina Sipponen: Luentopalkkio (Abbott, MSD, Tillotts Pharma Ab), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, Algal, Ferring)

Kaija-Leena Kolho: Asiantuntijapalkkio (MSD), luontopalkkio (Abbott, MSD), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott)

Summary

Faecal calprotectin in inflammatory bowel disease

Calprotectin is a protein released especially from neutrophilic leukocytes and secreted into the intestine during inflammation of the intestinal mucosa. It can be assayed from the feces. Faecal calprotectin has proven to be a useful marker in the diagnostics and monitoring of inflammatory bowel diseases, and application of the assay has been extended from pediatric patients also to adults. Faecal calprotectin is highly elevated in active inflammatory bowel disease, and elevated values in symptomless patients seem to be predictive of exacerbation especially in ulcerative colitis and in Crohn's disease colitis.

KIRJALLISUUTTA

- Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, ym. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial agents among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:199–205.
- Carroccio A, Iacono G, Cottone M, ym. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003;49:861–7.
- Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, ym. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2006;42: 9–15.
- Costa F, Mumolo MG, Bellini M, ym. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003;35:642–7.
- Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, ym. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364–8.
- Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis* 2008;23: 985–92.
- D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, ym. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:429–37.
- D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, ym. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2007–14.
- Elkjaer M, Burisch J, Voxen Hansen V, Deiber Kristensen B, Slott Jensen J, Munkholm P. A new rapid home test for faecal calprotectin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:323–30.
- Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:450–5.
- Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a leucocyte-derived protein (L1). *Scand J Haematol* 1980;24:393–8.
- García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R, ym. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2009; 4:144–52.
- Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, ym. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190–8.
- Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009;41:56–66.
- Ho GT, Lee HM, Brydon G, ym. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:673–8.
- Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut* 2004; 53:1329–33.
- Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, ym. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56:1706–13.
- Kallel L, Ayadi I, Matri S, ym. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:340–5.
- Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:720–5.
- Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524–34.
- Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, ym. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2831–7.
- Poullis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendall MA. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:279–84.
- Roseth AG. Determination of faecal calprotectin, a novel marker of organic gastrointestinal disorders. *Dig Liver Dis* 2003;35:607–9.
- Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1017–20.
- Schröder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1035–42.
- Sipponen T. Noninvasive monitoring of activity in Crohn's disease. *Väitöskirja, Helsingin yliopisto* 2009.
- Sipponen T, Kolho KL. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:872–7.
- Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, ym. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000(a);47:506–13.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000(b);119:15–22.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgas I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123:450–60.
- Turner D, Leach ST, Mack D, ym. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut* 2010;59:1207–12.
- van Rheenen PF, van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:3369.