ACE FS*

Beställningsinformation

Artikelnr	Kitstorlek			
1 7601 99 10 930	R1 4 × 20 mL	+	R2	2 × 10 mL

Avsedd användning

Diagnostiskt reagens för kvantitativ in vitro-bestämning av angiotensinkonverterande enzym-aktivitet (ACE-aktivitet) i humant serum eller litiumheparinplasma på automatiserade BioMajesty® JCA-BM6010/C.

ACE FS är avsett att användas tillsammans med andra tester, såsom 1,25-dihydroxivitamin D, kalcium och alkaliskt fosfatas, för att bekräfta diagnosen sarkoidos, för långsiktig utvärdering av kliniskt aktiv sarkoidos samt för att övervaka effekten av påbörjad läkemedelsbehandling [1,2].

Sammanfattning

Angiotensinkonverterande enzym (ACE) är ett zinkhaltigt metallopeptidas med en molekylvikt på 150–180 kDa. ACE är en central komponent i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) och spelar en avgörande roll för blodcirkulationens homeostas genom att orsaka kärlsammandragning via omvandlingen av angiotensin I till angiotensin II. Metallopeptidaset är inte substratspecifikt och klyver olika andra peptider, däribland bradykinin, vilket orsakar kärlutvidgning och ökad vaskulär permeabilitet, vilket leder till inflammation [3]. ACE finns på luminala sidan av det vaskulära endotelet i de flesta organ, däribland njurar, hjärta, hjärna och skelettmuskulatur, eftersom det ingår i de lokala RAAS-systemen, medan den högsta ACE-aktiviteten återfinns i endotelcellerna i lungkapillärerna [1].

Sedan slutet av 1900-talet är det välkänt att halten av cirkulerande ACE beror på en insättnings-/deletionspolymorfism (I/D). Det finns tre genotyper: DD, ID och II, där ACE-nivåerna är högst i DD, medelhöga i ID och lägst i II [4,5]. Fördelningen av genotyperna följer Hardy–Weinbergs jämvikt; genotyperna II, ID och DD förekommer i populationen till cirka 20 %, 43 % respektive 37 % [6]. Den etniska bakgrunden spelar en viktig roll för frekvensen av D- och I-alleler. Förekomsten av D-allelen är 39,1 % hos asiater, 56,2 % hos kaukasier och 60,3 % hos personer med afrikanskt ursprung [7].
ACE-mätning används ofta som stöd vid diagnos av sarkoidos. Normal eller nedsatt ACE-aktivitet utesluter inte sarkoidos, eftersom endast cirka 60–70 % av patienterna uppvisar förhöjd ACE-aktivitet. Normal ACE-aktivitet kan dock förekomma även vid tidiga, kroniska eller inaktiva sjukdomar när cellerna inte producerar ökade mängder ACE [8]. Förhöjda värden har rapporterats vid ett antal andra tillstånd, såsom Gauchers sjukdom, lepra, tuberkulos och sjukdomstillstånd som involverar lung- och leversjukdomar. [5]

Metod

Ett enzymatiskt fotometriskt test där 4-hydroxihippuryl-L-histidyl-L-leucin används som substrat.

I ett första steg klyvs 4-hydroxihippuryl-L-histidyl-L-leucin av ACE till 4-hydroxihippursyra, som därefter klyvs till 4-hydroxibensoesyra och glycin av hippurikas. Väteperoxid som bildas på plats används i närvaro av peroxidas (POD) för att oxidera och kondensera 4-hydroxibensoesyra och 4-aminoantipyrin, vilket ger upphov till en färgad substans. Ökningen i absorbans är direkt proportionell mot den ACE-aktivitet som finns i provet [9].

4-hydroxihippuryl-L-histidyl-L-leucin $\xrightarrow{\text{ACE}}$ 4-hydroxihippursyra + L-histidyl-L-leucin

4-hydroxihippursyra $\xrightarrow{\text{Hippurikas}}$ 4-hydroxibensoesyra + glycin

4-hydroxibensoesyra + H_2O_2 + 4-aminoantipyrin $\xrightarrow{\text{POD}}$ kinoniminfärgämne

En ACE-aktivitetsenhet är den mängd enzym som under de enzymspecifika förhållandena katalyserar omvandlingen av 1,0 µmol 4-hydroxihippursyra från substratet 4-hydroxihippuryl-L-histidyl-L-leucin per minut.

Reagens

Komponenter och koncentrationer

R1:	4-hydroxihippuryl-his-leu	> 2 mmol/L
R2:	Buffert	> 50 mmol/L
	Peroxidas	> 15 kU/L
	Aminoantipyrin (4-AA)	> 10 mmol/L
	Hippurikas	> 20 kU/L

Förvaring och hållbarhet

Reagensen är hållbara fram till det utgångsdatum som anges på kitet, förutsatt att de förvaras oöppnade vid 2–8 °C och att kontaminering undviks. Får inte frysas.

Efter att kitet har öppnats ska reagensen placeras i analysinstrumentet och användas tills hållbarhetstiden i instrumentet har uppnåtts. Återstående reagens måste kasseras när hållbarhetstiden i instrumentet har överskridits.

Varningar och försiktighetsåtgärder

1. ⚠ Endast för professionellt bruk.
2. Reagens 2 Innehåller natriumazid (0,95 g/L) som konserveringsmedel. Får inte sväljas! Undvik kontakt med hud och slemhinnor.
3. Reagensen innehåller material av biologiskt ursprung. Hantera produkten som potentiellt smittsam i enlighet med de allmänna försiktighetsåtgärderna och god laboratoriesed.
4. ACE-hämmare för behandling av högt blodtryck kan leda till falskt låga resultat i patientprover [10,11].
5. I mycket sällsynta fall kan prover från patienter med gammopati ge felaktiga resultat [12].
6. Prover med gulsot, hemolys eller lipemi kan ge felaktiga resultat (obs: se avsnittet Prestandaegenskaper för mer information).
7. Om produkten inte fungerar som den ska eller om dess utseende har förändrats på ett sätt som kan påverka prestandan ska du kontakta tillverkaren.
8. Alla allvarliga händelser som rör produkten måste anmälas till tillverkaren och den behöriga myndigheten i den medlemsstat där användaren och/eller patienten befinner sig.
9. Sammanfattningen av säkerhet och prestanda (SSP) finns tillgänglig på webbplatsen för den europeiska databasen för medicintekniska produkter (EUDAMED) via följande länk: https://ec.europa.eu/tools/eudamed
10. Se säkerhetsdatabladen (SDS) och vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder vid användning av laboratoriereagens. För diagnostiska ändamål bör resultaten alltid bedömas mot bakgrund av patientens sjukdomshistorik, kliniska undersökningar och övriga fynd.
11. Reagenset har validerats av tillverkaren på BioMajesty® JCA-BM6010/C. För användning på andra system krävs validering av användaren.

Avfallshantering

Se lokala lagkrav avseende avfallshantering av kemikalier som anges i det aktuella säkerhetsdatabladet för att fastställa hur avfallet ska hanteras på ett säkert sätt.

Varning: Behandla avfallet som potentiellt biologiskt riskmaterial. Kassera avfallet enligt gällande laboratorieanvisningar och rutiner.

Förberedelse av reagens

Reagensen är klara att användas.

En maximal variation mellan loter på ±25 % har fastställts.

Material som behövs

Allmän laboratorieutrustning

I handeln förekommande NaCl-lösning 0,9 % (w/v), med ett pH-värde på 4,5–7,0.

Prov

Humant serum eller litiumheparinplasma

Använd inte EDTA som antikoagulant, eftersom det hämmar ACE-aktiviteten [13].

Använd endast lämpliga rör eller provtagningsbehållare för provtagning och provberedning.

Följ tillverkarens anvisningar när du använder primärrör.

Stabilitet i serum/plasma [14]:
1 dag vid 20–25 °C
7 dagar vid 4–8 °C
1 år vid –20 °C

Får endast frysas en gång. Kassera kontaminerade prover.

Varning/obs: Vid tolkning av resultaten måste beaktas att ACE-hämmare sänker ACE-aktiviteten avsevärt beroende på den administrerade dosen.

Analysprocedur

Grundinställningar för BioMajesty® JCA-BM6010/C

Våglängd	505/805 nm
Temperatur	37 °C
Mätning	Slutpunkt
Prov/kalibrator	6,0 µL
Reagens 1	80 µL
Reagens 2	20 µL
Tillsats reagens 2	Cykel 19 (286 s)
Absorbans	Cykel 24/38 (354 s/546 s)
Kalibrering	Linjär

Beräkning

Med kalibrator

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

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

Kalibratorer och kontroller

DiaSys TruCal ACE rekommenderas för kalibrering. Kalibratorvärdena är spårbara till den molära extinktionskoefficienten för FAPGG-metoden enligt Beneteau B, Baudin B et al. [15]. Uppgifter om lotspecifika osäkerheter kan erhållas på begäran. Använd DiaSys TruLab ACE Level 1 och Level 2 för intern kvalitetskontroll. Alla målvärden är spårbara till DiaSys reagens-/kalibratorsystem. Kvalitetskontroll måste utföras efter kalibreringen. Kontrollintervall och gränsvärden måste anpassas efter behoven hos varje enskilt laboratorium. Resultaten måste ligga inom de angivna intervallen. Följ gällande lagkrav och riktlinjer. Varje laboratorium ska fastställa korrigerande åtgärder i händelse av avvikelser vid kontrollåterställning.

	Artikelnr	Kitstorlek		
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

Prestandaegenskaper

Data har utvärderats på BioMajesty® JCA-BM6010/C

Mätintervall från 5 U/L upp till 175 U/L. Linjäriteten ≤ 5 U/L anges med en tolerans på ±30 %, medan linjäriteten > 5 U/L anges med en tolerans på ±10 %. När värdena överskrider detta intervall ska proverna spädas 1 + 1 med NaCl-lösning (9 g/L) och resultatet multipliceras med 2.	
Detektionsgräns**	5 U/L
Kvantifieringsgräns**	5 U/L
Hållbarhet i instrumentet	12 veckor
Kalibreringsstabilitet	9 dagar

Interferens av	**Interferenser ≤ 15 % upp till**	**Analytkoncentration [U/L]**
Askorbinsyra	50 mg/dL	38,0
	50 mg/dL	93,9
Bilirubin (konjugerat)	30 mg/dL	32,4
	30 mg/dL	85,1
Bilirubin (okonjugerat)	12,5 mg/dL	37,1
	12,5 mg/dL	97,7
Hemoglobin	200 mg/dL	32,3
	200 mg/dL	86,1
Hemolys	600 mg/dL	33,0
	600 mg/dL	87,2
L-cystein	35 mg/dL	34,9
	35 mg/dL	88,1
Lipemi (triglycerider)	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
Urinsyra	23,5 mg/dL	35,3
	23,5 mg/dL	88,5
Zink	200 µg/dL	35,1
	200 µg/dL	96,2

Precision			
Repeterbarhet (n=80)	**Prov 1**	**Prov 2**	**Prov 3**
Medelvärde [U/L]	29,1	64,6	121
CV [%]	1,60	1,38	1,60
Inom laboratoriet (n=80)	**Prov 1**	**Prov 2**	**Prov 3**
Medelvärde [U/L]	29,1	64,6	121
CV [%]	3,58	2,87	2,77
Reproducerbarhet (n=75, antal instrument=3)	**Prov 1**	**Prov 2**	**Prov 3**
Medelvärde [U/L]	38,0	55,2	145
CV [%]	5,30	4,67	2,80

Metodjämförelse (n=100)	
Test x	Konkurrent ACE (ARCHITECT)
Test y	DiaSys ACE FS (BioMajesty® JCA-BM6010/C)
Lutning	0,845
Intercept	8,84 U/L
Korrelationskoefficient	0,970

Noggrannhet
Eftersom det varken finns något referensmaterial eller någon referensmetod för mätning av ACE-aktivitet, visas noggrannheten genom en metodjämförelse med en etablerad metod på marknaden (se avsnittet Metodjämförelse).

** enligt CLSI-dokumentet EP17-A2, vol. 32, nr 8

Referensintervall

I en frisk population förväntas ACE-värdena vanligtvis ligga < 14,7 IU/L (95:e percentilen) [16].

I denna studie fastställdes gränsvärdet 14,7 IU/L för att uppnå optimal sensitivitet (78,1 %) och specificitet (81,7 %) för detektion av sarkoidos. Med en prevalens av sarkoidos på 14 % hos genotypen DD ger detta ett positivt prediktivt värde (PPV) på 23 % och ett negativt prediktivt värde (NPV) på 98,2 % [16].

Positiv sannolikhet (LR+) = (sensitivitet/(1–specificitet)) ≥ 4,27

Negativ sannolikhet (LR-) = ((1 – sensitivitet)/specificitet) ≤ 0,27

OBS: ACE-aktiviteten i serum är starkt beroende av patientens genotyp.

I en studie med 150 till synes friska personer (19–66 år) undersöktes detta ämne och referensintervallen för ACE-aktivitet i förhållande till genotypen. Det allmänna referensintervallet fastställdes till 13,3–63,9 U/L och motsvarande intervall för olika genotyper var 12,3–65,6 U/L (DD), 9,5–49,5 U/L (ID) och 9,6–28,7 U/L (II) [6]. Med tanke på sambandet mellan förekomsten av olika ACE-genotyper i olika populationer och geografiska regioner är de angivna referensintervallen endast avsedda som vägledning.

Varje laboratorium bör kontrollera om referensvärdena är överförbara till den egna patientgruppen och vid behov fastställa egna referensvärden.

Litteratur

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.

Tillägg och/eller ändringar i dokumentet är markerade med grått. Utelämnanden meddelas via kundtjänst genom att versionsnumret för bipacksedeln/bruksanvisningen anges.

IVD CE 0197

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

* Fluid Stable = vätskestabil