

Valutazione del sistema UNICAP 1000 per il dosaggio in completa automazione delle IgE specifiche

Diego Faggian

Servizio di Medicina di Laboratorio Azienda Ospedaliera di Padova

ABSTRACT

Evaluation of UniCAP 1000 system for the determination in full automation of specific IgE

Scientific Associations agree on the fact that the only real weapon for contrasting allergies is prevention, consequently the best step to take is towards early diagnosis in order to avoid the development of serious symptomatology. The pathogenetic mechanism, at the base of an allergic reaction, is mediated by IgE antibodies which appear before the symptoms and represent markers for atopy conditions, enabling differentiation between atopic and nonatopic children. It is the laboratory's role to provide constant technological development, with the task of improving the analytic quality and at the same time containing both direct and induced costs. On these bases the UniCAP 1000 system has been assessed from both the clinical and analytical point of view and interfaced on the centralized informative system. Therefore comparison trials have been carried out with the system previously in use, precision and manual trials which have allowed the estimation of RPI (Relative Productive Index) and the calculation of Unattended Time. UniCAP 1000 the fully automatic allergy diagnostic system, proved capable of operating in random conditions with priority management of urgent exams and reduced manuality, in consequence a reduction of error possibilities, decreased working time for operators, improved analytical and clinical outcome reliability and simultaneously lower cost management.

RIASSUNTO

Le Associazioni scientifiche concordano sul fatto che l'unica vera arma per contrastare l'allergia sia la prevenzione, e di conseguenza la direzione verso cui muoversi è quella di una diagnosi precoce per evitare che l'allergia si manifesti con una sintomatologia grave. Il meccanismo patogenetico alla base di una reazione allergica è mediato da anticorpi di tipo IgE i quali compaiono prima dei sintomi e rappresentano marcatori dello stato di atopia, in grado di differenziare bambini atopici da quelli non atopici. È ruolo del laboratorio dare un costante sviluppo alle tecnologie, con il compito di migliorare la qualità analitica contenendo sia i costi diretti che quelli indiretti. Su tali premesse è stato valutato il sistema UniCAP 1000 sia dal punto di vista clinico, sia analitico che di interfacciamento al sistema informativo centralizzato. Abbiamo pertanto eseguito prove di confronto con il sistema precedentemente in uso, prove di precisione e prove di manualità che hanno permesso di valutare l'RPI (Relative Productive Index) e il calcolo dell'Unattended Time. UniCAP 1000, sistema di allergodiagnostica completamente automatico, si è rivelato in grado di operare in condizioni random e con gestione prioritaria degli esami urgenti, con ridotta manualità e conseguente riduzione della possibilità di errore, diminuzione del tempo lavoro da parte degli operatori con un miglioramento dell'affidabilità analitica e dell'outcome clinico con un contemporaneo abbassamento dei costi di gestione.

INTRODUZIONE

L'allergia rappresenta una delle più importanti patologie croniche: le ultime stime relative alla popolazione italiana parlano di una prevalenza del 30% e il fenomeno tende a crescere ancora.

Alcuni dati importanti giungono da studi epidemiologici sulla popolazione infantile dove la prevalenza della dermatite atopica è passata dal 3% degli anni 60 al 10-15% attuale. In crescita si sono anche dimostrate la rinite allergica, con una media del 10%, e in particolare, l'asma con valori che superano il 10% in alcuni centri urbani.

Le Associazioni scientifiche a livello mondiale concordano sul fatto che l'unica vera arma per contrastare l'allergia sia la prevenzione, e di conseguenza la direzione verso cui muoversi è quella di una diagnosi precoce per evitare che l'allergia si manifesti con una sintomatologia grave.

Nei bambini di età inferiore ai 3 anni i sintomi sono prevalentemente a livello cutaneo e gastrointestinale, per evolvere con l'età a problemi dell'apparato respiratorio. Infatti si verifica uno shift delle IgE verso gli alimenti della prima infanzia ad allergeni inalanti, più tipici dell'adulto. Questo concetto di "marcia allergica" intesa come un percorso che si verifica nella maggior parte dei casi spiega e valorizza l'importanza di una diagnosi precoce come forma di prevenzione.

Il meccanismo patogenetico alla base di una reazione allergica è mediato da anticorpi di tipo IgE.

Le IgE sono anticorpi denominati anche reagine; hanno un peso molecolare di 196.000 ed un coefficiente di sedimentazione di 8S.

Esse appartengono alle γ globuline, migrano velocemente in elettroforesi, hanno un contenuto in carboidrati

del 12% e consistono di 2 catene leggere (sia del tipo kappa che del tipo lambda) e di 2 catene pesanti del tipo ϵ . Le IgE sono anticorpi in grado di legarsi sulla superficie dei mastociti tissutali o dei basofili circolanti.

Quando l'allergene si fissa su due molecole vicine di IgE realizzando un "ponte" viene indotta una reazione che determina la liberazione di mediatori quali l'istamina ed altre ammine vasoattive, in grado di produrre danni tissutali e la relativa, appariscente, sintomatologia.

Le IgE sono generalmente molto basse nel nostro organismo e raggiungono livelli rilevabili solo durante la manifestazione allergica. I sintomi clinici sono l'espressione più chiara ed evidente del processo allergico, ma ne rappresentano solo la parte terminale, o punta, della piramide, alla base della quale si trovano numerosi fattori.

In primo luogo la malattia allergica è caratterizzata da una predisposizione genetica a sviluppare allergia (atopia). Il concetto è che viene ereditata una predisposizione a sviluppare e produrre IgE specifiche solo per alcuni allergeni, infatti un soggetto atopico non si sensibilizza a tutto. Tuttavia la predisposizione genetica è una condizione necessaria ma non sufficiente per sviluppare allergia; infatti perché un soggetto atopico diventi allergico è necessaria l'esposizione o il contatto con l'allergene, attraverso cui si arriva al processo di sensibilizzazione con produzione di IgE specifiche. In questa fase del processo avviene la presentazione antigenica ai linfociti B che, in seguito ad appropriati stimoli, si trasformano in plasmacellule che iniziano a sintetizzare IgE specifiche per un particolare allergene.

La comparsa delle manifestazioni cliniche avviene tipicamente pochi istanti dopo l'esposizione.

Ma quando la reazione si esaurisce dal punto di vista sintomatologico non vuol dire che la reazione sia conclusa. E' necessario tenere conto che la reazione allergica è sempre accompagnata da una risposta infiammatoria e che questa può persistere nel tempo anche in assenza di esposizione allergica.

Quindi la malattia allergica ha come fondamento la predisposizione genetica e la sensibilizzazione a cui si susseguono una serie di eventi fisiopatologici che avvengono durante la reazione allergica e di cui le manifestazioni cliniche sono solo la punta della piramide.

Per riuscire a rallentare o bloccare la marcia allergica bisogna considerare la prevenzione per i soggetti con familiarità per l'allergia e soprattutto una diagnosi precoce: le IgE compaiono prima dei sintomi e rappresentano dei marcatori dello stato di atopia in grado di differenziare bambini atopici da quelli non atopici.

Il Sistema Qualità che si va a implementare nei laboratori, con i relativi cambiamenti nella gestione delle organizzazioni, ha generato indubbi effetti positivi sulla metodologia lavorativa e ancor più sulla cultura degli operatori.

Nel laboratorio inoltre il nuovo concetto di conformità a modelli ISO o a procedure da lungo tempo adottate, si è evoluto ed orientato all'ottenimento del risultato applicando un'attenta pianificazione delle risorse e dei processi, mirata ad ottenere risultati qualitativamente elevati a costi di gestione più bassi possibile. Considerando la prevalen-

za delle varie patologie, si è potuto verificare che le allergie rappresentano uno dei fenomeni in più forte crescita, specialmente nel mondo occidentale, ed il ruolo del laboratorio sta diventando sempre più fondamentale nella corretta diagnosi del paziente atopico. Il laboratorio quindi, non può prescindere da un costante sviluppo delle tecnologie in uso, con il duplice compito di migliorare la qualità analitica contenendo sia i costi diretti che quelli indotti.

Su tali premesse è stato valutato il sistema UniCAP 1000 sia dal punto di vista analitico che di interfacciamento al sistema informativo centralizzato, sia in termini di confronto con la metodica precedentemente in uso (Pharmacia Cap System). Per questo lavoro sono state eseguite prove di precisione intra ed inter-assay, correlazioni sia per le IgE totali che per alcuni allergeni, oltre a tutta una serie di prove di handling per valutare l'effettivo miglioramento necessario alla riorganizzazione di un settore molto importante quale l'allergologia in vitro.

CARATTERISTICHE DEL SISTEMA

Lo studio è stato effettuato sul sistema UniCAP 1000 (Pharmacia *Diagnostics*, Uppsala, Svezia), il nuovo strumento in fluorimmunoenzimatica in automazione totale. UniCAP 1000 è in grado di effettuare test di allergometria e marcatori dell'infiammazione in situazione di reale walk-away. Il sistema può gestire 15 metodiche delle quali 3 in contemporanea ed esegue 1.200 test senza l'intervento dell'operatore. I reagenti necessari per 10.000 determinazioni e più di 500 allergeni differenti sono refrigerati on board, controllati da lettori di bar-code e collegati al software di gestione per la verifica delle quantità, del lotto, delle scadenze e per la registrazione di tutti i dati al fine di garantire una completa tracciabilità per ogni esame effettuato. Anche i 200 sieri caricabili contemporaneamente vengono identificati tramite bar-code e testati secondo quanto ricevuto dal computer centrale. I campioni sono identificati da un lettore di codice a barre interno. I reagenti sono conservati "on board" in ambiente refrigerato e la calibrazione memorizzata viene controllata in ogni seduta con l'utilizzo di due sieri di riferimento.

Le condizioni di reazione vengono tenute sotto completo controllo dallo strumento che assicura la standardizzazione dei tempi e delle temperature di dosaggio. I risultati dei test vengono verificati, approvati e nuovamente inviati al mainframe per la loro refertazione e distribuzione ai reparti o ai pazienti.

Il sistema presenta un'elevata cadenza analitica (un esito ogni 15") unita ad un'ampia versatilità d'impiego, permette infatti l'esecuzione di sedute analitiche notturne grazie alla funzione di accensione e spegnimento automatico, garantendo cioè potenzialità analitiche elevate nei periodi di maggior richiesta di esami, legati alla stagionalità degli allergeni (primavera ed autunno).

MATERIALI E METODI

Il metodo utilizzato nelle prove di valutazione è il dosaggio delle IgE allergene-specifiche (UniCAP Specific IgE, Pharmacia *Diagnostics*, Uppsala, Svezia), basato

Tabella 1
Allergeni valutati

Allergene	
Codice	Nome
t9	Olea europea
w21	Parietaria judaica
g6	Phleum pratense
t3	Betulla verrucosa
w6	Artemisia vulgaris
d1	D. Pteronyssinus
f1	Albume
e1	Epitelio di Gatto

sulla tecnologia ImmunoCAP in cui gli allergeni sono covalentemente legati ad un carrier idrofilico di cellulosa ad alta capacità di legame. (Figura 1).

La struttura del test è quella del classico sandwich immunoenzimatico in cui le IgE Specifiche del paziente complessano con gli allergeni legati alla fase solida e vengono successivamente evidenziate mediante legame con anticorpi Anti-IgE coniugati con un enzima (Beta-galattosidasi) in grado di attivare il composto fluorescente altrimenti inattivo.

La fluorescenza emessa viene misurata e rapportata alla curva di calibrazione per fornire il valore in kUa/L delle IgE Specifiche presenti nel siero. Il principio del test sequenziale, in quanto viene effettuato un lavaggio dopo ogni aggiunta di reagenti, è ideale per l'identificazione e la misura di analiti anche presenti in bassissime concentrazioni. Ne conseguono: elevata sensibilità, elevata specificità, ampio range di lettura (0,35 - 100 kUa/L) con linearità su tutto l'intervallo.

La piena rispondenza di questo metodo ai requisiti fissati dal NCCLS (eccesso di allergene, linearità delle diluizioni, buon livello di precisione e riferimento allo standard internazionale WHO 75/502 per le IgE umane) garantisce che il test sia realmente quantitativo. (Figura 2 a-b-c-d)

PROVE DI PRECISIONE

In Tabella 1 sono riportati gli allergeni selezionati per

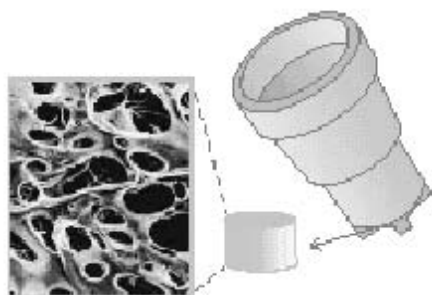


Figura 1
Struttura ImmunoCap

le prove di precisione, scelti tra quelli maggiormente richiesti nel nostro laboratorio. I sieri utilizzati provengono da tre pool liofilizzati ricostituiti con acqua bidistillata. Per ciascuno degli allergeni sono state effettuate prove di riproducibilità all'interno di una singola seduta analitica (intra-assay) e tra cinque sedute differenti (inter-assay).

La precisione nella prova intra-assay è stata verificata calcolando la variabilità analitica espressa come CV% di venti replicati mentre per le prove inter-assay è stato considerato il CV% delle medie dei duplicati per ciascuna delle cinque sedute.

CORRELAZIONE CON I METODI PRECEDENTEMENTE IN USO

IgE totali

Sono state effettuate alcune sedute analitiche, per il dosaggio delle IgE totali sia con il sistema UNICAP 100 (metodo in uso) che con il nuovo strumento UNICAP 1000, e i dati ottenuti sono stati elaborati statisticamente.

IgE specifiche

Analogamente sono stati testati numerosi campioni per gli allergeni più rappresentativi di ogni famiglia (acari, pollini, derivati epidermici, alimenti, muffe) con il sistema in uso Pharmacia CAP Systems parzialmente automatizzato su AUTOCAP, e con il nuovo strumento.

PROVE DI MANUALITÀ

Le prove di manualità (handling) sono state condotte misurando dettagliatamente i tempi impiegati per effettuare tutte le fasi necessarie per l'esecuzione del dosaggio

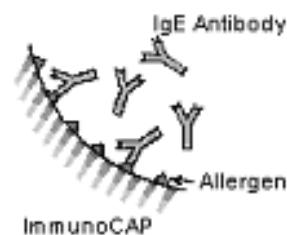


Figura 2
Schema della reazione immunoenzimatica

a Gli allergeni legati covalentemente all'ImmunoCap reagiscono con le IgE specifiche presenti nel siero del paziente



b Dopo lavaggio, attraverso il quale viene eliminato tutto ciò che non ha reagito, viene aggiunto un anticorpo anti-IgE marcato con un enzima, la β -galattosidasi



c Dopo la seconda incubazione, l'anticorpo anti-IgE marcato che non si è legato viene eliminato con un ulteriore lavaggio. Successivamente viene aggiunta la soluzione di sviluppo, cioè il substrato specifico dell'enzima utilizzato per marcare l'anticorpo (4-metilumbelliferil-β-D-galattoside)



d Dopo l'aggiunta di sodio carbonato che blocca la reazione viene misurata la fluorescenza dell'eluato che sarà direttamente proporzionale alla quantità di IgE specifiche presenti nel siero del paziente

dal set-up alla produzione del risultato analitico.

I tempi sono stati registrati più volte per raggiungere una media e minimizzare eventuali differenze dovute al caso o all'operatore.

I valori di RPI (Relative Productive Index) e il calcolo del Unattended Time sono stati realizzati utilizzando il dato registrato col caricamento dei reagenti sufficienti ad una normale seduta di routine e considerando un numero di test medio giornaliero (610) in modo che i risultati possano avvicinarsi il più possibile a quella che è la realtà e quindi le esigenze del nostro laboratorio.

RISULTATI

Prove di precisione

I livelli di variabilità analitica nelle prove effettuate si sono dimostrati molto buoni per quasi tutti gli allergeni restando abbondantemente al di sotto del 15% raccomandato dal NCCLS nelle sue linee guida.

In particolare tutti gli allergeni testati hanno mostrato coefficienti di variazione compresi tra il 2 e il 7 % nella prova di riproducibilità intra-assay (Tabella 2).

Anche il dato della prova tra sedute differenti (inter-assay) sottolinea l'elevata riproducibilità del sistema con coefficienti di variazione mediamente compresi tra il

5 e il 8 % (Tabella 3).

Correlazione con i metodi precedentemente in uso

IgE totali

Le prove effettuate su un totale di 120 campioni hanno dimostrato un'ottima correlazione tra le due metodiche ($y=1,1x + 7,5$ $r=0,9988$) (Figura 3)

IgE Specifiche

I risultati ottenuti dalla correlazione di 914 dati di IgE specifiche sono sicuramente molto buoni, infatti presentano r pari a 0.99 e la retta $y=0,99x + 0,19$. (Figura 4)

Prove di manualità

Si è proceduto alla registrazione dei tempi di Set-up e di Process in una seduta di routine (Tabella 4).

La scelta della quantità di reagenti da caricare è stata effettuata a secondo delle necessità che una seduta media avrebbe richiesto (circa 610 test) e considerando che numerosi reattivi sono già on board per periodi sufficientemente lunghi. La fase di set-up si compone di operazioni indipendenti dall'operatore (Funzione Load e Start) e di tempi invece che potrebbero dipendere dall'esperienza di chi carica lo strumento. La somma di questi dati fornisce l'ammontare del tempo che l'operatore deve necessariamente dedicare allo strumento per avviare il dosaggio e che è risultato essere di 9 minuti.

Terminate queste operazioni ha inizio la fase di Process in cui lo strumento porta a termine il dosaggio in maniera completamente automatica (walk-away) e in cui l'operatore non deve necessariamente essere presente

Tabella 2

Allergeni KUa/L	t9	w21	g6	t3	w6	d1	f1	e1
	3,07	3,37	14,20	9,10	12,00	9,65	10,40	9,78
	3,00	3,35	13,60	8,97	13,60	9,29	10,80	9,27
	2,90	3,37	13,60	8,56	12,70	10,10	11,10	9,24
	2,95	3,47	14,30	9,06	12,40	9,35	10,60	9,01
	2,82	3,63	12,70	8,91	12,30	9,34	10,30	9,58
	2,87	3,45	13,80	8,93	13,30	9,35	10,10	9,18
	2,99	3,43	13,20	8,63	12,50	9,36	10,30	8,99
	2,92	3,29	13,60	8,88	13,00	9,36	10,30	9,12
	2,89	3,33	13,30	8,81	12,00	9,17	10,10	9,51
	2,89	3,39	13,00	9,38	12,30	8,42	10,10	9,12
	2,86	3,36	13,40	9,31	12,50	8,78	9,93	9,63
	2,90	3,40	14,70	9,81	12,70	8,67	10,00	9,64
	2,99	3,51	15,10	8,75	12,60	8,54	10,20	9,70
	2,99	3,40	15,20	10,00	12,80	9,04	10,50	9,03
	2,91	3,53	14,90	10,10	12,90	9,01	10,90	9,63
	2,98	3,55	15,50	9,43	12,80	8,99	10,70	9,20
	3,04	3,48	15,30	9,72	13,00	98,93	10,30	9,35
	3,03	3,58	15,80	9,01	12,70	8,89	10,30	9,25
	2,96	3,54	15,00	9,03	12,70	8,37	9,88	9,77

Tabella 3

Allergene	Seduta 1	Seduta 2	Seduta 3	Seduta 4	Seduta 5	Media	CV%					
t9	3,07	3,00	2,75	2,67	2,82	2,70	2,84	2,75	3,04	3,17	2,881	6,14
w21	3,37	3,53	3,30	3,22	3,05	3,02	3,02	3,05	3,57	3,48	3,261	6,99
g6	14,2	13,6	12,6	13,3	13,6	13,2	12,9	13,2	14,5	15,1	13,62	5,56
t3	9,10	8,97	9,35	9,21	9,63	9,94	9,68	9,64	10,7	10,4	9,662	6,00
w6	12,0	12,6	12,1	11,7	12,4	12,7	12,3	12,3	14,0	14,0	12,61	6,43
d1	9,65	9,29	8,32	8,36	8,21	8,62	8,99	8,47	9,71	9,25	8,887	6,26
f1	10,4	10,8	9,76	10,0	10,0	9,64	10,7	10,7	11,8	11,4	10,52	6,90
e1	9,63	9,64	9,56	8,69	9,73	9,36	9,52	9,08	11,1	10,5	9,584	8,22

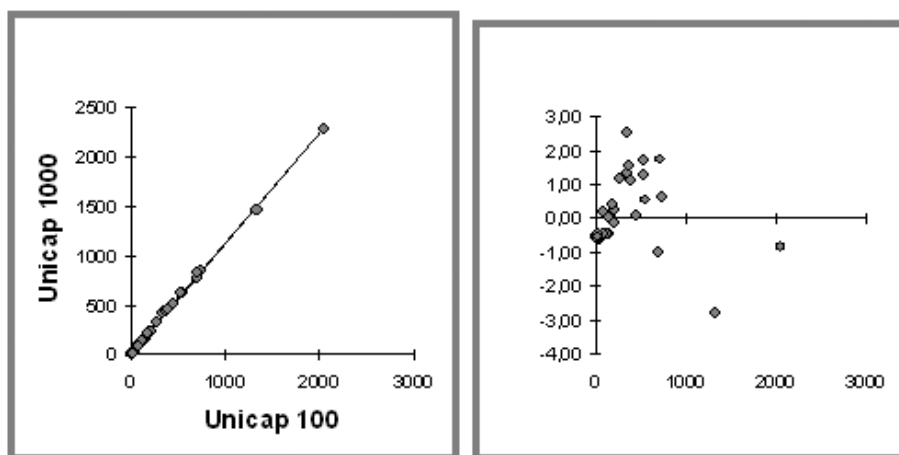


Figura 3
 correlazione lineare (sx), plot di Bland-Altman (dx)

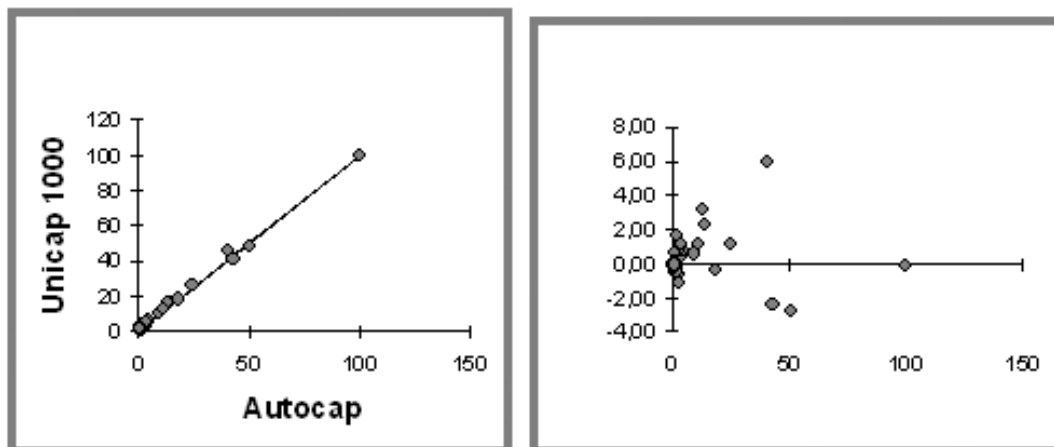


Figura 4
 correlazione lineare (sx), plot di Bland-Altman (dx)

(Unattended Time). Al termine l'operatore controlla la calibrazione, il controllo interno di qualità e convalida i risultati.

Il rapporto tra il tempo che l'operatore deve dedicare allo strumento (tempo-uomo) ed i risultati conseguiti nella seduta fornisce il tempo-uomo necessario per produrre un esito: 0,9 secondi. Da questo parametro si ricava l'indice di produttività relativa (RPI), spesso utilizzato per valutare la produttività ed il livello di automazione di un sistema. Esso rappresenta il numero di esiti ottenibili in una ora effettiva di tempo-uomo e che in questa sperimentazione risulta essere uguale a 4.000 test (Tabella 5).

La fase post analitica, non risulta rilevante dal punto di vista della tempistica in quanto composta da processi automatici di lavaggio e spegnimento dello strumento al termine del dosaggio con parametri preimpostati. Deve tuttavia essere incluso nel tempo-uomo il tempo (40") necessario per la esportazione dei risultati al mainframe.

DISCUSSIONE

Sul piano economico-finanziario i costi delle malattie allergiche hanno ricadute molto rivelanti e in gran parte occulte. Oltre agli elevati costi diretti che sono rappresentati da tutti i servizi necessari per la gestione e la cura dei pazienti affetti da patologie allergiche (visite specialistiche, farmaci, cure per la prevenzione), altrettanto se non superiori sono i costi definiti indiretti (giorni persi di lavoro, di scuola ecc.). Risulta evidente ed auspicabile nel prossimo futuro ridurre al massimo i tempi per la diagnosi e disporre di sistemi di misurazione delle IgE specifiche sempre più affidabili. La valutazione del nuovo UniCAP 1000 diventa così un momento importante per verificare la possibilità di

ridisegnare un settore di analisi strategico del nostro laboratorio.

Come logica necessità ci siamo avvalsi di indicatori per misurare le performance strumentali, e di valutare l'impatto dell'UniCAP 1000 sull'intera organizzazione intesa come insieme di risorse umane, risorse economico - finanziarie e qualità dell'outcome.

Risorse umane

La rapidità di risposta (2h 05'), l'accesso continuo randomizzato e la completa automazione del dosaggio analitico oltre che ridurre drasticamente l'impegno del personale da alcune ore a pochi minuti, creano le premesse per un Service Level degno delle analisi di chimica clinica. Il RPI viene incrementato oltre il 100% rispetto al sistema precedentemente in uso e questo significa un pari incremento della produttività senza penalizzazione dei costi.

Infine, l'elevato livello di informatizzazione del sistema UniCAP 1000 grazie al completo sistema di lettura interna dei bar-code, libera il personale da tutte le incombenze necessarie per la registrazione e la tracciabilità dei numerosi reattivi ed allergeni impiegati nelle analisi riducendo la possibilità di compiere errori casuali di origine manuale.

Questa rilevante riduzione del tempo dell'operatore nell'effettuazione analitica dei test, permette all'operatore la possibilità di dedicare più tempo allo step interpretativo e di validazione della seduta analitica; attuando pienamente le procedure di qualità necessarie a garantire risultati sicuri (valutazione controlli di qualità, validazione tecnica della seduta, confronto di risultati patologici con eventuali risultati precedenti e controllo, per quanto possibile, della congruenza delle richieste).

Risorse economico - finanziarie

La grande quantità di sieri analizzabili giornalmente (200 campioni più l'accesso continuo) e il numero degli allergeni in linea (500 estratti in fase solida) fanno dell'UniCAP 1000 il sistema ideale per i laboratori ad un ampio bacino d'utenza territoriale. Il processo di centralizzazione degli esami di specialistica grazie all'eliminazione dei centri di analisi a minor efficienza, e considerando l'elevato livello dell'offerta analitica raggiunto, porterà in futuro a significative riduzioni dei costi cosiddetti "dispersi" relativi alla manutenzione della strumentazione, approvvigionamento reagenti magazzino etc.

Un Service Level ad elevati standard qualitativi significa poter assicurare sempre una risposta immediata o comunque in giornata contribuendo sensibilmente a ridurre i tempi di diagnosi, degenza, etc.

Tabella 5
Indici di produttività

Parametro	
N□ medio test/giorno	610
Tempo uomo	9' 08"
Tempo uomo/risultato	0,9"
RPI	4.000

Tabella 4
Tempistica completa del dosaggio

	Step	Tempo uomo	Tempo progressivo
Preparazione macchina	Preparazione lista di lavoro	10"	0
	Caricamento reattivi	4' 39"	
	Funzione di avvio	15"	6'
	Lavaggio e caricamento sieri	2' 54"	
Dosaggio		-	25'
		30"	
	Validazione analitica		2h 05'
	Primo risultato		4h 38
	Esportazione risultati	40"	

Qualità dell' outcome

I livelli di precisione raggiunti in allergometria dal sistema UniCAP 1000 sono inferiori al 7% (intra-assay) e 8% (inter-assay). Si tratta di performance che testimoniano l'eccezionale livello di standardizzazione raggiunto nella preparazione dei numerosi reattivi impiegati in questo particolare tipo di analisi soprattutto per quanto riguarda l'estratto allergenico per sua natura complesso e difficile da purificare e stabilizzare.

Va sottolineato inoltre che l'elevata standardizzazione raggiunta apporta un riscontro economico positivo, ben sapendo che un elevato grado di precisione analitica si traduce in un minor numero di campioni ripetuti per controllo con andamento di tipo esponenziale che coinvolge tutta la gestione clinica del paziente allergico.

CONCLUSIONI

In linea con le moderne strategie aziendali e nell' ottica dei bisogni primari del paziente abbiamo valutato il nuovo sistema analitico UniCAP 1000 nella ricerca di una maggiore efficacia, tempestività ed efficienza dei processi.

Se è vero che le principali dimensioni che governano i Processi di analisi (Figura 5) sono Qualità, Servizi, Costi e Tempo, il miglioramento esige l'aumento costante della qualità di prodotto e di servizio e la diminuzione dei costi e del tempo.

UniCAP 1000 si è rivelato un sistema di allergodiagnostica completamente automatico, computerizzato, multi-tasking, costantemente accessibile, in grado di operare in condizioni random e con gestione prioritaria degli esami urgenti. Progettato per ridurre al minimo gli interventi dell' operatore ed i tempi di attesa del risultato analitico ha nel contempo migliorato il livello di automazione della tecnologia ImmunoCAP che da anni rappresenta il punto di riferimento mondiale dell' allergologia in vitro.

La ricerca della migliore qualità possibile ci obbliga a perseverare e a finalizzare le nostre risorse alla realizzazione dei miglioramenti nei parametri critici delle prestazioni. Negli ultimi anni la richiesta media di allergeni per paziente è aumentata considerevolmente specie per quanto riguarda gli allergeni alimentari, probabilmente anche a causa delle mutate abitudini nutrizionali e alla maggior offerta di prodotti esotici impiegati soprattutto nelle cucine etniche ed orientali. Tale aumento si traduce per il laboratorio in un onere maggiore nella gestione del magazzino allergeni, ed è proprio in questa direzione che ci auguriamo di poter usufruire a breve, di un ulteriore aggiornamento tecnologico del sistema per quanto concerne la completa automazione nella gestione delle scorte del magazzino.

L'obiettivo potrebbe essere quello di disporre di un software esperto abile a gestire livelli di sicurezza e livelli di riordino per garantire un' autonomia di almeno 20-25 giorni di allergeni "on board". Questa soluzione potrebbe avere ricadute positive sull' efficacia dello stoccaggio con una razionalizzazione degli approvvigionamenti ed una inevitabile riduzione dei costi dei livelli di scorta. Nelle moderne filosofie di gestione aziendale il magazzino è

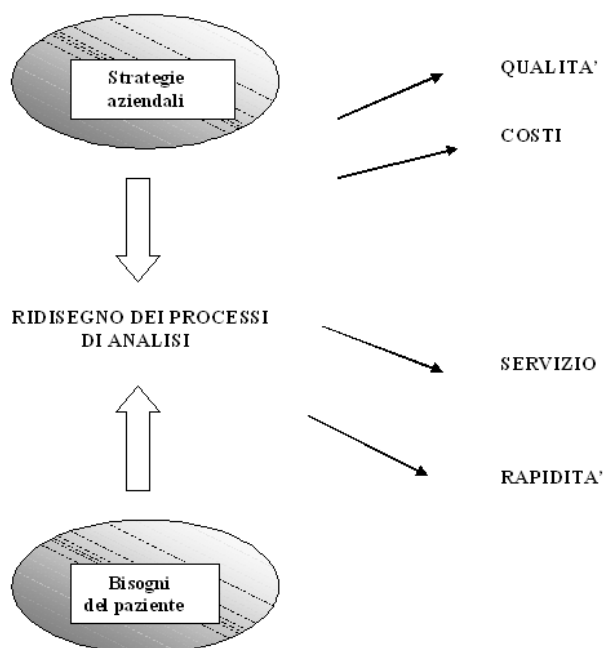


Figura 5
percorso clinico diagnostico: approccio multifunzionale

considerato un'enorme fonte di spesa.

Inoltre viste le previsioni sulla grande quantità di risultati giornalieri da gestire e validare clinicamente, diventerà indispensabile implementare un software dedicato all'analisi dei risultati. Diverrà perciò necessario utilizzare un sistema esperto basato su regole di congruità che tenga conto delle positività ai vari allergeni sia all'interno delle famiglie che fra famiglie diverse (reattività multiple). Dovrà inoltre, tramite meccanismi di reflex test automatici, migliorare ulteriormente l'affidabilità analitica e l'outcome clinico contribuendo ulteriormente ad abbassare i costi di gestione.

BIBLIOGRAFIA

1. Plebani M, Borghesan F, Faggian D. Clinical efficiency of in vitro and vivo tests for allergic diseases. *Ann allergy* 1995; 74(1) : 23-8
2. Johansson SGO, Yman L. In vitro assay for immunoglobulin E. *Clin Rev Allergy* 1988;6(2):93-139
3. Johansson SGO, ed. Clinical Workshop. IgE antibodies and the Pharmacia Cap System in allergy diagnosis. Lidköping:Landstroms 1988
4. Axèn R, Drevin H, Kober A, Yman L. A new laboratory diagnostic system applied to allergy testing (Abstract) *N Engl Reg Allergy Proc* 1988;9:503.
5. William PB et al. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1221-30
6. Kulig M., Bergmann R., Klettke U., et al. Corso naturale della sensibilizzazione verso allergeni alimentari ed inalanti durante i primi 6 anni di vita. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-9
7. Errigo E. MALATTIE Allergiche. Lombardo editore. 1999

8. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. (Eds.). Immunologie. Huber, Bern, 1996
9. D'Amato G. Patologia allergica respiratoria, Kurtis, Milano, 1993
10. Aalberse R.C. Mapping of allergen epitopes by antibodies. In: Godard Ph., Bousquet J., Michel F.B. (Eds). Advances in allergology and clinical immunology. Parthenon Pub., Carnforth-Park Ridge, 1992,p.103.
11. Cromwell O. Biochemistry of allergens. In: Kay A.B. (Ed.). Allergy and allergic diseases. Blackwell Science, Oxford, 1997, p.797.
12. Fernandez - Caldas E. Mite species of allergological importance in Europe. Allergy 52: 383, 1997.
13. Barnes R. M. R. Principles and interpretation of laboratory tests for allergy. In : Kay A. B. (Ed.). Allergy and allergic diseases. Blackwell Science, Oxford, 1997, p.997.
14. Klisner S., Lowenstein H. Allergen extracts and standardization. In : Kay A.B. (Ed.). Allergy and allergic diseases. Blackwell Science, Oxford, 1997, p.825
15. Van ree R. Analytic aspects of the standardization of allergenic extracts. Allergy 52: 795, 1997