



BÜHLMANN ACE kinetic

Angiotensinkonverterende enzym

Til *in vitro*-diagnostisk anvendels

KK-ACK	26 mL substrat
KK-ACK2	2 x 13 mL substrat
KK-ACK4	4 x 26 mL substrat
KK-ACKX	3 x 100 mL substrat

Udgivelsesdato: 2022-10-21
Version A1

 **Producent**

BÜHLMANN Laboratories AG

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch, Schweiz

Tlf.: +41 61 487 1212

Fax: +41 61 487 1234

info@buhlmannlabs.ch

TILSIGTET ANVENDELSE

BÜHLMANN ACE kinetic er en *in vitro*-diagnostisk biokemisk analyse til kvantitativ bestemmelse af aktiviteten af angiotensinkonverterende enzym (ACE) i serumprøver. Analysen er et hjælpemiddel til vurdering af sygdomsaktivitet hos patienter med sarkoidose i sammenhæng med andre kliniske fund og laboratorieresultater.

Kun til laboratorieanvendelse.

ANALYSEPRINCIP

Analysen er en kvantitativ enzymatisk test, som nemt kan anvendes på klinisk kemiske analyseapparater eller køres manuelt. ACE katalyserer omdannelse af angiotensin I til angiotensin II. Enzymet medierer også spaltning af det syntetiske substrat furylacryloylphenylalanyl-glycylglycin (FAPGG) til aminosyrederivatet furylacryloylphenylalanin (FAP) og dipeptidet glycylglycin (GG). Denne spaltningssreaktions lineære kinetik måles ved at registrere faldet i absorbans ved 340 nm (ref. 1, 2). Den endelige ACE-aktivitet i E/L i patientprøven bestemmes ved anvendelse af en kalibreringskurve, der genereres ud fra den målte kalibratorværdi.

MEDFØLGENDE REAGENSER

Reagenser	Kvantitet			Kode	Rekonstitution
	KK-ACK/ KK-ACK4	KK-ACK2	KK-ACKX		
Substrat	1 hætteglas/ 4 hætteglas 26 mL	2 hætteglas 13 mL	3 hætteglas 100 mL	B-ACK-SUB B-ACK2-SUB ¹ B-ACKX-SUB ²	Brugsklar
Kalibrator³	1 hætteglas/ 2 hætteglas	2 hætteglas	3 hætteglas	B-ACK-CA	Tilsæt 2 mL deioniseret vand
Kontroller⁴ Normal og høj	1x2 hætteglas/ 2x2 hætteglas	2x2 hætteglas	3x2 hætteglas	B-ACK- CONSET	Tilsæt 2 mL deioniseret vand

Tabel 1

¹ Bestillingskoder for KK-ACK2.

² Bestillingskoder for KK-ACKX.

³ Frysetørret ACE-kalibrator i en proteinserummatrix med lotspecifik aktivitet. Lad stå efter rekonstitution i 15 minutter ved 18-28 °C, og bland godt før brug.

⁴ Frysetørret normal og høj ACE-kontrol i en proteinserummatrix med lotspecifik aktivitet. Rekonstitueres i 15 minutter ved 18-28 °C og blandes godt før brug.

OPBEVARING OG STABILITET AF REAGENSER OG ARBEJDSOPLØSNINGER

Uåbnede reagenser	
Opbevares ved 2-8 °C. Kittet må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er trykt på etiketterne.	
Åbnede/rekonstituerede reagenser	
Substrat	Opbevares i op til 6 måneder ved 2-8 °C.
Kalibrator	
Kontroller	
Stabilitet ved henstand på klinisk kemiske analyseapparater	
Opbevares i op til 73 dage ved temperaturer ≤ 15 °C.	

Tabel 2

NØDVENDIGE MATERIALER, DER IKKE MEDFØLGER

- Klinisk kemisk analyseapparat med 340 nm filter.
- Kun manuel metode:
 - Vandbad indstillet til 37 °C
 - Præcisionspipetter til 25 µL, 100 µL og 1 mL
 - Spektrofotometer med inkubation ved 37 °C

ADVARSLER OG FORSİGTIGHEDSREGLER

- Denne test er kun til *in vitro*-diagnostisk anvendelse.
- Det anbefales, at testen udføres af uddannet personale i overensstemmelse med god laboratoriepraksis (GLP).

Sikkerhedsforholdsregler

- Ubrugt opløsning skal bortskaffes i henhold til lokale, regionale og nationale regler.

Tekniske forholdsregler

- Læs anvisningerne grundigt, før du udfører testen. Testens ydeevne bliver forringet, hvis reagenserne fortyndes forkert eller håndteres eller opbevares under andre forhold end dem, der er beskrevet i denne brugsanvisning.
- Komponenterne må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er trykt på etiketterne.
- Forskellige reagens-lots må ikke blandes.
- Kontrollér, at der ikke er bobler i prøverne, før testen køres.
- Reagenser, kontroller, kalibratoren og prøver skal ækvilibreres til analyseapparatets opbevaringstemperatur eller ved manuel måling til stuetemperatur. Rekonstituer de frysetørrede reagenser som angivet. Bland de rekonstituerede reagenser godt før brug.
- Undgå fordampning af kontrollerne.

INDSAMLING OG OPBEVARING AF PRØVER

Indsaml blodet i standardrør til serumprøver, og undgå hæmolyse. Indsaml blodet fra fastende patienter for at undgå lipæmisk serum. Forbered serummet i henhold til dit laboratories standardprocedure. Serumforberedelse kan også udføres ved anvendelse af gelseparatorrør (SST).

Det anbefalede volumen serumprøve til testen er mindst 200 µL. Se instrumentets applikationsnote vedrørende det nøjagtige volumen.

Opbevaring: Serumprøver kan opbevares uden for køleskab (temperaturer op til 28 °C) eller ved 2-8 °C i op til 10 dage. For længere tids opbevaring skal prøverne holdes ≤ -20 °C. Prøverne er stabile i mindst 7 måneder ved ≤ -20 °C. Mere end fire (4) nedfrysningsoptøningscyklusser bør undgås.

ANALYSEPROCEDURE

Applikationsnoter / analyseinstallation

Analyseprocedurer for BÜHLMANN ACE kinetic er blevet etableret på flere klinisk kemiske analyseapparater. Validerede applikationsnoter, der beskriver installation og analyse på specifikke

instrumenter, kan rekvireres hos BÜHLMANN. De tilhørende instrumentmanualer skal følges med hensyn til instrumentopsætning, vedligeholdelse, betjening og forsigtighedsregler.

BÜHLMANN ACE kinetic kan også anvendes med en manuel metode. Procedurebeskrivelsen kan rekvireres fra BÜHLMANN.

Reagensfremstilling

Substratet er brugsklart. Overfør det nødvendige volumen til de analyseapparatspecifikke flasker/kassetter.

Fastlæggelse af kalibreringskurven

Den kalibrator, der følger med kittet, anvendes til at fremstille en kalibreringskurve med to punkter i henhold til instrumentmanualen. Kalibratorværdierne er lotspecifikke. Der skal foretages en ny kalibrering for hvert nyt lot. I øvrigt skal der foretages periodiske kalibreringer i henhold til de instrumentspecifikke applikationsnoter. Se det QC-dataark, der fulgte med BÜHLMANN ACE kinetic kittet, for tildelte kalibratorværdier. Kontakt BÜHLMANN support, hvis der ikke kan foretages en fejlfri kalibrering.

QC-kontroller

De medfølgende kontroller skal analyseres hver dag, før der køres patientprøver, for at validere kalibreringskurven. Kontrolmålingerne skal ligge inden for de værdiintervaller, der er angivet på QC-dataarket, for at der kan opnås valide resultater for patientprøver. Hvis kontrolværdierne ikke er valide, skal målingen gentages med friske kontroller. Hvis kontrolværdierne fortsat ikke er valide, skal analysen genkalibreres. Kontakt BÜHLMANN support, hvis det ikke er muligt at reproducere valide kontrolværdier, efter at ovenstående trin er udført.

Resultater

Resultaterne beregnes automatisk på det klinisk kemiske analyseapparat og præsenteres i E/L.

STANDARDISERING

- BÜHLMANN ACE kinetic kalibratoren anvendes til at generere en kalibreringskurve med to punkter. Kalibratorværdierne tildeles ved anvendelse af en UV/VIS-spektrofotometrisk metode og en defineret $\Delta\epsilon$ for FAPGG-substratet. Værdierne rapporteres i QC-dataarket. Kalibratormaterialet omfatter ACE fra gnaverserum i en buffermatrix. 95% konfidensintervallet for den kombinerede usikkerhed på produktkalibratoren er lavere end 5,0%.
- ACE kinetic analysens analytiske måleinterval, der er fastlagt på Roche cobas® 6000 c501 instrumenter, er 11,3 - 200 E/L og kan udvides yderligere til 500 E/L ved anvendelse af automatiske omkørselsprogrammer, der er tilgængelige på klinisk kemiske analyseapparater.

BEGRÆNSNINGER

- Testresultaterne skal fortolkes i sammenhæng med tilgængelige oplysninger fra klinisk vurdering af patienten og andre diagnostiske procedurer.
- ACE-aktiviteten i serum afhænger stærkt af den undersøgte patients genotype (ref. 3). Resultaterne skal gennemgås i sammenhæng med tidligere BÜHLMANN ACE kinetic resultater, der er opnået for patienten.

- Måling af ACE-aktivitet bør ikke foretages hos patienter, der er i behandling for hypertension med ACE-hæmmere, såsom benazepril (Lotensin), captopril, enalapril (Vasotec). Der er ikke påvist interferens for antihypertensiva, der indeholder angiotensin II-receptorblokkere (AT1-antagonister): Losartan og Eprosartan.
- Hæmolyse, ikterus og lipæmi interfererer med analysen. Se afsnittet "Interfererende stoffer" for serumindekser.
- BÜHLMANN ACE kinetic er kun valideret for serumprøver. Det er laboratoriets afgørelse, hvorvidt prøver, der fejlagtigt er indsamlet i lithium-heparin- eller citratrør, skal behandles (se afsnittet om plasmaprøver for yderligere information).
- EDTA er en hæmmer af ACE-aktivitet. EDTA-plasma kan ikke anvendes med BÜHLMANN ACE kinetic analysen.

REFERENCEINTERVALLER

Voksne: Følgende referenceinterval er blevet fastlagt for BÜHLMANN ACE kinetic baseret på 2,5. - 97,5. percentilværdier opnået for raske deltagere, der var indskrevet i tre uafhængige forsøg i Schweiz (n=80, alder: 20 - 70), Tyskland (n=159, alder: 18 - 64, ref. 3) og USA (n= 327, alder 16 - 77, ref. 4):

20 - 70 E/L

Børn: Følgende referenceinterval er blevet fastlagt for BÜHLMANN ACE kinetic baseret på 2,5. - 97,5. percentilværdier opnået for raske pædiatriske deltagere, der var indskrevet i et enkelt forsøg i Tyskland (n=84, alder: 0,5 - 18):

33 - 112 E/L

YDEEVNEKARAKTERISTIKA

De viste ydeevnekaraktistika er blevet fastlagt på et Roche cobas® 6000 c501 instrument, medmindre andet er angivet. Ydeevnekaraktistika for andre klinisk kemiske analyseapparater kan findes i applikationsnoterne, der er specifikke for de pågældende klinisk kemiske analyseapparater.

Reproducerbarhed: 6,3-9,1% CV

Reproducerbarheden blev fastlagt i henhold til CLSI-retningslinje EP05-A3 ved anvendelse af et forsøgsdesign med 3 instrumenter/lots x 5 dage x 5 replikater. Der blev anvendt et acceptkriterium på 15% CV og 20% CV for prøver henholdsvis over og under 40 E/L. Målingerne blev udført på 2 laboratorier ved anvendelse af Roche c501, Roche c702 og Beckmann Coulter AU instrumenter. Seks (6) serumprøver blev målt. Resultaterne er vist i tabel 3.

Repeterbarhed: 0,8 - 3,0% CV

Præcision inden for laboratoriet: 1,7 - 3,7% CV

Repeterbarheden og præcisionen inden for laboratoriet blev fastlagt i henhold til CLSI-retningslinje EP05-A3 ved anvendelse af det standardiserede forsøgsdesign med 20 dage x 2 kørsler x 2 replikater. Der blev anvendt et acceptkriterium på 10% CV og 15% CV for henholdsvis repeterbarhed og præcision inden for laboratoriet for prøver over 40 E/L. For prøver under

40 E/L var acceptkriteriet 20% CV. Seks (6) serumprøver blev målt. Resultaterne er vist i tabel 4.

Nøjagtighed / genfindning: 92,0 - 112,8%

Seks (6) serumprøver med værdier for ACE-aktivitet, der dækkede måleområdet for BÜHLMANN ACE kinetic, fik tilsat 20,5 E/L ACE opnået fra kalibratormateriale. Tilsætning blev udført med 10% af prøvevolumenet. "Baseline"-prøver fik tilsat et tilsvarende volumen 0,9% NaCl. "Baseline"- og "baseline + tilsætning"-prøver blev målt i fire (4) replikater. Resultaterne er opsummeret i tabel 5.

Carry-over mellem prøver

Carry-over mellem prøver blev fastlagt i henhold til CLSI-retningslinje EP10-A2. Der blev ikke påvist nogen statistisk signifikant carry-over med ACE kinetic testen på Roche cobas® 6000 c501 instrumentet.

Detektionsgrænse (LoD): 6,8 E/L

LoD blev fastlagt i henhold til CLSI-retningslinje EP17-A2 ved anvendelse af den klassiske tilgang, parametriske analyse og en LoB på 4,3 E/L, bestemt ved anvendelse af en non-parametriske analyse.

Kvantifikationsgrænse (LoQ): 11,3 E/L

LoQ blev fastlagt i henhold til CLSI-retningslinje EP17-A2 baseret på 60 bestemmelser og et præcisionsmål på 20% CV.

Linearitetsområde: 4,3-534,9 E/L

Det lineære område for BÜHLMANN ACE kinetic blev bestemt i henhold til CLSI-retningslinje EP06-A. Prøver med en aktivitet over 150 E/L blev automatisk kørt om ved anvendelse af et reduceret prøvevolumen. En maksimal afvigelse fra linearitet på ± 4 E/L or $\pm 10\%$ var tilladt.

Sikkerhedszone

Prøver med teoretisk ACE-aktivitet på op til 541,2 E/L kan måles uden at begrænse analysens måleområde.

INTERFERERENDE STOFFER

BÜHLMANN ACE kinetic analysens følsomhed over for interfererende stoffer blev vurderet i henhold til CLSI-retningslinje EP07-A2. Bias i resultaterne på over 20% blev betragtet som interferens.

Orale farmaceutika

Der blev ikke påvist interferens med følgende stoffer; aspirin (0,65 mg/mL), azathioprin (3,0 µg/mL), chlorambucil (7,2 µg/mL), cyclophosphamid (0,375 mg/mL), eprosartan (0,36 mg/mL), hydroxychloroquin (op til 0,06 mg/mL), ibuprofen (0,5 mg/mL), losartan (0,09 mg/mL), methotrexat (2,0 µg/mL), prednison (0,3 µg/mL).

Serumindekser

Der blev påvist interferens med følgende stoffer i de anførte koncentrationer: triglycerider (2,24 mg/mL), konjugeret bilirubin (0,06 mg/mL), ukonjugeret bilirubin (0,047 mg/mL) og hæmoglobin (1,19 mg/mL). Ingen interferens fra triglycerider blev observeret, når prøver med turbiditet/uklarhed gennemgik en kort centrifugering (10 min / 12.000 x g) og adskillelse fra lipidholdig supernatant.

Plasmaprøver

Resultaterne fra prøver fra raske bloddonorer indsamlet i lithium-heparin- og citratrør blev sammenlignet med serumprøver fra de samme donorer, der var indsamlet ifølge brugsanvisningen. Bias blev bestemt ved anvendelse af Passing-Bablok lineær regression og Bland-Altman analyse. Resultaterne er opsummeret i tabel 6.

TABELLER OG FIGURER

Reproducerbarhed

ID	Gennemsnitlig ACE-aktivitet [E/L]	n	Inden for kørsel		Mellem dage		Mellem lots/instrumenter		I alt	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
12400	29,6	75	1,9	6,3 %	0,0	0,0 %	2,0	6,6 %	2,7	9,1 %
12401	46,9	75	1,5	3,3 %	0,0	0,0 %	3,3	7,1 %	3,7	7,8 %
12402	73,5	75	2,2	3,0 %	0,0	0,0 %	4,5	6,1 %	5,0	6,8 %
12403	121,5	75	4,0	3,3 %	2,5	2,0 %	6,1	5,0 %	7,7	6,3 %
12404	217,2	75	6,7	3,1 %	5,6	2,6 %	13,0	6,0 %	15,7	7,2 %
12405	310,3	75	13,6	4,4 %	11,9	3,8 %	11,4	3,7 %	21,3	6,9 %

Tabel 3

Præcision inden for laboratoriet

ID	Gennemsnitlig ACE-aktivitet [E/L]	n	Inden for kørsel		Mellem kørsler		Mellem dage		I alt	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
12850	28,2	80	0,9	3,0 %	0,5	1,6 %	0,4	1,3 %	1,0	3,7 %
12851	44,2	80	1,0	2,3 %	0,3	0,8 %	0,3	0,7 %	1,1	2,5 %
12852	68,5	80	1,0	1,5 %	0,8	1,2 %	0,7	1,0 %	1,5	2,1 %
12853	119,4	80	1,0	0,8 %	1,4	1,1 %	1,2	1,0 %	2,0	1,7 %
12854	213,9	80	3,0	1,4 %	3,4	1,6 %	2,3	1,1 %	5,1	2,4 %
12855	364,8	80	3,7	1,0 %	5,2	1,4 %	3,8	1,1 %	7,4	2,0 %

Tabel 4

Genfindning

Prøve-ID	12615	12618	12614	12558	3198532	3190624
Grundværdi [E/L]	19,8	34,6	59,0	69,8	75,8	104,6
Tilsat værdi [E/L]	20,5	20,5	20,5	20,5	20,5	20,5
Forventet værdi [E/L]	40,3	55,1	79,5	90,3	96,3	125,1
Observeret værdi [E/L]	37,1	56,9	80,8	89,8	108,7	130,0
Genfindning i alt [%]	92,0	103,3	101,7	99,4	112,8	103,9

Tabel 5

Plasmaprøver

Matrix	N	Bland-Altman analyse			Passing-Bablok regressionsanalyse		
		Gennemsnitlig bias (95 % CI)	Øvre LoA (95 % CI)	Nedre LoA (95 % CI)	Hældning (95 % CI)	Skæringspunkt (95 % CI)	r
Lithium-heparin-plasma	38	-1,1 % (-4,5 til 2,3)	20,7 % (14,9 til 26,6)	-23,0 % (-28,8 til -17,1)	0,9 (0,8 til 1,0)	2,5 (0,2 til 5,4)	0,975
Citratplasma	44	-10,8 % (-13,9 til -7,6)	8,1 % (2,6 til 13,5)	-29,6 % (-35,0 til -24,2)	0,8 (0,8 til 0,9)	1,7 (-0,7 til 4,4)	0,990

Tabel 6

REFERENCER

1. Ronca-Testoni S.: Direct spectrophotometric assay for angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 29, 1093-1096 (1983).
2. Bénétéau B. and Baudin B. et al.: Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 32, 884-886 (1986).
3. Biller H, Zissel G, Müller-Quernheim J et al.: Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. *Eur Respir J* 28, 1085-90 (2006).
4. Chen, S. X., Hermelin, D. & Weintraub, S. J. Possible donor-dependent differences in efficacy of fresh frozen plasma for treatment of ACE inhibitor–induced angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **7**, 2087–2088 (2019).

HÆNDELSESINDBERETNING I EU-MEDLEMSLANDE

En hvilken som helst alvorlig hændelse, der har forekommet med denne anordning, skal omgående indberettes til producenten og den kompetente myndighed i dit medlemsland.

TRANSPORTSKADER

Hvis produktet modtages i beskadiget tilstand, skal du informere din forhandler.

SYMBOLER

BÜHLMANN gør brug af de symboler og skilte, som er angivet om beskrevet i ISO 15223-1. Derudover anvendes følgende symboler og skilte:

Symbol	Forklaring
Control N	Normal kontrol
Control H	Høj kontrol
CAL	Kalibrator
SUBS	Substrat

