

de eerste maanden sterker af van het landelijk gemiddelde dan de resultaten van het KCHL. Deze afwijking blijft echter beneden de aktiegrens (0,02) en wordt kleiner in de daaropvolgende maanden.

Bij het bekijken van de reproduceerbaarheid (figuur 2) valt het verschil tussen de satellietlaboratoria onderling op. De reproduceerbaarheid, die bereikt wordt op de verkoeverkamer (hier voeren de supervisors de QC uit) is duidelijk beter vergeleken met de reproduceerbaarheid die de IC en de afdeling verloskunde halen. Door deze laatste afdelingen werd de actiegrens (0,02) regelmatig overschreden.

Verbruiksgoederen

Wij hebben de uitgifte van de verbruiksgoederen voor de satellietlaboratoria gedurende zes maanden geregistreerd. Behalve een hoger verbruik van bufferoplossingen konden wij geen andere verschillen met het KCHL vaststellen.

Conclusies

- De satellietlaboratoria verrichten meer dan de helft van het aantal bloedgasbepalingen binnen het SFG.
- De ondersteuning van de satellietlaboratoria vanuit het KCHL vraagt mankracht (0,5 dag/week).
- De kwaliteit (QC) is redelijk maar blijft aandacht vragen.

Het blijft belangrijk om zeer regelmatig contact te hebben met deze satellietlaboratoria om snel in te kunnen spelen op storingen, foutmeldingen, het hanteren van de QC en om eventueel extra instructie te geven. Daarvoor wil men per analyzer inzicht hebben in de kalibratiegegevens, de aard en de frequentie van

de foutmeldingen, het gebruik van de QC-materialen en de resultaten hiervan.

Tot nu toe is dit alleen mogelijk door bij de verschillende apparaten te gaan kijken. Maar het kost het KCHL onevenredig veel tijd als dit, idealiter, dagelijks zou gebeuren.

Toekomst

Om het verlenen van de kwaliteit op afstand verder te verbeteren zijn wij in samenwerking met de firma Corning het volgende experiment gestart: In een test-situatie hebben wij twee bloedgasanalyzers (KCHL en IC) via het ziekenhuisnetwerk aangesloten op een PC, waarop het Ciba Corning Communicatie (3C-systeem) draait. Deze PC staat binnen het KCHL opgesteld. Continu worden naar deze PC de kalibratiegegevens, de foutmeldingen, de QC resultaten en de uitslagen van patiëntenmonsters doorgezonden. Een analist kan meerdere malen per dag de status van deze analyzers bekijken en aan de hand van de beschikbare gegevens beoordelen of het noodzakelijk is contact met het satellietlaboratorium op te nemen. Tevens is het mogelijk op afstand de analyzer opdracht te geven een kalibratie uit voeren. Als laatste optie kunnen zelfs één of meerdere elektroden uitgesloten worden van gebruik.

Onze eerste ervaringen met dit 3C-systeem zijn positief. Het systeem maakt het inderdaad mogelijk om op afstand continu geïnformeerd te zijn over de status van de apparatuur die buiten het KCHL geplaatst is. Daarnaast leert een dergelijke test dat enkele aanpassingen in de software welkom zijn. De firma Corning is daarmee bezig. Over onze resultaten van de volgende fase van het onderzoek zullen wij graag rapporteren.

Ned Tijdschr Klin Chem 1995: 20: 96-103

Evaluatie van het ALK Magic Lite SQ allergiesysteem

J.D.E. van SUIJLEN, J. de LIJSTER de RAADT en A.W. van TOORENENBERGEN

Met het Magic Lite SQ allergiesysteem (ML) kan middels een snelle immunochemiluminometrische assay de bepaling van totaal en specifiek IgE in huumaan serum plaatsvinden. Daarbij bestaat de mogelijkheid om met een mengsel van allergenen te screenen op de aanwezigheid van een inhalatie-allergie of een voedselallergie. Het ML-systeem heeft onder alle geteste omstandigheden een imprecisie, die kleiner dan 15% is. De absolute meetuitkomsten ver-

tonen een goede correlatie met CAP RIA (gemiddeld $r=0,883$). Wel is daarbij duidelijk dat CAP RIA voor de bepaling van specifiek IgE en de screening op aanwezigheid van specifiek IgE tegen voedingsmiddelen een grotere gevoeligheid heeft. Het omgekeerde geldt voor de screening op specifiek IgE tegen een mengsel van inhalatie-allergenen, waarbij ML duidelijk gevoeliger is dan CAP RIA. De klinische sensitiviteit en specificiteit zijn voldoende (gemiddelde efficiency 74,1%) voor alle testen op specifiek IgE tegen inhalatie-allergenen met uitzondering van E5 (honde-epitheel, efficiency 50,0%). De sensitiviteit van de bepaling van specifiek IgE tegen voedingsmiddelen is eveneens voldoende (>75%), de specificiteit is echter in alle gevallen, ook op CAP RIA, laag (gemiddeld 58%). De combinatie van een goede imprecisie, een goede correlatie met het CAP RIA-systeem en een

Afdeling Klinische Chemie, Academisch Ziekenhuis Sophia/Dijkzigt, Rotterdam

Correspondentie: Dr. J.D.E. van Suijlen, Afdeling Klinische Chemie, Academisch Ziekenhuis Sophia/Dijkzigt, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.
Ingekomen: 03.08.94

concurrerende prijs per test, maakt dat wij concluderen, dat het Magic Lite SQ allergiesysteem een verantwoorde uitbreiding is binnen het scala van allergie-analysers.

Tot het begin van de tachtiger jaren steunde de diagnostiek van onmiddellijke overgevoeligheidsreacties (type-I allergische reacties) in belangrijke mate op het klinisch beeld van de patiënt en een diversiteit aan huidtesten. Hoewel beide nog steeds een zeer belangrijke plaats binnen de diagnostiek innemen zijn er de laatste twintig jaar tal van extra indicatoren voor een allergische ziekte bijgekomen, deels algemeen toegepast (o.a. totaal en specifiek IgE) en deels op kleine schaal toegepast of nog in ontwikkeling (o.a. ECP, cytokines en histamine release (1)). De belangrijkste in vitro methode voor de diagnose van een IgE-gemedieerde allergische reactie tot op dit moment is de bepaling van specifiek IgE in serum, waarvoor de RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) met paperschijfjes (cellulose) als vaste fase jarenlang de meest gebruikte techniek is geweest (2). Tegenwoordig zijn gevoeliger, snellere en meer geautomatiseerde immunoassays beschikbaar, zoals het Pharmacia CAP-systeem en het DPC AlaSTAT-systeem (3). Recent is het ALK Magic Lite SQ allergiesysteem (ML) aan het arsenaal van moderne immunoassays toegevoegd (4). De introductie ervan in Nederland eind 1993, ging gepaard met een evaluatie op het laboratorium Allergologie van het Dijkzigt Ziekenhuis in Rotterdam. Deze evaluatie vond plaats op verzoek van de leverancier (ALK Benelux B.V., Houten), en betrof met name onderzoek naar de imprecisie van het systeem en correlatie ervan met de intracutane huidtest en met het Pharmacia CAP RIA-systeem, dat routinematig op het laboratorium Allergologie gebruikt wordt. In tegenstelling tot eerdere evaluaties werd niet alleen gekeken naar specifiek IgE tegen inhalatie-allergenen maar ook naar totaal IgE en specifiek IgE tegen voedselallergenen (4).

MATERIALEN EN METHODEN

Magic Lite SQ allergiesysteem (ML)

Dit systeem is een combinatie van de door Ciba Corning (Medfield, Massachusetts, USA) ontwikkelde Magic Lite technologie en de SQ-gestandaardiseerde allergie extracten van ALK Laboratories (Horsholm, Denemarken). Het systeem bestaat primair uit een Magic Lite II analyser, een automatisch wasstation en een PC met de benodigde "software". Bemonstering kan plaatsvinden m.b.v. een zogenaamde Allergy Manager, indien een meer geautomatiseerd systeem gewenst is kan ook via de meegeleverde "software" een Tecan pipetteerstation ingezet worden.

Middels een snelle immunochemiluminometrische assay kan met dit systeem de bepaling van totaal en specifiek IgE in humaan serum plaatsvinden. Er bestaat de mogelijkheid om met een mengsel van allergenen te screenen op de aanwezigheid van een inhalatie-allergie (allergy screen) of een voedselallergie (voedselmix; er zijn diverse mengsels beschikbaar).

In het kort verloopt de bepaling van specifiek IgE en mengsels daarvan als volgt.

Het allergeen (250 µl), covalent gebonden aan paramagnetische deeltjes, wordt gewassen en gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur geïncubeerd met 25 µl (specifiek IgE en voedselmix) of 50 µl (allergy screen) patiëntenserum, standaard of controle. Na een tweede wasstap wordt een monoclonaal anti-humaan IgE gelabeld met een acridine-ester toegevoegd. Na incubatie (30 minuten bij kamertemperatuur), wassen en oxidatie in een alkalisch milieu wordt de fotomissie gemeten bij 426 nm in een Magic Lite II analyser. De totale bepalingsduur is 2 uur per serie (maximaal 200 bepalingen). Per meetserie specifiek IgE of voedselmix dient een 2-punts herkalibratie plaats te vinden, die gebaseerd is op een 10-punts ijklijn van timothee-gras (phleum pratense) standaarden, die "softwarematig" per lotnummer reagentia moeten worden ingevoerd. De resultaten worden uitgedrukt in gestandaardiseerde "units" per milliliter (range 1,43-800 SU/ml). Daarnaast kunnen de resultaten ook in de allergie-klassen worden uitgedrukt, waardoor deze in mindere mate afhankelijk zijn van de methode (tabel 1). De resultaten van de screening op inhalatie-allergenen worden volgens het voorschrift van ALK alleen als positief of negatief afgegeven, waarbij voor een positief resultaat geldt dat het aantal "Relative Light Units" (RLU's) groter dan 1,4 maal dat van een negatieve controle (in 3-voud gemeten) moet zijn. Daarnaast werden de resultaten door ons semi-kwantitatief als S/R (serum/referentie) ratio uitgedrukt, waarbij S = RLU (serum) en R = 1,4 x RLU (negatieve controle) (5).

De bepaling van totaal IgE vindt plaats volgens het 1-staps sandwichprincipe. Patiëntenserum, standaard of controle (25 µl) wordt gedurende 30 minuten geïncubeerd met 500 µl muis anti-humaan IgE (gekoppeld aan paramagnetische deeltjes) en 100 µl acridine-ester gelabeld gans anti-humaan IgE. De verdere procedure is vergelijkbaar met die voor de bepaling van specifiek IgE. De kalibratie vindt eveneens plaats middels een 2-punts herkalibratie op basis van een 7-punts ijklijn die gebaseerd is op totaal IgE standaarden, die getoetst zijn aan de WHO standaard voor totaal IgE (2nd IRP 75/204 (6)). De resultaten worden uitgedrukt in IU/ml. De bepaling is beschikbaar in 2 configuraties, die verschillen in meetrange, respectievelijk 2-3000 IU/ml (extended range) en 0-500 IU/ml (high sensitivity).

Tabel 1. Absolute waarden voor specifiek IgE gemeten op ML en CAP en de transformatie daarvan in allergieklassen

Magic Lite SU/ml	Magic Lite klasse	CAP kU _A /l	CAP klasse
<1,43	0	< 0,35	0
1,43-4,0	1	0,35-0,70	1
4,0-20,0	2	0,70-3,5	2
20,0-100,0	3	3,5-17,5	3
100,0-300,0	4	17,5-50,0	4
300,0-800,0	5	50,0-100,0	5
>800	6	>100,0	6

CAP RIA-systeem

Dit systeem werd reeds eerder uitvoerig beschreven (4). Alle bepalingen werden volgens de voorschriften van de leverancier uitgevoerd. In tegenstelling tot ML worden de bepaling van totaal en specifiek IgE beiden gekalibreerd met totaal IgE standaarden, die geijkt zijn op de WHO standaard voor totaal IgE. De resultaten van specifiek IgE bepalingen worden uitgedrukt in kU_A/l, die van totaal IgE in kU/l.

Geëvalueerde testen

- Totaal IgE (extended range)
- Specifiek IgE tegen de 11 in Nederland meest belangrijke allergenen, te weten D1 (huisstofmijt; dermatophagoides pteronyssinus), G3 (graspollen; dactylus glomerata), E1 (katte-epitheel), T3 (berk), W6 (Bijvoet), E5 (honde-epitheel), M3 (aspergillus fumigatus), F2 (koemelk), F1 (kippeiwit), F13 (pinda) en F14 (soja).
- Allergy screen, een screening op de aanwezigheid van specifiek IgE tegen een 20-tal inhalatie-allergenen te weten D1, D2, E1, E3, E5, G2, G5, G6, I6, M2, M3, M6, T3, T7, T9, T17, W1, W6, W9 en W19.
- Voedselmix F*1, screening op specifiek IgE tegen een 6-tal voedselallergenen te weten F1, F2, F3 (vis), F4 (tarwe), F13 en F14.

Kwaliteitscontrolematerialen

Voor totaal IgE werden BioRad Lyphocheck humaan serum "level" 2 (L1) en "level" 3 (L2) gebruikt, alsmede twee "levels" humaan poolserum (S1 en S2). Voor de overige bepalingen (specifiek IgE, allergy screen en voedselmix) werden Pharmacia specifiek IgE controle 1 (L1), specifiek IgE humaan poolserum laboratorium Algo Dijkzigt (L2) en twee levels humane poolsera (S1 en S2, verschillende sera per allergen en/of test) gebruikt.

Duplicerbaarheid, within-run imprecision

Op ieder van 3 achtereenvolgende dagen werden met alle geëvalueerde testen L1, L2, S1 en S2 in 10-voud bepaald binnen 1 run met het ML-systeem.

Reproduceerbaarheid, between-day imprecision

Gedurende 10 achtereenvolgende dagen werden dagelijks met alle geëvalueerde testen L1, L2, S1 en S2 in tweevoud bepaald met het ML-systeem. Deze procedure werd ook uitgevoerd met het CAP RIA systeem, waarbij totaal IgE, specifiek IgE tegen D1, G3, E1 en T3 en de phadiatop (screening op de aanwezigheid van inhalatie-allergenen) in L1 en L2 werden bepaald.

Methodenvergelijkingen CAP RIA - Magic Lite

Totaal IgE (extended range). Gedurende 5 dagen werd in 135 sera (20-40 sera per dag, gelijkmatig verspreid over het gehele meetbereik) de totaal IgE concentratie gemeten en vergeleken met eerdere metingen met CAP RIA.

Allergeen-specifiek IgE. Gedurende 3 dagen werd in

10-15 sera met CAP-klasse 0 en 20-40 sera met CAP-klasse 1 - 6 (met een zo groot mogelijke spreiding) de specifiek IgE-concentratie gemeten voor D1, G3, E1, T3, W6, E5, M3, F2, F1, F13 en F14 en vergeleken met eerdere metingen met CAP RIA.

Screening op IgE tegen voedingsmiddelen. 61 Humane sera werden verspreid over 3 dagen getest op de aanwezigheid van IgE tegen voedingsmiddelen met ALK voedselmix F*1. Bij eerdere metingen met CAP RIA (voedselmix Fx5) was in 12 sera het resultaat klasse 0 en in de overige sera klasse 1 - 6. Na vergelijking van de resultaten F*1 - Fx5 werden de discrepanties [klasse 0 (=negatief) op het ene systeem en klasse 1 - 6 (=positief) op het andere systeem] op beide systemen uitgesplitst voor de afzonderlijke voedselallergenen F1, F2, F3, F4, F13 en F14.

Screening op een mengsel van inhalatie-allergenen. 233 Humane sera werden verspreid over 5 dagen gemeten (ALK allergy screen). Bij eerdere metingen met CAP RIA (phadiatop) was het resultaat in 122 sera negatief en in de overige 111 sera positief. Bij discrepanties [S/R ratio kleiner dan 1 (= negatief resultaat) op het ene systeem en groter of gelijk aan 1 (= positief resultaat) op het andere systeem] werden alle in de ALK allergy screen aanwezige allergenen afzonderlijk ingezet. De Phadiatop werd in die gevallen uitgesplitst in D1, E1 en G3 en die allergenen met een positieve respons op ML (D2, E5, T3, M2, E3, G2, G5, G6, T7 en T9).

Statistische analyse absolute meetwaarden

De resultaten van de methodenvergelijkingen werden vergeleken middels de regressie-analyse volgens Passing en Bablok (7). Hiervoor werden de meetuitkomsten eerst logaritmisch getransformeerd en werden alle klasse 0 en klasse 6 resultaten verwijderd.

Klinische sensitiviteit en specificiteit

Bij 115 volwassenen met een klinische verdenking op een type-I allergische reactie (respiratoire aandoeningen, rinitis) werden intracutane huidtesten uitgevoerd met extracten van de meest voorkomende inhalatie-allergenen (ALK, Groningen). Daarnaast werd met ML en het CAP RIA het specifiek IgE bepaald voor D1, G3, E1, T3, W6, E5 en M3.

Bij 37 kinderen (geboortjaar 1992 en later) met een verdenking op een type-I allergische reactie (eczeem, respiratoire aandoeningen, rinitis, braken, diarree) en een positief resultaat met voedselmix Fx5, werden in 20 gevallen huidtesten (SAFT = Skin Application Food Test) met de verdachte voedselallergenen uitgevoerd (8, 9). Ook werd met ML en CAP RIA het specifiek IgE bepaald voor de betreffende allergenen.

De sensitiviteit en specificiteit werden bepaald aan de hand van de vergelijking met de huidtesten. Daarbij geldt voor de bepaling van specifiek IgE dat een uitslag vanaf klasse 1 positief is. Voor de intracutane huidtesten werden 3 concentraties allergeenextracten gebruikt: 0,3-3-30 BU/ml (ALK, Groningen). Een uitslag van 1+ of hoger wordt als positief beschouwd (10).

Tabel 2. Resultaten dupliceerbaarheidsmetingen ML-systeem. L1 en L2 zijn (commerciële) kwaliteitscontroles, S1 en S2 zijn humane poolsera

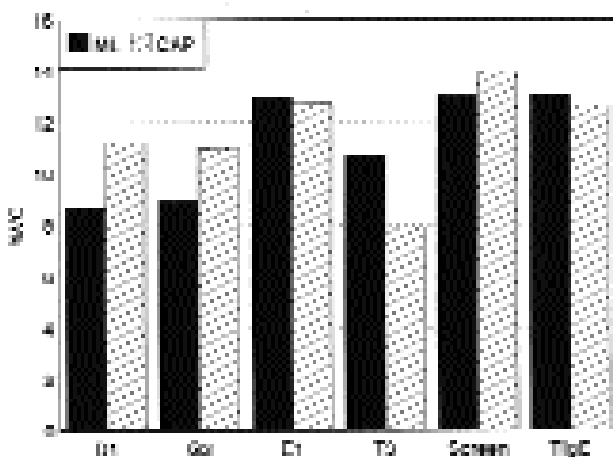
	D1	G3	E1	T3	Allergy Screen S/R-ratio	tIgE
	SU/ml	SU/ml	SU/ml	SU/ml		IU/ml
L1 gem	29,4	20,3	27,0	13,6	37,0	141
%VC	5,4	4,9	5,6	4,7	3,7	4,5
L2 gem	8,9	19,6	12,0	9,6	–	133
%VC	5,1	5,0	5,4	5,4	–	3,8
S1 gem	3,2	4,8	5,4	2,8	0,7	36
%VC	7,1	5,9	6,1	7,8	8,8	4,4
S2 gem	105,0	588,6	504,1	156,1	1,5	1068
%VC	5,2	7,8	9,9	5,8	7,3	8,2

Tabel 3. Resultaten reproduceerbaarheidsmetingen ML-systeem. L1 en L2 zijn (commerciële) kwaliteitscontroles, S1 en S2 zijn humane poolsera

	D1	G3	E1	T3	Allergy Screen S/R-ratio	tIgE
	SU/ml	SU/ml	SU/ml	SU/ml		IU/ml
L1 gem	29,6	20,4	26,8	14,5	39,3	131
%VC	3,3	11,3	12,2	10,6	13,0	13,2
L2 gem	10,3	20,8	13,6	10,7	-	119
%VC	14,1	6,4	12,1	11,8	-	13,0
S1 gem	3,5	5,0	5,1	3,0	0,8	32
%VC	7,1	8,1	8,6	9,7	10,4	12,1
S2 gem	116,2	595,7	523,5	162,7	1,7	1040
%VC	9,0	12,3	6,5	5,4	9,3	9,8

RESULTATEN

In tabel 2 staan de resultaten van de dupliceerbaarheidsmetingen weergegeven. De gemiddelde (within-run) imprecisie bedraagt 6,0% (range 3,7% - 9,9%). De resultaten van de reproduceerbaarheidsmetingen staan vermeld in tabel 3. Hier is de gemiddelde imprecisie 10,0% (range 3,3% - 14,1%). In figuur 1 worden de resultaten van de reproduceerbaarheidsmetingen op CAP RIA vergeleken met de overeenkomstige metingen op ML. Weergegeven is daarbij

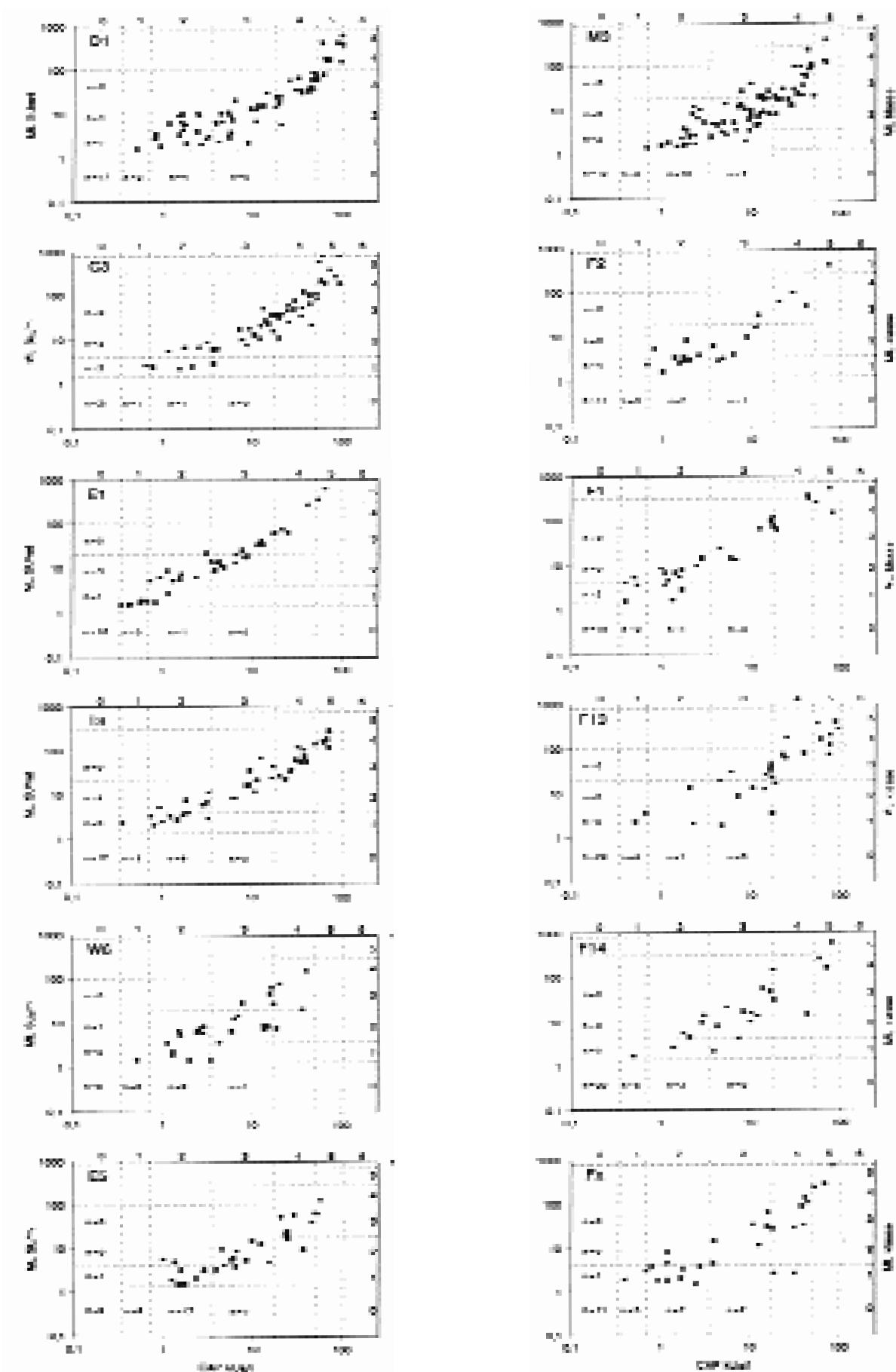


Figuur 1. Gemiddelde reproduceerbaarheid van ML en CAP RIA voor de bepaling van specifiek IgE tegen de in Nederland meest belangrijke inhalatie-allergenen, de screening op de aanwezigheid van een inhalatie-allergie (screen) en de bepaling van totaal IgE (tIgE).

de gemiddelde VC voor L1 en L2 tezamen. Daaruit blijkt dat de imprecisie van het ML-systeem vergelijkbaar is met die van het CAP RIA-systeem.

De resultaten van de methodenvergelijking op basis van de absolute meetwaarden staan weergegeven in figuur 2 (specifiek IgE, voedselmix), figuur 3 (totaal IgE, allergy screen) en tabel 4. Hieruit blijkt dat er een uitstekende correlatie bestaat (0,990) tussen de totaal IgE metingen op beide systemen, terwijl de correlaties voor de metingen van specifiek IgE (inclusief de voedselmix) goed genoemd mogen worden (gemiddeld 0,883; range 0,781-0,965). In figuur 2 zijn de resultaten tevens weergegeven op basis van een indeling in klassen. Numeriek weergegeven zijn die monsters met een klasse 0 resultaat op beide systemen en die resultaten waarbij op het ene systeem een klasse 0 (=negatief) en op het andere een klasse 1 - 3 (= positief) resultaat wordt gemeten, de zogenaamde discrepanties.

Voor de geëvalueerde inhalatie-allergenen geldt dat er in gemiddeld 37% van de gevallen (range 15,4% - 59,4%) sprake van klasse-overeenstemming is terwijl in 43% van de gevallen (range 32,8% - 49,2%) het verschil 1 klasse en voor 19% van de metingen (range 7,8% - 33,9%) het verschil 2 klassen is. Bij het grootste gedeelte daarvan (> 85%) is de ML-klasse lager dan de CAP-klasse. Voor de betreffende voedselallergenen geldt dat er in gemiddeld 52% van de gevallen (range 36,0% - 69,3%) klasse-overeenstemming is, terwijl bij 36% van de metingen (range 28,8% - 44,0%) het verschil 1 klasse en bij 11% van de metingen (range 1,9% - 18,0%) het verschil 2 klassen bleek te zijn.



Figuur 2. Methodenvergelijking CAP RIA (x) - ML (y) voor de bepaling van allergeen-specifiek IgE en IgE tegen een mengsel van voedselallergenen (F_x). De resultaten zijn zowel absoluut als op basis van de indeling in allergie-classes weergegeven. Numeriek weergegeven (n) zijn die resultaten met een klasse 0 resultaat op beide systemen en die resultaten waarbij op het ene systeem een klasse 0 (=negatief) en op het andere systeem een klasse 1-3 (= positief) resultaat wordt gemeten, de zogenaamde discrepanties.

Tabel 4. Methodenvergelijking ($y = ax + b$) CAP RIA (x) - ML (y)

Bepaling	helling (a)	correlatie (r)	aantal (n)
Totaal IgE	1,036	0,990	135
D1	1,015	0,885	64
G3	1,214	0,901	51
E1	1,021	0,965	39
T3	0,977	0,949	42
W6	1,045	0,781	28
E5	1,012	0,884	31
M3	1,117	0,850	75
F2	0,978	0,896	23
F1	1,097	0,950	28
F13	1,304	0,843	28
F14	1,173	0,866	24
Voedselmix	1,078	0,824	29

Bij nadere uitwerking van de discrepanties tussen beide systemen blijkt dat bij inhalatie-allergenen in gemiddeld 14% (range 8,8% - 39,1%) van de metingen en bij voedselallergenen in gemiddeld 12% (range 6,0% - 30,6%) van de metingen er een discrepantie op basis van de klassevergelijking bestaat. In het merendeel van de analyses, voor inhalatie-allergenen is dat 77% en voor voedselallergenen 80%, blijkt ML een negatief (klasse 0) en CAP een positief (klasse 1-3) resultaat te produceren.

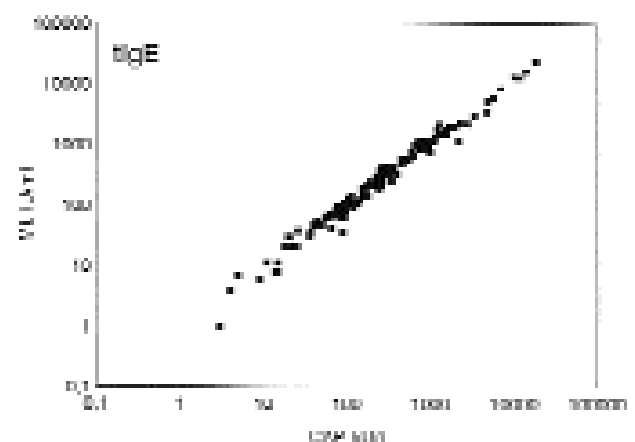
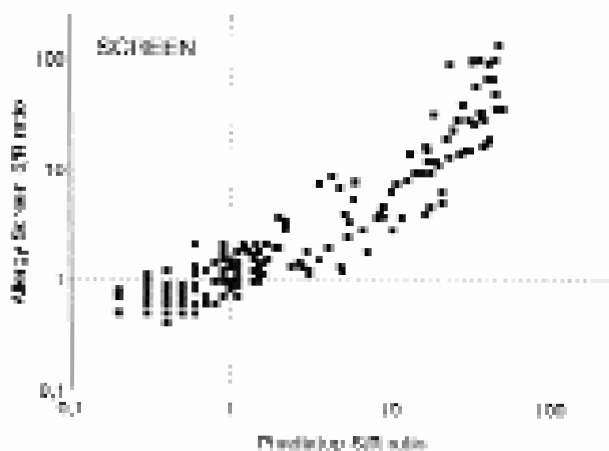
Van de 15 sera met een discrepantie in de vergelijking voedselmix F*1 - Fx5 hadden 14 sera een positief resultaat (klasse 1-3) op CAP RIA en een negatief resultaat (klasse 0) op ML, terwijl voor 1 monster het omgekeerde gold. Van deze 15 sera werden de afzonderlijke allergenen F1, F2, F3, F4, F13 en F14 op CAP RIA en ML ingezet. In slechts één geval bleken alle 6 de testen negatief te zijn, in de overige 14 gevallen kon daadwerkelijk een specifiek allergeen worden aangetoond met één of beide systemen. In het merendeel van de gevallen (n=11) was dat het F2-allergeen (koemelk), 3 maal het F1-allergeen (kippeiwit) en 1 maal het F13-allergeen (pinda).

Tabel 5. Correlatie met de intracutane huidtest op inhalatie-allergenen

Allergeen	Sensitiviteit %	Specificiteit %	Efficiency %
G3 CAP	92,2	87,5	90,9
ML	92,2	75,0	87,5
T3 CAP	91,5	63,0	81,1
ML	80,9	63,0	74,3
D1 CAP	87,5	59,1	78,2
ML	85,7	59,1	78,2
E1 CAP	86,7	78,9	84,4
ML	91,1	78,9	87,6
W6 CAP	97,0	45,5	76,4
ML	69,7	63,6	67,3
E5 CAP	90,5	50,0	82,7
ML	45,2	70,0	50,0
M3 CAP	75,0	53,3	60,9
ML	62,5	80,0	73,9

In figuur 3 staan de resultaten van de screening op inhalatie-allergenen weergegeven. In 209 van de 233 gevallen (90%) worden op beide systemen overeenkomstige resultaten geproduceerd. Van de 10% (n = 24) discrepante resultaten (positief op het ene en negatief op het andere systeem) heeft ruim 83% (n = 20) een positief resultaat met de allergy screen en een negatief resultaat met de phadiatop. Uitsplitsing van deze discrepanties duidt bij ML in 55% en bij CAP in 65% van de bepalingen op de aanwezigheid van één of meerdere inhalatie-allergenen, waarbij de allergieklasse in alle gevallen kleiner of gelijk aan 2 is. Aanvullend dient vermeld te worden dat van de 20 patiënten met een positief resultaat van de screening op ML en een negatieve respons op CAP er 5 een atopische constitutie hebben, 3 waarschijnlijk atopisch zijn en voor de overige 12 op basis van het klinisch beeld geen atopie vermeld werd in de status.

In tabel 5 en 6 staan de resultaten van het onderzoek naar de klinische sensitiviteit en specificiteit voor respectievelijk inhalatie- en voedselallergenen weergegeven. Voor de inhalatie-allergenen geldt dat de sensitiviteit en de specificiteit vergelijkbaar zijn voor de



Figuur 3. Methodenvergelijking CAP RIA (x) - ML (y) voor de screening op de aanwezigheid van een inhalatie-allergie (screen) en de bepaling van totaal IgE (tIgE).

Tabel 6. Correlatie met de huidtest op voedselallergenen (SAFT). E+: positief resultaat specifiek IgE bepaling; H+: positief resultaat huidtest

Allergeen	E+H+	E+ H-	E- H+	E- H-	sens. (%)	spec. (%)
F1 CAP	8	7	0	5	100	42
ML	8	7	0	5	100	42
F2 CAP	8	5	0	7	100	58
ML	6	3	2	9	75	75
F13 CAP	7	5	1	7	88	58
ML	8	5	0	7	100	58
F14 CAP	6	6	0	8	100	57
ML	5	4	1	10	83	71

bepaling van G3, T3, D1 en E1. Voor W6, E5 en M3 heeft CAP een grotere sensitiviteit en ML een grotere specificiteit. Dit resulteert in een gemiddelde efficiency van 79,2% voor het CAP- en 74,1% voor het ML-systeem.

DISCUSSIE

De firma ALK, bekend van de productie van allergeen-extracten voor huidtesten en hyposensibilisatietherapie, heeft met het Magic Lite SQ allergiesysteem een belangrijke stap op het gebied van de in-vitro allergiediagnostiek gezet.

De imprecisie van het systeem is onder alle omstandigheden < 15% en daarmee vergelijkbaar met de variatiecoëfficiënten zoals die voor het CAP RIA-systeem binnen ons laboratorium onder gelijkwaardige omstandigheden gemeten zijn (figuur 1). Met een gemiddelde "within-run imprecision" van 6% en een gemiddelde "between-run imprecision" van 10% wordt de goede reproduceerbaarheid van het systeem, die vanwege de beperkte standaardisering binnen de allergiediagnostiek zeer zwaar dient te wegen, nogmaals benadrukt.

Er is een goede correlatie tussen de bepalingen van zowel totaal als specifiek IgE op CAP RIA en ML indien de absolute meetwaarden met elkaar worden vergeleken (zie ook figuren 2 en 3 en tabel 4). Indien echter de resultaten op basis van een gebruikelijke indeling in allergie klassen (tabel 1) worden vergeleken is slechts in gemiddeld 37% van de geteste inhalatieallergenen en 52% van de betreffende voedselallergenen sprake van klasse-overeenstemming. In de overige gevallen is het verschil meestal 1 klasse waarbij in het merendeel van de metingen de ML-klasse lager is dan de CAP-klasse. Hoewel een CAP-klasse niet zondermeer met een ML-klasse mag worden vergeleken, kan dit in de praktijk toch consequenties voor de diagnostiek hebben indien het klasseverschil tot discrepante meetuitkomsten leidt, wat het geval is als op het ene systeem de uitslag negatief (klasse 0) en op het andere systeem de uitslag positief (klasse 1 of hoger) is. Dat is met name het geval voor E5, W6 en F2. Het relatief grote percentage discrepante meetuitkomsten (E5: 30,1%; W6: 34,6% en F2: 30,6%, waarvan het merendeel positief (klasse 1-3) op CAP en negatief (klasse 0) op ML), is mogelijk te verklaren uit het verschil in bereiding van de gebruikte allergeenextracten. De conclusie die uit het voorgaande getrokken kan

worden is dat het CAP-systeem een, in het algemeen, grotere gevoeligheid heeft dan het ALK-systeem. Indien aan de hand van de resultaten van het onderzoek gekeken wordt naar de aanwezigheid van inhalatieallergenen, is de situatie omgekeerd. Dan blijkt namelijk dat in 8,3% van de onderzochte sera op basis van de ML-uitslag (allergy screen) de aanwezigheid van specifiek IgE verondersteld kan worden terwijl daar via CAP (phadiatop) geen aanwijzingen voor zijn. Indien de sera met dus een positieve uitslag op ML en een negatieve uitslag op CAP worden uitgesplitst in de afzonderlijke allergenen blijkt in een groot deel van de gevallen op ML (11 van de 24 allergenen in 20 sera) het D2-allergeen hiervoor verantwoordelijk te zijn, terwijl slechts in 3 sera daarvan ook het D2-allergeen op CAP aangetoond kon worden. De mogelijke verklaring hiervoor is dat ALK in staat is om de afzonderlijke ingrediënten voor een mix afzonderlijk van elkaar en dus onder optimale omstandigheden te koppelen aan de paramagnetische deeltjes en daarna de mix samenstelt, terwijl Pharmacia gedwongen is om alle afzonderlijke allergenen in één keer te koppelen aan de cellulosefibers in de CAP. In tegenspraak met deze filosofie zijn echter de resultaten van de screening op de aanwezigheid van IgE tegen voedingsmiddelen met een voedselmix. Dan blijkt namelijk dat de discrepante uitslagen op één na allemaal veroorzaakt worden door een positieve respons op CAP RIA en een negatief resultaat op ML. Hiervoor blijken het F2- en (in mindere mate) het F1-allergeen verantwoordelijk zijn. Beide werden in de uitsplitsing vaak alsnog met ML gevonden terwijl dat voor het F2-allergeen met CAP in een aantal gevallen niet bevestigd kon worden.

Wat zijn de consequenties van dergelijke discrepanties in de meetuitkomsten? Vooralsnog dient dan de relatie met het klinisch beeld in het algemeen en de resultaten van de huidtesten in het bijzonder onderzocht te worden. Het klinisch beeld is daarbij uiterst subjectief gebleken daar blijkt dat de diagnose niet zelden (mede) op basis van de laboratoriumuitslagen wordt gesteld en er dan dus geen sprake is van een onafhankelijke toetsingsparameter. Het andere element waarmee serologisch getest en vergeleken kan worden, is de huidtest. De huidtest kan daarbij beschouwd worden als een bio-assay voor onderzoek naar allergeenspecifieke antistoffen. Hoewel de standaardisering daarvan nog niet optimaal is, is het gebruikelijk om aan de hand van een vergelijking met

de resultaten van de huidtesten een uitspraak te doen over de klinische sensitiviteit en specificiteit van de diverse specifiek IgE bepalingen (11).

De daaruit voortvloeiende efficiency (tabel 5) is voldoende voor alle inhalatie-allergenen met uitzondering van E5 op ML. Deze lage efficiency wordt veroorzaakt door een sensitiviteit van slechts 45% waaruit direct afgeleid kan worden dat voor E5 de analytische sensitiviteit onvoldoende is voor wat het ML-systeem betreft. In mindere mate geldt dit ook voor W6 en F2 waar een relatief groot aantal discrepante meetuitslagen gekoppeld is aan een lagere sensitiviteit op ML ten opzichte van CAP RIA (tabel 5). In een eerdere studie (4) werd een lage sensitiviteit voor W6 op ML gemeten (zijnde 50%), iets dat door ons niet bevestigd kon worden. Opvallend is ook dat de door ons berekende sensitiviteit voor D1 op zowel CAP als ML duidelijk beter is dan die in de eerdergenoemde studie (4). Deze verschillen zijn mogelijk afhankelijk van de kwaddelgrootte die bij een huidtest als positief wordt beschouwd (10) en zodanig aan lokale protocollen onderhevig (7). Ook bestaat er een sterke heterogeniteit tussen patiënten in de IgE respons tegen de verschillende componenten in een allergeenextract. Daarbij is een allergeenextract een complex mengsel van IgE bindende structuren en andere eiwitten. In huisstofmijt bijvoorbeeld, zijn meer dan 30 IgE bindende structuren aangetoond (12). Dit verklaart mede waardoor de diagnostiek van onmiddellijke overgevoeligheidsreacties moeilijk te standaardiseren is.

De berekening van de sensitiviteit en specificiteit van de in-vitro testen op voedselallergenen (tabel 6) is vanwege de beperkte beschikbaarheid van patiëntenserum (volume!) en het relatief klein aantal patiënten waar bij een klinische verdenking een huidtest wordt uitgevoerd (slechts 20 van de 37 onderzochte kinderen), gebaseerd op een klein aantal resultaten. Daarnaast bestaat er controversie over de waarde van de gebruikte SAFT test in het diagnostisch arsenaal bij verdenking op een allergie. Daardoor menen wij te zijn gedwongen om de resultaten alleen als indicatie te gebruiken en ook als zodanig te presenteren. Opvallend is evenwel de lage specificiteit voor alle 4 de allergenen op beide systemen (tabel 6).

Een voordeel van het ML-systeem kan zijn dat de bepalingsduur aanmerkelijk korter is dan bij het CAP-systeem. Dit wordt m.n. veroorzaakt door de veel kortere tweede incubatietijd (30 minuten versus 150 minuten).

De benodigde analistentijd is overigens vergelijkbaar op beide systemen. De door ALK ontwikkelde software is, in combinatie met het gebruik van een allergy manager, in principe alleen geschikt voor de analyse van niet al te grote series specifiek IgE-metingen. De combinatie met totaal IgE en/of het meten van series met een voor ons laboratorium gewenste lengte, vergt zoveel extra aandacht dat de genoemde configuratie onder dergelijke omstandigheden niet in een routine-setting overwogen dient te worden. Meer voor de hand ligt dan de introductie van een "sampleprocessor", bijvoorbeeld een Tecan pipetteerstation, waarbij ALK dan voor de implementatie kan en wil zorgen. De wens van onze gedachte is evenwel de implementatie van de ALK testen op bijvoorbeeld de ACS 180

(Ciba Corning), omdat dan pas sprake kan zijn van een geautomatiseerd meetsysteem dat qua mogelijkheden op het gebied van data management en automatisering vergelijkbaar is met ons huidige, CAP RIA-systeem inclusief RoboCAP, AutoCAP (was- en pipetteerstation) en MasterCAP (software). Bijkomend voordeel is dat dan de vaak gewenste combinatie met ander laboratoriumonderzoek mogelijk is.

Conclusie

Weliswaar is er in een aantal gevallen sprake van een discrepantie tussen de meetuitkomsten op CAP en ML, maar dit resulteert in het algemeen niet in een onacceptabele klinische sensitiviteit en specificiteit. In combinatie met de goede imprecisie, de goede correlatie met het CAP RIA-systeem en een concurrerende prijs per test, concluderen wij dat het Magic Lite SQ allergiesysteem een verantwoorde uitbreiding binnen het scala aan allergie-analysers is.

Onze dank gaat uit naar de heer B. Schuit (ALK Benelux B.V.) en de heer A.M. Vermeulen (lab Allergologie Dijkzigt) voor de goede samenwerking en de waardevolle discussies tijdens de evaluatieperiode.

Literatuur

1. Weck AL de. Diagnostic approaches to allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101: 346-351.
2. Schröder H, Kober A, Yman L. New developments in specific IgE antibody measurement-Phadezym RAST. *Allergol Immunopathol* 1981; suppl 9: 46-50.
3. Houte AJ van, Bartels PCM. Comparative evaluation of the Pharmacia CAP system and the DPC AlaSTAT system for in vitro detection of allergen-specific IgE with the skin prick test. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 101-105.
4. Kleine-Tebbe J, Eickholt M, Gätjen M, Brunnée T, O'Connor A and Kunkel G. Comparison between Magic Lite- and Cap-system: two automated specific IgE antibody assays. *Clin and Exp Allergy* 1992; 22: 475-484.
5. Toorenenbergen AW van, Oranje AP, Vermeulen AM, Aarsen RSR. IgE antibody screening in children. *Allergy* 1991; 46: 180-185.
6. Toorenenbergen AW van. Standaardisatie van CAP en disc-RAST. *Tijdschrift NVKC* 1994; 19: 55-58.
7. Passing H, Bablok W. A new biological procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 709-720.
8. Oranje AP, Toorenenbergen AW van, Mulder PGH, Aarsen RSR, Liefwaard G, Vermeulen AM. Immunologisch bepaalde contacturticaria door voeding bij jonge kinderen met constitutioneel eczeem. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1347-1351.
9. Oranje AP, Aarsen RSR, Mulder PGH, Toorenenbergen AW van, Liefwaard G, Dieges PH. Food immediate-contact hypersensitivity (FICH) and elimination diet in young children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; supplement 176: 41-44.
10. Rose NR, Macario EC de, Fahey JL, Friedman H, Penn GM eds. *Manual of clinical laboratory immunology*, fourth edition 1992. Chapter 100; pp 686-689.
11. Niemeijer NR, Fluks AF, Monchy JGR. Optimizing of skin testing. part II: Evaluation of concentration and cutoff values, as compared with RAST and clinical history, in a multicenter study. *Allergy* 1993; 48: 498-503.
12. Baldo BA, Ford SA, Tovey ER. Towards a definition of the 'complete' spectrum and rank order of importance of the allergens from the house dust mite: *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Advances in the Biosciences* vol 74, Pergamon Press, Oxford 1989; pp 13-31.