ACE FS*

Informace pro objednání

Kat. č.	Velikost soupravy			
1 7601 99 10 930	R1 4 × 20 mL	+	R2	2 × 10 mL

Zamýšlené použití

Diagnostická reagencie pro kvantitativní stanovení aktivity angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) in vitro v lidském séru nebo plazmě s heparinem lithným na automatizovaném systému BioMajesty® JCA-BM6010/C.

Reagencie ACE FS je určena k použití ve spojení s dalšími testy, jako je 1,25-dihydroxyvitamin D, vápník a alkalická fosfatáza, pro potvrzení diagnózy sarkoidózy, dlouhodobé hodnocení klinicky aktivní sarkoidózy a sledování účinnosti zahájené léčby [1,2].

Souhrn

Angiotenzin konvertující enzym (ACE) je zinková metalopeptidáza s molekulovou hmotností 150–180 kDa. ACE je klíčovou složkou systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a hraje důležitou roli při udržování homeostázy, protože způsobuje vazokonstrikci skrze přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II. Metalopeptidáza není substrátově specifická a štěpí různé peptidy včetně bradykininu, který způsobuje vazodilataci a zvyšuje propustnost cév, což vede k zánětu [3]. ACE se nachází na luminální straně cévního endotelu většiny orgánů včetně ledvin, srdce, mozku a kosterního svalstva, protože je součástí lokálního RAAS, a nejvyšší aktivita ACE byla zjištěna v buňkách endotelu plicních kapilár [1].

Od konce 20. století je známo, že hladina cirkulujícího ACE závisí na polymorfismu inzerce/delece (I/D). Existují tři genotypy: DD, ID a II, přičemž nejvyšší hladiny ACE jsou u DD, střední u ID a nejnižší u II [4,5]. Rozložení genotypů je v souladu s Hardy–Weinbergovou rovnováhou; II, ID a DD genotypy jsou v populaci zastoupeny přibližně z 20 %, 43 % a 37 % [6]. Pro četnost alel D a I je důležitým faktorem etnický původ. Prevalence alely D je 39,1 % u Asiatů, 56,2 % u bělochů a 60,3 % u osob afrického původu [7]. Měření ACE se hojně využívá jako pomůcka při diagnostice sarkoidózy. Normální nebo snížená aktivita ACE sarkoidózu nevylučuje, protože zvýšenou aktivitu ACE vykazuje pouze asi 60–70 % pacientů. Normální aktivita ACE se však může objevit i u časného, chronického nebo neaktivního onemocnění, kdy buňky nevytvářejí zvýšené množství ACE [8]. Zvýšená aktivita byla zaznamenána u několika dalších stavů, jako jsou Gaucherova choroba, lepra, tuberkulóza a patologické stavy včetně onemocnění plic a jater. [5]

Metoda

Enzymatický fotometrický test, který využívá 4-hydroxyhippuryl-L-histidyl-L-leucin jako substrát.

V prvním kroku se 4-hydroxyhippuryl-L-histidyl-L-leucin štěpí pomocí ACE na kyselinu 4-hydroxyhippurovou, která se následně štěpí na kyselinu 4-hydroxybenzoovou a glycin pomocí hippurikázy. In-situ tvořený peroxid vodíku se využívá v přítomnosti peroxidázy (POD) k oxidaci a kondenzaci kyseliny 4-hydroxybenzoové s 4-aminoantipyrinem ke tvorbě barevné látky. Zvýšení absorbance je přímo úměrné aktivitě ACE ve vzorku [9].

4-hydroxyhippuryl-L-histidyl-L-leucin $\xrightarrow{\text{ACE}}$ kyselina 4-hydroxyhippurová + L-histidyl-L-leucin

kyselina 4-hydroxyhippurová $\xrightarrow{\text{hippurikáza}}$ kyselina 4-hydroxybenzoová + glycin

kyselina 4-hydroxybenzoová + H_2O_2 + 4-aminoantipyrin $\xrightarrow{\text{POD}}$ chinoniminové barvivo

Jedna jednotka aktivity ACE odpovídá množství enzymu, které katalyzuje 1,0 µmol kyseliny 4-hydroxyhippurové ze substrátu 4-hydroxyhippuryl-L-histidyl-L-leucinu za minutu v podmínkách specifických pro enzym.

Reagencie

Komponenty a koncentrace

R1:	4-hydroxyhippuryl-His-Leu	> 2 mmol/L
R2:	pufr	> 50 mmol/L
	peroxidáza	> 15 kU/L
	aminoantipyrin (4-AA)	> 10 mmol/L
	hippurikáza	> 20 kU/L

Uchovávání a stabilita

Reagencie jsou stabilní do data exspirace uvedeného na soupravě, pokud jsou skladovány neotevřené při 2–8 °C a pokud je zabráněno jejich kontaminaci. Nezmrazujte.

Po otevření by se reagencie měly umístit do analyzátoru a používat do dosažení pracovní stability. Po překročení pracovní stability se zbývající reagencie musí zlikvidovat.

Varování a bezpečnostní upozornění

1. ⚠ Pouze pro odborné použití.
2. Reagencie 2 obsahuje azid sodný (0,95 g/L) jako konzervant. Nepolykejte! Zabraňte kontaktu s pokožkou a sliznicemi.
3. Reagencie obsahují materiál biologického původu. Zacházejte s produktem jako s potenciálně infekčním materiálem podle obecných opatření a správné klinické laboratorní praxe.
4. ACE inhibitory určené k léčbě vysokého krevního tlaku mohou vést k falešně nízkým výsledkům ve vzorcích pacienta [10,11].
5. Ve velmi vzácných případech může k falešným výsledkům vést gamapatie pacienta [12].
6. Může docházet k interferenci ikterických, hemolyzovaných nebo lipemických vzorků (Poznámka: Podrobnosti jsou uvedeny v části Výkonnostní charakteristiky.).
7. V případě poruchy funkce nebo změny vzhledu výrobku, která může mít vliv na jeho výkonnosti, kontaktujte výrobce.
8. Veškeré závažné události související s výrobkem musí být hlášeny výrobci a odpovědnému orgánu členského státu, ve kterém je uživatel a/nebo pacient usazen.
9. Souhrn údajů o bezpečnosti (SSP) a funkční způsobilosti může být k dispozici na webové stránce Evropské databáze zdravotnických prostředků (EUDAMED) na tomto odkazu: https://ec.europa.eu/tools/eudamed.
10. Přečtěte si bezpečnostní list (safety data sheet, SDS) a přijměte nezbytná opatření pro použití laboratorních reagencií. Pro diagnostické účely je výsledky vždy potřeba hodnotit spolu s anamnézou, klinickým vyšetřením a dalšími výsledky pacienta.
11. Tato reagencie byla výrobcem validována v systému BioMajesty® JCA-BM6010/C. Použití v jiných systémech vyžaduje validaci ze strany uživatele.

Zpracování odpadu

Pro bezpečnou likvidaci se řiďte místními právními požadavky pro chemickou likvidaci, jak je uvedeno v příslušném SDS.

Varování: S odpadem zacházejte jako s potenciálně nebezpečným materiálem. Odpad likvidujte podle přijatých laboratorních pokynů a postupů.

Příprava reagencií

Reagencie jsou připraveny k použití.

Byly definovány maximální rozdíly mezi šaržemi ± 25 %.

Potřebné vybavení

Běžné laboratorní vybavení

Komerčně dostupný roztok NaCl 0,9% (hmotn./obj.) s pH v rozmezí 4,5–7,0.

Vzorky

Lidské sérum nebo plazma s heparinem lithným

Jako antikoagulant nepoužívejte EDTA, protože inhibuje aktivitu ACE [13].

Pro odběr vzorku a jeho přípravu používejte pouze vhodné zkumavky nebo odběrové nádobky.

Používáte-li primární zkumavky, řiďte se pokyny výrobce.

Stabilita v séru/plazmě [14]:
1 den při 20–25 °C
7 dní při 4–8 °C
1 rok při –20 °C

Zmrazujte pouze jednou. Kontaminované vzorky zlikvidujte.

Upozornění/poznámka: Při interpretaci výsledků je třeba vzít na vědomí, že ACE inhibitory významně snižují aktivitu ACE v závislosti na podané dávce.

Postup stanovení

Základní nastavení pro systém BioMajesty® JCA-BM6010/C

Vlnová délka	505/805 nm
Teplota	37 °C
Měření	Koncový bod
Vzorek/kalibrátor	6,0 µL
Reagencie 1	80 µL
Reagencie 2	20 µL
Doplnění reagencie 2	Cyklus 19 (286 s)
Absorbance	Cyklus 24/38 (354 s/546 s)
Kalibrace	Lineární

Výpočet

S kalibrátorem

$$\text{ACE [U/L]} = \frac{\Delta A \text{ vzorek}}{\Delta A \text{ kal.}} \times \text{aktivita kal. [U/L]}$$

Konverzní faktor
ACE [U/L] × 0,0167 = ACE [µkat/L]

Kalibrátory a kontroly

Ke kalibraci se doporučuje DiaSys TruCal ACE. Hodnoty kalibrátoru byly navázány na molární absorpční koeficient metody FAPGG autorů Beneteau B, Baudin B a kol. [15]. Nejistoty specifické pro šarži lze získat na vyžádání. Pro vnitřní kontrolu kvality použijte DiaSys TruLab ACE Level 1 a 2. Všechny cílové hodnoty kontrol jsou navázány na systém reagencie/kalibrátoru DiaSys. Po kalibraci je nutné provést kontrolu kvality. Kontrolní intervaly a limity byly přizpůsobeny jednotlivým požadavkům každé laboratoře. Výsledky se musí nacházet v definovaném rozmezí. Řiďte se příslušnými právními požadavky a pokyny. Každá laboratoř musí stanovit nápravné opatření v případě odchylek ve výsledcích kontrol.

	Kat. č.	Velikost soupravy
TruCal ACE	1 7600 99 10 046	3 × 1 mL
TruLab ACE Level 1	5 9300 99 10 046	3 × 1 mL
TruLab ACE Level 2	5 9310 99 10 046	3 × 1 mL

Výkonnostní charakteristiky

Data vyhodnocená v systému BioMajesty® JCA-BM6010/C

Rozsah měření od 5 U/L do 175 U/L. Linearita ≤ 5 U/L je ± 30 %, linearita > 5 U/L je ± 10 %. Pokud hodnoty překročí tento rozsah, je třeba vzorky zředit 1 : 1 roztokem NaCl (9 g/L) a výsledek vynásobit dvěma.	
Limit detekce**	5 U/L
Limit kvantifikace**	5 U/L
Pracovní stabilita	12 týdnů
Kalibrační stabilita	9 dní

Interferující látka	**Interference ≤ 15 % do**	**Koncentrace analytu [U/L]**
Kyselina askorbová	50 mg/dL	38,0
	50 mg/dL	93,9
Bilirubin (konjugovaný)	30 mg/dL	32,4
	30 mg/dL	85,1
Bilirubin (nekonjugovaný)	12,5 mg/dL	37,1
	12,5 mg/dL	97,7
Hemoglobin	200 mg/dL	32,3
	200 mg/dL	86,1
Hemolýza	600 mg/dL	33,0
	600 mg/dL	87,2
L-cystein	35 mg/dL	34,9
	35 mg/dL	88,1
Lipemie (triglyceridy)	1000 mg/dL	33,2
	1000 mg/dL	91,2
Hořčík	30 mg/dL	35,3
	30 mg/dL	96,0
N-acetylcystein (NAC)	500 mg/L	35,1
	500 mg/L	95,5
Kyselina močová	23,5 mg/dL	35,3
	23,5 mg/dL	88,5
Zinek	200 µg/dL	35,1
	200 µg/dL	96,2

Přesnost			
Opakovatelnost (n=80)	**Vzorek 1**	**Vzorek 2**	**Vzorek 3**
Průměr [U/L]	29,1	64,6	121
CV [%]	1,60	1,38	1,60
V rámci laboratoře (n=80)	**Vzorek 1**	**Vzorek 2**	**Vzorek 3**
Průměr [U/L]	29,1	64,6	121
CV [%]	3,58	2,87	2,77
Reprodukovatelnost (n=75, počet přístrojů = 3)	**Vzorek 1**	**Vzorek 2**	**Vzorek 3**
Průměr [U/L]	38,0	55,2	145
CV [%]	5,30	4,67	2,80

Srovnávací metoda (n=100)	
Test x	Kompetitor ACE (ARCHITECT)
Test y	DiaSys ACE FS (BioMajesty® JCA-BM6010/C)
Směrnice přímky	0,845
Průsečík	8,84 U/L
Korelační koeficient	0,970

Pravdivost
Jelikož pro měření aktivity ACE není k dispozici referenční materiál ani referenční metoda, pravdivost je prokázána metodou srovnání se zavedenou metodou na trhu (viz části Srovnávací metoda).

** podle dokumentu CLSI EP17-A2, vydání 32, číslo 8

Referenční rozmezí

U zdravé populace jsou předpokládané hodnoty ACE obvykle < 14,7 IU/L (95. percentil) [16].

V této studii byla definována mezní hodnota 14,7 IU/L pro optimální senzitivitu (78,1 %) a specificitu (81,7 %) pro detekci sarkoidózy. Při prevalenci sarkoidózy 14 % u genotypu DD jsou tyto výsledky u PPV 23 % a u NPV 98,2 % [16].

Pozitivní pravděpodobnost LR+ = (senzitivita/(1-specificita)) ≥ 4,27

Negativní pravděpodobnost LR- = ((1-sensitivita)/specificita) ≤ 0,27

POZNÁMKA: Aktivita ACE v séru je významně závislá na genotypu pacienta.

Tomuto problému se věnovala studie 150 zjevně zdravých jedinců (19–66 let věku), ve které byly zkoumány referenční intervaly aktivity ACE v závislosti na genotypu. Obecné referenční rozmezí bylo definováno při 13,3–63,9 U/L a odpovídající intervaly pro jiné genotypy byly 12,3–65,6 U/L (DD), 9,5–49,5 U/l (ID) a 9,6–28,7 U/L (II) [6]. Kvůli vztahu mezi četností ACE genotypu v různých populacích a zeměpisných oblastech jsou referenční intervaly pouze orientační.

Každá laboratoř musí zkontrolovat, zda jsou referenční rozmezí přenositelná na její populaci pacientů a případně stanovit vlastní referenční rozmezí.

Literatura

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.

Doplnění anebo změny v dokumentu jsou zvýrazněny šedou barvou. Smazání se sděluje prostřednictvím zákaznických informací uvedením čísla vydání příbalového letáku / návodu k použití.

IVD CE 0197

DiaSys Diagnostic Systems GmbH
Alte Strasse 9 65558 Holzheim Německo
www.diasys-diagnostics.com

* Fluid Stable = Odolné proti tekutinám