ACE FS*

Bestellinformation

Bestellnummer	Packungsgröße			
1 7601 99 10 930	R1 4 x 20 mL	+	R2 2 x 10 mL	

Verwendungszweck

Diagnostisches Reagenz zur quantitativen in vitro Bestimmung der Angiotensin-Converting Enzym (ACE) Aktivität in humanem Serum oder Lithium-Heparinplasma am automatisierten BioMajesty® JCA-BM6010/C.

ACE FS wird zusammen mit anderen Tests wie 1,25-Dihydroxyvitamin D, Calcium und alkalischer Phosphatase verwendet, um eine Sarkoidose-Diagnose zu bestätigen, den Verlauf der klinisch aktiven Sarkoidose zu beurteilen und die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie zu überwachen [1,2].

Zusammenfassung

Angiotensin-Converting Enzym (ACE) ist eine Zink-Metallopeptidase mit einem Molekulargewicht von 150-180 kD. ACE ist ein zentraler Baustein des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und spielt eine entscheidende Rolle bei der Kreislaufhomöostase, indem es durch die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II eine Verengung der Blutgefäße bewirkt. Die Metallopeptidase ist nicht substratspezifisch und spaltet verschiedene andere Peptide, darunter auch Bradykinin, was eine Gefäßerweiterung und erhöhte Gefäßpermeabilität verursacht, die zu Entzündungen führt [3]. ACE befindet sich auf der luminalen Seite des vaskulären Endothels der meisten Organe, insbesondere von Niere, Herz, Gehirn und Skelettmuskulatur, da es ein Teil des lokalen RAAS ist, wohingegen die höchsten ACE-Aktivitäten vor allem in den Endothelzellen der Lungenkapillaren zu finden sind [1]. Seit Ende des 20. Jahrhunderts ist bekannt, dass die Menge an zirkulierendem ACE von einem Insertion-/Deletion-Polymorphismus (I/D) abhängt. Drei verschiedene Genotypen treten auf: DD, ID und II, wobei die ACE-Werte bei DD am höchsten, bei ID mittelhoch und für II am niedrigsten sind [4,5]. Die Verteilung der Genotypen entspricht dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht; die Genotypen II, ID und DD treten in der Bevölkerung mit etwa 20 %, 43 % und 37 % auf [6]. Der ethnische Hintergrund spielt bei der Häufigkeit der D- und I-Allele eine wichtige Rolle. Bei Asiaten beträgt die Prävalenz des D-Allels 39,1% wohingegen es 56,2 % bei Kaukasiern und 60,3 % bei Personen afrikanischer Abstammung sind [7]. Die ACE-Bestimmung wird häufig zur unterstützenden Diagnose von Sarkoidose eingesetzt. Eine normale oder verminderte ACE-Aktivität schließt eine Sarkoidose nicht aus, da nur etwa 60–70 % der Patienten eine erhöhte ACE-Aktivität aufweisen. Dennoch kann eine normale ACE-Aktivität auch bei frühen, chronischen oder inaktiven Erkrankungen auftreten, sofern die Zellen keine erhöhten Mengen an ACE produzieren [8]. Eine erhöhte Aktivität kann bei einer Reihe anderer Erkrankungen wie Morbus Gaucher, Lepra, Tuberkulose und pathologischen Zuständen im Zusammenhang mit Lungen- und Lebererkrankungen festgestellt werden. [5]

Methode

Enzymatischer photometrischer Test unter Verwendung von 4-Hydroxyhippuryl-L-histidyl-L-leucin als Substrat.

Im ersten Schritt wird 4-Hydroxyhippuryl-L-histidyl-L-leucin durch ACE in 4-Hydroxyhippursäure gespalten, die anschließend durch Hippuricase in 4-Hydroxybenzoesäure und Glycin gespalten wird. In-situ erzeugtes Wasserstoffperoxid wird in Gegenwart von Peroxidase (POD) verwendet, um 4-Hydroxybenzoesäure und 4-Aminoantipyrin zu oxidieren und zu kondensieren, wodurch eine farbige Substanz entsteht. Die Zunahme der Absorption ist direkt proportional zur ACE-Aktivität in der Probe [9].

4-Hydroxyhippuryl-L-histidyl-L-leucin $\xrightarrow{\text{ACE}}$ 4-Hydroxyhippursäure + L-Histidyl-L-Leucin

4-Hydroxyhippursäure $\xrightarrow{\text{Hippuricase}}$ 4-Hydroxybenzoesäure + Glycin

4-Hydroxybenzoesäure + H_2O_2 + 4-Aminoantipyrin $\xrightarrow{\text{POD}}$ Chinonimin-Farbstoff

Eine Einheit ACE ist die Enzymmenge, die 1 µmol 4-Hydroxyhippursäure aus dem Substrat 4-Hydroxyhippuryl-L-histidyl-L-leucin pro Minute unter den enzymspezifischen Bedingungen katalysiert.

Reagenzien

Bestandteile und Konzentrationen

R1:	4-Hydroxyhippuryl-His-Leu	> 2 mmol/L
R2:	Puffer	> 50 mmol/L
	Peroxidase	> 15 kU/L
	Aminoantipyrin (4-AA)	> 10 mmol/L
	Hippuricase	> 20 kU/L

Lagerung und Haltbarkeit

Die Reagenzien sind bis zum auf dem Kit angegebenen Verfallsdatum haltbar, wenn sie ungeöffnet bei 2–8 °C gelagert werden, und eine Kontamination vermieden wird. Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen sollten die Reagenzien auf dem Analysegerät platziert und verwendet werden, bis die Onboard-Stabilität erreicht ist. Restliche Reagenzien müssen entsorgt werden, sobald die Onboard-Stabilität überschritten ist.

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

1. ⚠ Nur für professionelle Anwendung.
2. Reagenz 2 enthält Natriumazid (0,95 g/L) als Konservierungsmittel. Nicht verschlucken! Berührung mit Haut und Schleimhäuten vermeiden.
3. Reagenzien enthalten Material biologischen Ursprungs. Behandeln Sie das Produkt als potenziell infektiös gemäß allgemein anerkannter Vorsichtsmaßnahmen und guter Laborpraxis.
4. ACE-Hemmer zur Behandlung von Bluthochdruck können zu falsch niedrigen Ergebnissen führen. [10,11]
5. In sehr seltenen Fällen kann es bei Proben von Patienten mit Gammopathien zu verfälschten Ergebnissen kommen [12].
6. Ikterische, hämolysierte oder lipämische Proben können die Ergebnisse beeinträchtigen (Hinweis: Einzelheiten im Abschnitt „Leistungsmerkmale“).
7. Bei Fehlfunktion des Produkts oder einem veränderten Aussehen, das die Leistung beeinträchtigen könnte, wenden Sie sich an den Hersteller.
8. Jeder schwerwiegende Zwischenfall im Zusammenhang mit dem Produkt muss dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem sich der Anwender und/oder Patient befindet, gemeldet werden.
9. Der Kurzbericht über Sicherheit und Leistung (summary of safety and performance = SSP) kann auf der Website der Europäischen Datenbank für Medizinprodukte (EUDAMED) über den folgenden Link eingesehen werden: https://ec.europa.eu/tools/eudamed
10. Beachten Sie bitte die Sicherheitsdatenblätter (SDB) und die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch von Laborreagenzien. Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.
11. Das Reagenz wurde vom Hersteller am BioMajesty® JCA-BM6010/C validiert. Die Verwendung auf anderen Systemen erfordert eine Validierung durch den Anwender.

Entsorgung

Um eine sichere Entsorgung von Chemikalien zu gewährleisten, beachten Sie die gesetzlichen Vorschriften wie im SDB hinterlegt.

Warnung: Abfall als potenziell biologisch gefährliches Material behandeln. Entsorgen Sie den Abfall gemäß den üblichen Laboranweisungen und -verfahren.

Reagenzvorbereitung

Die Reagenzien sind gebrauchsfertig.

Eine maximale Abweichung von Lot zu Lot von ± 25 % wurde festgelegt.

Benötigte Materialien

Übliche Laborausrüstung

Im Handel erhältliche NaCl-Lösung 0,9 % (w/v) mit einem pH-Wert zwischen 4,5 und 7,0.

Probenmaterial

Humanes Serum oder Lithium-Heparinplasma

Kein EDTA als Antikoagulans verwenden, da es die ACE-Aktivität hemmt [13].

Verwenden Sie zur Probenentnahme und -aufbereitung nur geeignete Röhrchen oder Sammelbehälter.

Bei Verwendung von Primärröhrchen sind die Anweisungen des Herstellers zu befolgen.

Haltbarkeit in Serum/Plasma [14]:

1 Tag	bei	20 – 25 °C
7 Tage	bei	4 – 8 °C
1 Jahr	bei	-20 °C

Nur einmal einfrieren. Kontaminierte Proben verwerfen.

Achtung/Hinweis: Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass ACE-Hemmer die ACE-Aktivität in Abhängigkeit der verabreichten Dosis signifikant senken.

Testschema

Grundeinstellungen am BioMajesty® JCA-BM6010/C

Wellenlänge	505/805 nm
Temperatur	37 °C
Messung	Endpunkt
Probe/Kalibrator	6,0 µL
Reagenz 1	80 µL
Reagenz 2	20 µL
Zugabe Reagenz 2	Zyklus 19 (286 s)
Extinktion	Zyklus 24/38 (354 s/546 s)
Kalibration	Linear

Berechnung

Mit Kalibrator

$$\text{ACE [U/L]} = \frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Kal.}} \times \text{Aktivität Kal. [U/L]}$$

Umrechnungsfaktor
ACE [U/L] x 0,0167 = ACE [µkat/L]

Kalibratoren und Kontrollen

DiaSys TruCal ACE wird zur Kalibration empfohlen. Die Kalibratorwerte sind rückverfolgbar auf den molaren Extinktionskoeffizienten der FAPGG Methode nach Beneteau B, Baudin B et al. [15]. Chargenspezifische Messunsicherheiten sind auf Anfrage erhältlich. DiaSys TruLab ACE Level 1 und Level 2 für die interne Qualitätskontrolle messen. Alle Sollwerte der Kontrollen sind auf das DiaSys Reagenz/Kalibratorsystem rückführbar. Nach der Kalibration muss eine Qualitätskontrolle durchgeführt werden. Die Kontrollintervalle und -grenzwerte müssen an die individuellen Anforderungen des jeweiligen Labors angepasst werden. Die Ergebnisse müssen innerhalb der festgelegten Bereiche liegen. Beachten Sie die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen und Richtlinien. Jedes Labor sollte Korrekturmaßnahmen für den Fall einer Abweichung bei der Kontrollwiederfindung festlegen.

	Bestellnummer	Packungsgröße
TruCal ACE	1 7600 99 10 046	3 x 1 mL
TruLab ACE Level 1	5 9300 99 10 046	3 x 1 mL
TruLab ACE Level 2	5 9310 99 10 046	3 x 1 mL

Leistungsmerkmale

Datenerhebung am BioMajesty® JCA-BM6010/C

Messbereich von 5 U/L bis 175 U/L. Linearität ≤ 5 U/L ist innerhalb ± 30 %, bei > 5 U/L innerhalb ± 10 % gegeben. Wird dieser Bereich überschritten, die Proben 1 + 1 mit NaCl-Lösung (9 g/L) verdünnen und das Ergebnis mit 2 multiplizieren.	
Nachweisgrenze**	5 U/L
Quantifizierungsgrenze**	5 U/L
Stabilität im Gerät	12 Wochen
Kalibrationsstabilität	9 Tage

Interferenz durch	**Interferenzen ≤ 15 % bis**	**Analyt-konzentration [U/L]**
Ascorbinsäure	50 mg/dL	38,0
	50 mg/dL	93,9
Bilirubin (konjugiert)	30 mg/dL	32,4
	30 mg/dL	85,1
Bilirubin (unkonjugiert)	12,5 mg/dL	37,1
	12,5 mg/dL	97,7
Harnsäure	23,5 mg/dL	35,3
	23,5 mg/dL	88,5
Hämoglobin	200 mg/dL	32,3
	200 mg/dL	86,1
Hämolyse	600 mg/dL	33,0
	600 mg/dL	87,2
L-Cystein	35 mg/dL	34,9
	35 mg/dL	88,1
Lipämie (Triglyceride)	1000 mg/dL	33,2
	1000 mg/dL	91,2
Magnesium	30 mg/dL	35,3
	30 mg/dL	96,0
N-Acetylcystein (NAC)	500 mg/L	35,1
	500 mg/L	95,5
Zink	200 µg/dL	35,1
	200 µg/dL	96,2

Präzision			
Wiederholbarkeit (n=80)	**Probe 1**	**Probe 2**	**Probe 3**
Mittelwert [U/L]	29,1	64,6	121
VK [%]	1,60	1,38	1,60
Laborintern (n=80)	**Probe 1**	**Probe 2**	**Probe 3**
Mittelwert [U/L]	29,1	64,6	121
VK [%]	3,58	2,87	2,77
Reproduzierbarkeit (n=75, Anzahl der Geräte=3)	**Probe 1**	**Probe 2**	**Probe 3**
Mittelwert [U/L]	38,0	55,2	145
VK [%]	5,30	4,67	2,80

Methodenvergleich (n=100)	
Test x	Mitbewerber ACE (ARCHITECT)
Test y	DiaSys ACE FS (BioMajesty® JCA-BM6010/C)
Steigung	0,845
Achsenabschnitt	8,84 U/L
Korrelationskoeffizient	0,970

Richtigkeit
Für die Messung der ACE-Aktivität steht weder ein Referenzmaterial noch eine Referenzmethode zur Verfügung. Die Richtigkeit wird deshalb durch einen Methodenvergleich gegen eine bereits im Markt etablierte Methode nachgewiesen (siehe Abschnitt Methodenvergleich).

** gemäß CLSI Dokument EP17-A2, Vol. 32, Nr. 8

Referenzbereiche

In einer gesunden Bevölkerung werden in der Regel ACE-Werte unter 14,7 IU/L erwartet (95. Perzentil) [16].

Der Grenzwert dieser Studie von 14,7 IU/L wurde so festgelegt, dass sich eine optimale Sensitivität (78,1%) und Spezifität (81,7%) für die Erkennung von Sarkoidose ergibt. Unter Berücksichtigung der Sarkoidoseprävalenz, die für den Genotyp DD 14 % beträgt, lässt sich der PPV mit 23% und der NPV mit 98,2% angeben. [16]

Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR+ = (Sensitivität/ (1- Spezifität)) ≥ 4.27

Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR- = ((1- Sensitivität)/Spezifität) ≤ 0.27

HINWEIS: Die ACE-Aktivität im Serum hängt stark vom Genotyp ab.

Eine Studie mit 150 scheinbar gesunden Personen (19–66 Jahre) hat sich mit diesem Thema befasst und untersuchte Referenzintervalle für die ACE-Aktivität in Abhängigkeit vom Genotyp. Der allgemeine Referenzbereich wurde mit 13,3–63,9 U/L definiert, wohingegen die entsprechenden Intervalle der verschiedenen Genotypen bei 12,3–65,6 U/L (DD), 9,5–49,5 U/L (ID) und 9,6–28,7 U/L (II) lagen [6]. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten der ACE-Genotypen in verschiedenen Populationen und geografischen Regionen, dienen die angegebenen Referenzintervalle nur zur Orientierung.

Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzbereiche für die eigenen Patientengruppen überprüfen und gegebenenfalls eigene Referenzbereiche ermitteln.

Literatur

1. Lieberman J. Elevation of serum angiotension-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. Am J Med. 1975;59:356-372.
2. Ainslie GM, Benatar SR. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis: sensitivity and specificity in diagnosis: correlations with disease activity, duration, extra-thoracic involvement, radiographic type and therapy. Q J Med. 1985;55(218):253-270.
3. Shen XZ, Billet S, Lin C, et al. The carboxypeptidase ACE shapes the MHC class I peptide repertoire. Nat Immunol. 2011;11:1078-1085.
4. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J. Clin. Invest. 1990;86,1343-1346.
5. Muller BR. Analysis of serum angiotensin-converting enzyme. Ann Clin Biochem. 2002;39:436-443.
6. Camós S, Jesús Cruz M, Morell F, et al. Genetic-based reference values for angiotensin-converting enzyme (ACE) according to I/D polymorphism in a Spanish population sample. Clin Chem Lab Med. 2012;50(10):1749-1753.
7. Saab YB, Gard PR, Overall ADJ. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. Gen Res. 2007;89(4):259-267.
8. Stouten K, van de Werken M, Tchetverikov I, et al. Extreme elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity: always consider familial ACE hyperactivity. Ann Clin Biochem. 2014;51(2):289-293.
9. Kasahara Y, Ashihara Y. Colorimetry of angiotensin I converting enzyme activity in serum. Clin Chem. 1981;27(11): 1922-1925.
10. Young DS. Effects on Clinical Laboratory Tests - Drugs Disease, Herbs & Natural Products, https://clinfx.wiley.com/ aaccweb/aacc/, accessed in July 2025. Published by AACC Press and John Wiley and Sons, Inc.
11. Young DS. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 5th ed. Volume 1 and 2. Washington, DC: The American Association for Clinical Chemistry Press 2000.
12. Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
13. Wysocki J, Ye M, Soler JM, et al. ACE and ACE2 Activity in Diabetic Mice. Diab. 2006;55(7):2132-2139.
14. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, et al. The Quality of Diagnostic Samples, Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. 3rd ed; 2010. p. 34-35.
15. Beneteau B, Baudin B, Morgant G, et al. Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. Clin Chem. 1986;32(5):884-886.
16. Kawai H, Naruse H, Sarai M, et al. Serum angiotensin-converting enzyme levels indicating early sarcoidosis diagnosis and immunosuppressive therapy efficacy. ESC Heart Fail. 2023;10(3):1803-1810.

Ergänzungen und/oder Änderungen im Dokument sind grau unterlegt. Löschungen werden per Kundeninformation unter Angabe der Editionsnummer der Packungsbeilage/der Gebrauchsanweisung bekannt gegeben.

IVD CE 0197

DiaSys Diagnostic Systems GmbH
Alte Straße 9 65558 Holzheim Deutschland
www.diasys-diagnostics.com

* Flüssig Stabil