

ACE kinetic

Klinische Anwendungen in
Routine und Forschung

CE-marked
Settings for
Clinical Chemistry
Analysers

ACE-Monitoring ermöglicht

Abklärung und Therapieein-
stellungen bei der Sarkoidose

Beurteilung der Behandlungs-
effizienz einer Bluthochdruck-
therapie

Therapiemonitoring bei
nephroprotektiver Behand-
lung mit ACE-Inhibitoren

Genotyp-korrigierte Normalwerte
führen zu einer Erhöhung der kli-
nischen Sensitivität der ACE-Mes-
sung

Medizinischer Hintergrund ACE

ACE

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) katalysiert *in vivo* die Spaltung von Angiotensin I in Angiotensin II und inaktiviert Bradykinin im Rahmen der Regulation des Blutdrucks im Renin-Angiotensinsystem.

Erhöhtes ACE im Serum ist im Zusammenhang mit dem ACE-I/D-Gen Polymorphismus bei einer Reihe von Erkrankungen beschrieben. Erhöhte Serum ACE-Werte weisen oft auf eine schlechte Prognose oder schnelle Progression folgender Erkrankungen hin:

- Granulomatös-entzündliche Erkrankungen wie Sarkoidose und Mischkollagenose (MCTD)*⁹
- Mit Diabetes mellitus assoziierte Nephropathien und Glomerulonephritis*^{10,12}
- Kardiovaskuläre Erkrankungen wie ventrikuläre Hypertrophie, Hirn- und Herzinfarkt*¹²

Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine systemische Erkrankung des Bindegewebes mit Granulombildung, die weltweit mit einer Inzidenz von ca. 10-80 Erkrankungen je 100.000 Einwohnern auftritt. Die Granulombildung kann in verschiedenen Organen erfolgen und ist mit einer Aktivierung des Immunsystems verbunden. Man unterscheidet eine akut verlaufende Form von der schleichend und symptomarm einsetzenden chronischen Verlaufsform. Besonders betroffen sind folgende Organe*⁶:

Organ	Patienten %
Lymphknoten	90
Lunge	90
Leber	60-90
Augen (Uveitis)	25
Haut/Skelett	25
Herz	5

Ca. 20% der Fälle, besonders wenn mehrere Organe beteiligt sind, können lebensbedrohend werden. Als häufigste Symptome werden hohes Fieber, Schwellungen der Lymphknoten, ein Druckgefühl im Oberkörper mit Husten und Atemnot,

aber auch Gelenkschmerzen und Hautknötchen genannt.

Diagnose

Sarkoidosepatienten zeigen keine spezifischen Symptome. Die Diagnose erfolgt durch Ausschlussdiagnostik anderer granulomatöser Erkrankungen, wenn klinische und radiologische Kriterien für eine Sarkoidose erfüllt sind, nichtverkäsende epitheloidzellige Granulome nachweisbar sind. **In diesem Zusammenhang ist die Bestimmung von ACE hilfreich***^{3,6}. Die Diagnose wird unterstützt durch die bronchoalveoläre Lavage, die die Proliferation von T-Lymphozyten und eine Verschiebung des CD4-CD8-Verhältnisses zugunsten der CD4-Zellen anzeigt.

Aktivitätsparameter

Eine Verlaufskontrolle ist wesentlich, um eine Krankheitsprogression vorherzusagen. Neben der klinischen Untersuchung wird die Lungenfunktion getestet und ein Röntgenbild erstellt. Zur Beurteilung der spontanen und therapieinduzierten Veränderungen der entzündlichen Aktivität sind Aktivitätsparameter aus dem Serum besser geeignet, da sie eine Veränderung der Krankheitsaktivität schneller anzeigen können. Etabliert hat sich hier neben dem löslichen Interleukin Rezeptor 2 und dem Neopterin besonders **die Messung der ACE-Aktivität im Serum**.

Therapie

In den meisten Fällen einer akuten Sarkoidose ist eine Therapie mit nicht-steroidalen Analgetika ausreichend. Handelt es sich um einen chronisch-progredienten Verlauf, so wird mit Prednisolon eine Initialtherapie mit anschließend schrittweiser Reduktion der Dosis, häufig mit geringer Erhaltungsdosis, durchgeführt.

Bei Kortikoidresistenz werden immun-suppressive Kombinationstherapien z.B. mit Cyclosporin A, Azathioprin, Methotrexat oder Cyclophosphat eingesetzt.

Therapieverlaufskontrolle der Sarkoidose mit ACE

Chronische Formen können über Jahre oder lebenslang bestehen bleiben. Deshalb werden Parameter benötigt, welche

die Krankheitsaktivität anzeigen. ACE wird besonders in der systemischen Sarkoidose eingesetzt, um die Krankheitsaktivität zu beurteilen. Es wird von epitheloiden Zellen, Makrophagen und Monozyten freigesetzt.

Der **positive prädiktive Wert** erhöhter ACE-Werte liegt zwischen 75-90%, der **negative prädiktive Wert** zwischen 70-80%*¹⁷. Ein initial niedriger ACE-Wert deutet auf eine gute Prognose, erhöhte Werte korrelieren signifikant mit der Granulomlast des Organismus, was mit einer Therapieindikation einher gehen kann. Ist nur ein Organ betroffen, sind die ACE-Werte oft im Normalbereich. Beispiele von chronischen Krankheitsverläufen werden nachfolgend vorgestellt (Fall 1 und 2). Wichtig: **Ein Anstieg von ACE innerhalb des Normalbereiches kann eine Progression anzeigen**.

Genotypisierung

Im Intron 16 des ACE-Gens auf dem Chromosom 17 wurde ein Insertions-(I-Allel)/-Deletions- (D-Allel) Polymorphismus von 287 Basenpaaren nachgewiesen.

Studien dieses I/D-Gen Polymorphismus haben gezeigt, dass das D-Allel mit einer erhöhten und das I-Allel mit einer erniedrigten ACE-Aktivität korrelieren. Entsprechend korrelieren die ACE-Werte in einem Normalkollektiv mit dem Genotyp. Homozygote für die Deletion (DD) weisen die höchsten, Homozygote für die Insertion (II) die niedrigsten Werte auf, die Werte der Heterozygoten (DI) liegen dazwischen.

Die Bestimmung des Genpolymorphismus sowie die Verwendung genotyp-korrigierter Normalwerte führen zu einer höheren klinischen Sensitivität der ACE-Bestimmung bei der Beurteilung der Sarkoidose, einem Hauptanwendungsgebiet der ACE-Serum-Bestimmung*¹.

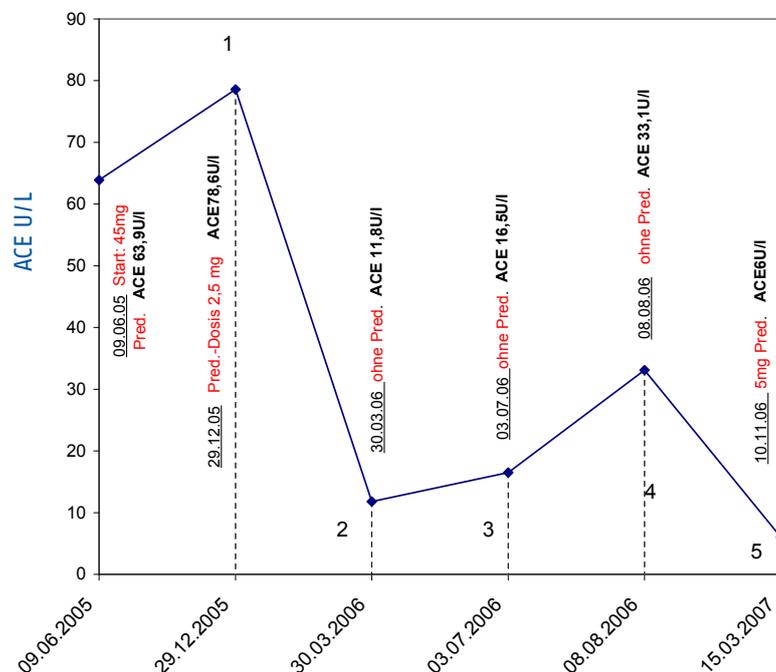
Andere Einsatzgebiete

Chronische Berylliose

Die Berylliose wird durch eine Exposition mit Berylliumoxid am Arbeitsplatz induziert. Das klinische Bild und die Symptome sind identisch mit der Sarkoidose*^{6,7}.

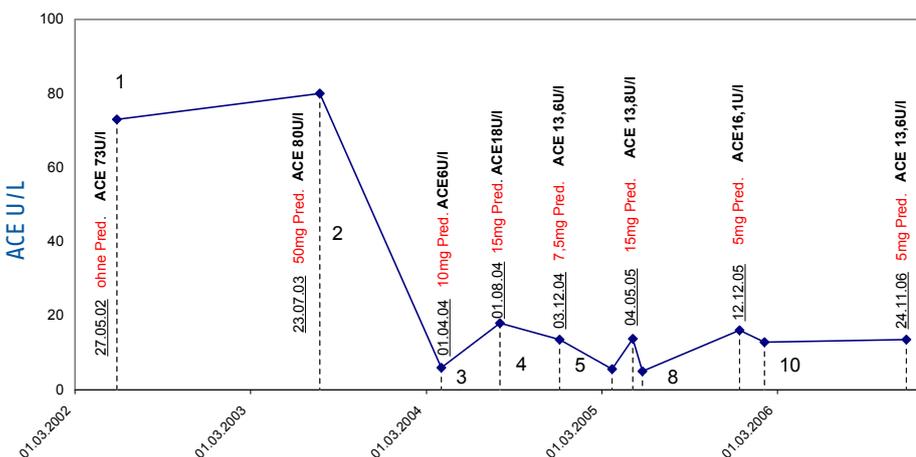
Verlaufskontrollen der ACE Aktivität – Beispiele

Die Verlaufskontrolle erfolgt abhängig von der Aktivität der Erkrankung in Intervallen zwischen 3 Monaten und ca. einem Jahr. Beispiele typischer Verlaufskontrollen unter Therapie mit Prednisolon:



Fall 1

60 Jahre alter Patient mit ACE I/D-Gen Polymorphismus: Genotyp ID unter Therapie mit Prednisolon und Delix (ACE-Hemmer, Kombinationspräparat mit Ramipril). Verlaufskontrolle: 1. Prednisolon-Reduktion; 2. Prednisolon abgesetzt; 3. ohne Prednisolon; 4. ohne Prednisolon 5. Prednisolon-Restart



Fall 2

41 Jahre alter Patient mit ACE I/D-Gen Polymorphismus: Genotyp II. Therapie mit niedriger Dosis von Prednisolon. ACE wurde nur durch Anwendung genotyp-korrigierter Normalwerte als erhöht klassifiziert.

Verlaufskontrolle: 1. ohne Prednisolon; 2. Prednisolon-Erhöhung; 3. Pred.-Reduktion; 4. Pred.-Erhöhung; 5. Pred.-Reduktion; 7. Pred.-Erhöhung; 8. Pred.-Reduktion; 9. Niedrige Erhaltungsdosis

Die Daten wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von: Herrn Professor Dr. med J. Müller-Quernheim, Pneumologische Abteilung des Universitätsklinikums Freiburg, Deutschland

Die Differentialdiagnose kann mit einem Hauttest abgesichert werden.

Monitoring von Kardiovaskulären Erkrankungen/Bluthochdruck

Der Wert des ACE-I/D-Polymorphismus als prognostischem Marker der Krankheitsprogression wird kontrovers diskutiert. Einige Gruppen messen die ACE-Aktivität, um die Compliance unter ACE-Inhibitoren zu ermitteln*¹⁰.

Nephroprotektion unter ACE-Inhibitor Therapie

Einige Erkrankungen sind mit chronisch progressivem Nierenversagen assoziiert.

Der ACE-I/D-Polymorphismus kann als prognostischer Marker für den Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Patienten mit DD- und ID-Genotyp profitieren von einer Therapie mit ACE-Inhibitoren*¹⁰. Die Effizienz der ACE-Inhibition wird über die Messung von ACE und damit der individuelle Medikamentenbedarf ermittelt.

- Diabetes mellitus ACE-Inhibitoren entwickeln eine nephroprotektive Wirkung. Darüber hinaus kann ACE bei proliferativer Retinopathie erhöht sein*⁸.
- Glomerulosklerose, IgA Nephropathie Patienten mit DD and ID Genotyp werden mit ACE-Inhibitoren therapiert, um ein Nierenversagen zu verzögern*¹⁰. Die Therapieeffizienzkontrolle erfolgt durch die Messung von ACE.

Mischkollagenose (MCTD)

Viele Patienten entwickeln einen pulmonalen Hochdruck, der durch ansteigende ACE-Werte angezeigt wird*⁹.

Zusammenfassung

Serum ACE ermöglicht ein hochspezifisches Monitoring der Krankheitsaktivität bei Sarkoidose Patienten.

Genotyp-korrigierte Normalbereiche sollten verwendet werden, um die klinische Sensitivität der ACE-Bestimmung zu erhöhen.

Serum ACE ist ein wertvoller Marker für das Therapie-Monitoring bei nephroprotektiver Behandlung unter ACE Inhibitoren.

Genotyp-korrigierte Normalwerte für Serum ACE bei Erwachsenen

Genotyp korrigierte Normalbereiche (n=159) wurden bei Prof. Dr. med. Müller-Quernheim, Universität Freiburg, erstellt*1.

	Mittelwert	2SD-Bereich
	U/L	U/L
DD-Genotyp	59.3	30.1 - 89.5
DI-Genotyp	45.5	15.1 - 75.9
II-Genotyp	34.8	7.4 - 62.2
Total	47.0	12.4 - 81.6

Normalbereich für Kinder

Serumwerte für Kinder sind generell höher und variabler als die von Erwachsenen. Es gibt keine Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen sowie zwischen Kindern verschiedener Altersgruppen. ACE Werte bei Neugeborenen sind sehr niedrig.

Alter	Median	2.5.-97.5.
Jahre	U/L	Perzentile U/L
0.5 - 18	66.9	29.3 - 112.2

Sarkoidose

- 1 Biller et al.: Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. Eur Respir 2006; 28: 1065 -1090
- 2 Brause et al.: Renal involvement in sarcoidosis - a report of 6 cases. Clin Nephrol. 2002 Feb; 57 (2): 142-148
- 3 Muller B.: Analysis of serum angiotensin-converting enzyme. Ann Clin Biochem 2002; 39: 436-443
- 4 Costabel U. and Hunninghake GW: ATS/ERS/WASDOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Eur Resp J., 1999; 14: 735-737
- 5 Studdy P.R. and Bird R.: Serum angiotensin-converting enzyme in Sarcoidosis - its value in present clinical practice. Ann Clin Biochem 26, 13-18 (1990)
- 6 Müller-Quernheim J. eds: Interstielle Lungenerkrankungen. Standards in Klinik, Diagnostik und Therapie; page 57 ff; Thieme Verlag Stuttgart - New York

Andere Anwendungen

- 7 Müller-Quernheim J. et al.: Diagnosis of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. Eur resp. J. 2006; 27(6):1190-5
- 8 Barnas et al.: Evaluation of risk factors for the development of nephropathy in patients with IDDM: Insertion deletion angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, hypertension and metabolic control. Diabetologia, 1999; 40: 327-321
- 9 Ozawa T. et al.: Increased serum angiotensin-converting enzyme in patients with mixed connective tissue disease and pulmonary hypertension. Scand. Rheumatol 1995; 24: 38-43
- 10 Luther Y. et al.: Effects of the genetic polymorphism of the angiotensin system on focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Blood Press Res. 2003; 26(5-6):333-7
- 11 Fraser: Serum angiotensin-converting enzyme assays should be ubiquitously available. Ann Clin Biochem 2003; 40: 194-197
- 12 Butler, R.: The DD-ACE genotype and cardiovascular disease; Pharmakogenomics (2000 1(2): 153-157

Methodischer Hintergrund

- 13 Ronca-Testoni S.: Direct spectrophotometric assay for angiotensin-converting enzyme in serum. Clin Chem 29, 1093-1096 (1983)
- 14 Bénétteau B. and Baudin B. et al.: Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum Clin Chem 32, 884-886 (1986)
- 15 Lieberman J.: Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in Sarcoidosis. Am J Med 59, 36-72 (1975)
- 16 Hurst P.L. and Lovell-Smith C.J.: Optimized assay for serum angiotensin-converting enzyme activity. Clin Chem 27, 2048-2052 (1981)
- 17 Thomas L.: Labor und Diagnose; TH Books Verlag; 2000: 53-56



Bestellnummern:

KK-ACK	100 Tests
KK-ACK2	2 x 50 Tests
KK-ACK4	400 Tests
KK-ACKX	1200 Tests
KK-ACF	130 Tests