

Intended use

Diluted Russell's Viper Venom Test (DRVVT) reagents for the detection of lupus anticoagulants (a type of phospholipid interfering antibody) in human citrated plasma on the IL Coagulation Systems.
LAC Screen: Simplified DRVVT reagent to screen for the presence of Lupus Anticoagulants.
LAC Confirm: Phospholipid-rich DRVVT reagent to confirm the presence of Lupus Anticoagulants.
 These tests are indicated for use with patients who have a prolonged APTT test of undetermined origin.

Summary and principle

Lupus anticoagulants (LA) belong to the group of antiphospholipid antibodies which are directed against negatively charged phospholipids or complexes between phospholipids and proteins (either beta-2-glycoprotein 1 or clotting factors such as prothrombin). When determined by their ability to prolong phospholipid-dependent tests (APTT, KCT, DRVVT) these antibodies are referred to as LA. Patients with LA are at increased risk of clinical complications such as thrombosis and recurrent miscarriages.^{1,2,3,4}
 LAC Screen and LAC Confirm are improved DRVVT reagents and intended to simplify and standardize the detection of LA in clinical evaluations.¹ LAC Screen is poor in phospholipid making it sensitive to LA. The additional amount of phospholipid in LAC Confirm neutralizes LA to give shorter clotting times. Russell's viper venom, in the presence of calcium, directly activates factor X (in the test sample). LAC Screen and LAC Confirm are therefore unaffected by contact factor abnormalities, factor VII, VIII and IX deficiencies or inhibitors. Heparin interference up to 1 U/mL is neutralized by polybrene. As a result, LAC Screen and LAC Confirm are more specific tests for the evaluation of LA than APTT.⁵

Composition

Each LAC kit consists of:

- LS** **LAC Screen** (Cat. No. 0020008000): 10 x 2 mL vials of a lyophilized preparation containing Russell's viper venom, phospholipids, calcium, polybrene, buffers, stabilizers, dyes and preservative.
- LC** **LAC Confirm** (Cat. No. 0020008200): 10 x 2 mL vials of a lyophilized preparation containing Russell's viper venom, phospholipids, calcium, polybrene, buffers, stabilizers, dyes and preservative.

PRECAUTIONS AND WARNINGS:

All reagents contain less than 0.1% sodium azide that may form explosive azides in metal plumbing. Use proper disposal procedures.
 Avoid contact with skin and eyes (S 24/25). Do not empty into drains (S 29).
 Wear suitable protective clothing (S 36).

This product is For in vitro Diagnostic Use.

Preparation

Dissolve the contents of each vial with 2 mL of NCCLS Type II water or equivalent.⁶ Replace the stopper and swirl gently. Make sure of the complete reconstitution of the product. Keep the reagent at 15-25°C for 30 minutes and invert to mix before use. Do not shake.

Reagent storage and stability

Unopened reagents are stable until the expiration date shown on the vial when stored at 2-8°C.
 Stability after reconstitution: 24 hours at 15-25°C, 48 hours at 2-8°C, 1 month at -20°C in the original vial, 2 days at 15°C on the ACL® Futura/ACL Advance Systems or 3 days at 15°C on the ACL TOP™. No stirring is required. Do not refreeze.

For optimal stability remove reagents from the system and store them at 2-8°C in the original vial.

Specimen collection, preparation and handling

Nine parts of freshly drawn venous blood are collected into one part trisodium citrate. Refer to NCCLS Document H21-A4 for further instructions on specimen collection, handling and storage.⁷
 Freezing of the plasma releases residual platelet phospholipids which can shorten LAC Screen clotting times. Double centrifuge or filter plasma through 0.2 micron filter to remove platelets before freezing.

Instrument/test procedures

It is recommended that the LAC Screen and LAC Confirm be used together.

ACL® (100 - 7000) Method

1. From the PROG screen select Acquisition Time. Select Thrombin Time and enter into extended time.
2. Load the sample tray with sample plasmas.
3. Add LAC Screen or LAC Confirm reagent to reagent position 1.
4. From The Main Test Menu screen, select Thrombin Time and start analysis.
5. Sample results will be displayed and printed out (in seconds).
6. Sample results must be used in a calculation for the appropriate ratio result to be reported.

ACL Futura/ACL Advance, ACL 8000/9000/10000 and ACL TOP Method

Refer to the appropriate IL instrument's Operator's Manual for the complete assay procedure instructions.

Quality control

Normal and abnormal controls are recommended for a complete quality control program.⁸ Each laboratory should establish its own mean and standard deviation and should establish a quality control program to monitor laboratory testing. Controls should be analyzed at least once every 8 hour shift in accordance with good laboratory practice. Refer to the instrument's Operator's Manual for additional information. Refer to Westgard et al for identification and resolution of out-of-control situations.⁹

Results

The following procedure should be used to calculate the LAC Screen and LAC Confirm ratios:

1. For each new lot of LAC Screen and LAC Confirm kit a new Normal Range should be determined according to NCCLS Document H21-A4, Vol. 23, No. 35.
2. Determine the Mean of each Normal Range in seconds.
3. The mean of each normal range will be used as a constant denominator in the calculations of ratios.

LAC Screen

1. The patient sample result in seconds is divided by the Mean of the LAC Screen normal range.

$$\text{Screen Ratio} = \frac{\text{Patient Screen results (in seconds)}}{\text{Mean of Screen Normal Range (in seconds)}}$$

2. If the LAC Screen clotting time is within the normal range no further testing for LA may be necessary.
3. If test plasma LAC Screen clotting time is 20% longer than the Mean of the Screen Normal Range (ie ratio >1.2), the presence of LA should be confirmed with LAC Confirm.

LAC Confirm

1. The patient sample result in seconds is divided by the Mean of the LAC Confirm normal range.

$$\text{Confirm Ratio} = \frac{\text{Patient Confirm results (in seconds)}}{\text{Mean of Confirm Normal Range (in seconds)}}$$

2. The ratio results from the LAC Screen is divided by the ratio result from LAC Confirm.

$$\text{Normalized LAC Ratio} = \frac{\text{Screen Ratio}}{\text{Confirm Ratio}}$$

Interpretation

1. The final result should be expressed as the Normalized LAC Ratio:
 Ratio greater than 2.0 LA is strongly present.
 Ratio between 1.5 - 2.0 LA is moderately present.
 Ratio between 1.2 - 1.5 LA is weakly present.
2. If ratio < 1.2 and LAC Screen and LAC Confirm clotting times are prolonged, then mixing studies should be performed. Mixing normal plasma with test plasma replenishes any factors deficient in the test plasma.

Limitations/interfering substances

Icteric, lipemic and hemolyzed specimens may give false results.
 LAC Screen/LAC Confirm results on the ACL Futura/ACL Advance Systems are not affected by hemoglobin up to 400 mg/dL, bilirubin up to 20 mg/dL and triglycerides up to 295 mg/dL.
 LAC Screen/LAC Confirm results on the ACL Systems are not affected by hemoglobin up to 100 mg/dL, bilirubin up to 21.7 mg/dL and triglycerides up to 329 mg/dL.
 LAC Screen/LAC Confirm results on the ACL TOP are not affected by hemoglobin up to 125 mg/dL and bilirubin up to 13 mg/dL. Lipemic or turbid samples should not be assayed.
 LA assays based on different properties appear to be more or less sensitive to certain subgroups of LAs. Therefore at least two screening assays, based on different properties, should be performed before the possibility of LA is excluded.¹⁰

Expected values

A normal range study was performed using LAC Screen/LAC Confirm on the IL Coagulation Systems.

System	Normalized LAC Ratio
ACL Family and ACL Futura/ACL Advance	0.8 - 1.2
ACL TOP	0.9 - 1.1

These results were obtained using a specific lot of reagent. Due to many variables which may affect clotting times, each laboratory should establish its own normal range.

Performance characteristics

Within run and total (run to run and day to day) precision was assessed over multiple runs using both normal and abnormal samples.

ACL Family	Mean (Normalized LAC Ratio)	CV % (Within run)	CV % (Total)
Normal sample	0.93	1.16	1.70
Weakly LA sample	1.33	0.84	3.02
Strongly LA sample	2.03	3.63	4.55

ACL Futura/ACL Advance	Mean (Normalized LAC Ratio)	CV % (Within run)	CV % (Total)
Normal sample	1.00	1.1	2.2
Weakly LA sample	1.31	1.2	1.9
Strongly LA sample	1.81	1.7	2.2

ACL TOP	Mean (Normalized LAC Ratio)	CV % (Within run)	CV % (Total)
Normal sample	0.97	1.6	2.5
Weakly LA sample	1.30	1.9	2.4
Strongly LA sample	1.82	2.7	2.9

Normalized LAC ratio > 1.2 was found in the following plasma samples using LAC Screen/LAC Confirm:

known LA	90% (26/29)
heparin	12% (1/8)
warfarin	0% (0/7)
normal	2% (1/60)
factor deficiencies	0% (0/5)

Correlation:

Unit	system	slope	intercept	r	Reference method
Normalized LAC ratio	ACL Futura/ACL Advance	0.922	0.048	0.988	LAC Screen/Confirm on ACL Classic
Normalized LAC ratio	ACL 8000/9000/10000	0.926	0.075	0.994	LAC Screen/Confirm on ACL Classic
Normalized LAC ratio	ACL TOP	1.009	-0.022	0.996	LAC Screen/Confirm on ACL Advance

The precision and correlation results were obtained using specific lots of reagents.

Verwendung

Diluted Russells Viper Venom Test (DRVVT) Reagenz zum Nachweis von Lupus-Antikoagulantien (gegen Phospholipide gerichtete Autoantikörper) in menschlichem Plasma auf IL-Analysensystemen.
LAC Screen: Vereinfachtes DRVVT Reagenz zur Erfassung des Vorhandenseins von Lupus-Antikoagulantien.
LAC Confirm: Phospholipidreiches DRVVT Reagenz zur Bestätigung des Vorhandenseins von Lupus-Antikoagulantien.
 Diese Tests sind bei Patienten mit unerklärlicher Verlängerung der APTT indiziert.

Testprinzip und Zusammenfassung

Lupus-Antikoagulantien (LA) sind Antikörper, die gegen negativ geladene Phospholipide bzw. Phospholipid-Protein-Komplexe (entweder beta-2-Glycoprotein 1 oder Gerinnungsfaktoren wie Prothrombin) gerichtet sind und die Gerinnungszeit von Phospholipid-abhängigen Gerinnungstests (APTT, KCT, DRVVT) verlängern. Patienten mit LA weisen ein erhöhtes Risiko für klinische Komplikationen wie Thrombosen oder habituelle Aborte auf.^{1,2,3,4}
 Bei LAC Screen und LAC Confirm handelt es sich um verbesserte DRVVT Reagenzien, die den Nachweis von LA in klinischen Untersuchungen vereinfachen und standardisieren sollen.¹
 Der Test LAC Screen enthält Phospholipide in geringer Konzentration und ist deshalb sensitiv gegenüber LA. Beim Test LAC Confirm werden Phospholipide in hoher Konzentration eingesetzt, wodurch LA-Antikörper neutralisiert und die Gerinnungszeit verkürzt wird.
 Der Extrakt des Schlangengifts Russells Viper Venom aktiviert in Anwesenheit von Calcium und Phospholipiden den Faktor X (in der Plasmaprobe). Faktor VII, VIII oder IX-Mangel sowie Inhibitoren der Vorphasenfaktoren beeinflussen den Test nicht. Störungen durch therapeutische Heparindosen (< 1 U/mL Heparin) werden durch Polybren neutralisiert.

Inhalt

Jede LAC Packung enthält:

- LS LAC Screen** (Art. Nr. 0020008000): 10 Flaschen x 2 mL lyophilisiertes Material, welches Extrakt des Schlangengifts Russells Viper Venom, Phospholipide, Calcium, Polybren, Puffer, Stabilisatoren, Farbstoffe und Konservierungsmittel enthält.
- LC LAC Confirm** (Art. Nr. 0020008200): 10 Flaschen x 2 mL lyophilisiertes Material, welches Extrakt des Schlangengifts Russells Viper Venom, Phospholipide, Calcium, Polybren, Puffer, Stabilisatoren, Farbstoffe und Konservierungsmittel enthält.

WARNUNG:
 Alle Reagenzien enthalten weniger als 0,1% Natriumazid (Natriumazid kann in metallenen Abflüßrohren potentiell explosive Azide bilden). Bitte die entsprechenden Abfallbeseitigungsvorschriften beachten.
 Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden (S 24/25). Nicht in die Kanalisation gelangen lassen (S 29). Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen (S 36).

Dieses Produkt ist nur für die in vitro Diagnostik geeignet.

Herstellung

Zum Inhalt einer Flasche wird 2 mL Aqua dest. pipettiert und durch leichtes Schwenken gelöst.⁶ Nach vollständiger Rekonstitution wird das Reagenz 30 Minuten bei 15-25°C inkubiert und dann unter vorsichtigem Schwenken erneut gemischt. Nicht schütteln.

Lagerung und Haltbarkeit

Die ungeöffneten Reagenzien sind bei Lagerung zwischen 2-8°C bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum haltbar.
 Haltbarkeit nach Rekonstitution:
 - bei 15-25°C in der Originalflasche: 24 Stunden
 - bei 2-8°C in der Originalflasche: 48 Stunden
 - bei -20°C in der Originalflasche: 1 Monat
 - bei 15°C in ACL Futura®/ACL Advance-Analysensystemen: 2 Tage (wenn nicht gerührt wird)
 - bei 15°C in ACL TOP™-Analysensystemen: 3 Tage (wenn nicht gerührt wird)
 Nur einmal einfrieren.

Für eine optimale Haltbarkeit sollten die Reagenzien nach dem Gebrauch aus dem Gerät entnommen und im Kühlschrank bei 2-8°C in der Originalflasche aufbewahrt werden.

Probenmaterial und -gewinnung

9 Teile frisches venöses Blut und 1 Teil Trinitriumcitratlösung werden sorgfältig in einem silikonisierten Glasröhrchen gemischt. Hinweise zur Aufbereitung des Blutes sind den Empfehlungen des Deutschen Instituts für Normung - DIN 58 905 - oder dem NCCLS Dokument H21-A4 zu entnehmen.⁷
 Beim Einfrieren des Plasmas werden Rest-Thrombozyten-Phospholipide freigesetzt, die zu einer Verkürzung der LAC Screen Gerinnungszeit führen können. Es wird empfohlen vor dem Einfrieren das Plasma zweimal zu zentrifugieren oder Filter mit einer Porengröße von 0,2 mm einzusetzen.

Bestimmungsansatz

Es wird empfohlen den LAC Screen zusammen mit dem LAC Confirm einzusetzen.

ACL® Methode (100 – 7000)

1. Im Dienstprogramm-Menü unter "Meßzeiten" für die Thrombinzeit die verlängerte Meßzeit anwählen.
2. Proben in die Positionen 1 - 18 und ein Normalplasma in die Poolposition des Probenstellers stellen.
3. Das rekonstituierte Reagenz (LAC Screen bzw. LAC Confirm) in ein Thrombinzeit Reagenzienreservoir füllen und auf die Reagenzposition 1 stellen.
4. Im Test-Menü "Thrombinzeit" anwählen und die Analyse starten.
5. Die Ergebnisse werden am Bildschirm angezeigt und ausgedruckt (in Sekunden).
6. Anschließend sollte die Ratio anhand der erhaltenen Ergebnisse berechnet werden.

ACL Futura/ACL Advance, ACL 8000/9000/10000 und ACL TOP Methode

Die ausführliche Beschreibung des Bestimmungsansatzes ist dem Geräte-Bedienrhandbuch zu entnehmen.

Qualitätskontrolle

Es ist gängige Laborpraxis, die Qualität der Analyse mit Kontrollmaterialien im normalen sowie im pathologischen Bereich zu überprüfen.⁸ Die Bereiche sind der jeweiligen Packungsbeilage zu entnehmen. Jedes Labor sollte seinen eigenen Kontrollbereich ermitteln. Spätestens nach jeweils 8 Stunden sollte eine Qualitätskontrolle durchgeführt werden. Algorithmen zur Beurteilung der Qualitätskontrollergebnisse siehe z.B Westgard et al.⁹ Siehe auch "Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen" vom 24.8.2001.

Ergebnisse

Zur Berechnung der Ratio LAC Screen / LAC Confirm wird folgendes Vorgehen empfohlen:

1. Für jede neue Charge LAC Screen und LAC Confirm sollte gemäß NCCLS Dokument H21-A4 (Vol. 23, Nr. 35) ein neuer Normbereich ermittelt werden.
2. Der Mittelwert in Sekunden jedes Normbereichs wird berechnet.
3. Diese Mittelwerte werden bei der Ratioberechnung als konstanter Nenner eingesetzt.

LAC Screen

1. Das Sekundenergebnis der Patientenprobe wird durch den Mittelwert des LAC Screen Normbereichs dividiert.

$$\text{Screen Ratio} = \frac{\text{Patientenplasma Screen (Sek.)}}{\text{Mittelwert Screen Normbereich (Sek.)}}$$

2. Wenn die LAC Screen Gerinnungszeit innerhalb des Normbereichs liegt, ist keine weitere Testung auf Lupus-Antikörper erforderlich.
3. Wenn die Gerinnungszeit einer Probe im Test LAC Screen gegenüber dem Mittelwert des entsprechenden Normbereichs um mehr als 20% verlängert ist (Screen Ratio > 1,2), muss das Vorliegen eines LA mit dem LAC Confirm bestätigt werden.

LAC Confirm

1. Das Sekundenergebnis der Patientenprobe wird durch den Mittelwert des LAC Confirm Normbereichs dividiert.

$$\text{Confirm Ratio} = \frac{\text{Patientenplasma Confirm (Sek.)}}{\text{Mittelwert Confirm Normbereich (Sek.)}}$$

2. Die LAC Screen Ratio wird durch die LAC Confirm Ratio dividiert.

$$\text{Normalisierte LAC Ratio} = \frac{\text{Screen Ratio}}{\text{Confirm Ratio}}$$

Interpretation

1. Das endgültige Ergebnis sollte als Normalisierte LAC Ratio ausgedrückt werden.
 Ratio > 2,0 LA stark vorhanden
 Ratio 1,5 - 2,0 LA gemäßigt vorhanden
 Ratio 1,2 - 1,5 LA schwach vorhanden
2. Ist die Ratio < 1,2 und sind die LAC Screen und LAC Confirm Gerinnungszeiten verlängert, dann sollten Plasma-Mischversuche durchgeführt werden. Durch das Mischen von Normalplasma mit Testplasma werden eventuelle Mängel des Testplasmas an Gerinnungsfaktoren ausgeglichen.

Einschränkungen

Hämolytische, ikterische oder lipämische Proben können zu falschen Ergebnissen führen. LAC Screen/LAC Confirm Ergebnisse auf ACL Futura/ACL Advance-Analysensystemen werden durch Konzentrationen an Hämoglobin bis zu 400 mg/dL, Bilirubin bis zu 20 mg/dL und Triglyceriden bis zu 295 mg/dL nicht beeinflusst. LAC Screen/LAC Confirm Ergebnisse auf ACL-Analysensystemen werden durch Konzentrationen an Hämoglobin bis zu 100 mg/dL, Bilirubin bis zu 21,7 mg/dL und Triglyceriden bis zu 329 mg/dL nicht beeinflusst. LAC Screen/LAC Confirm Ergebnisse auf ACL TOP-Analysensystemen werden durch Konzentrationen an Hämoglobin bis zu 125 mg/dL und Bilirubin bis zu 13 mg/dL nicht beeinflusst. Lipämische oder trübe Proben sollten nicht analysiert werden. Die auf unterschiedlichen Testprinzipien basierenden Lupus-Antikörper-Assays zeigen differierende Sensitivitäten gegenüber bestimmten Lupus-Antikörper Untergruppen. Aus diesem Grunde sind mindestens zwei vom Testprinzip verschiedene Screening Teste erforderlich um das Vorhandensein von Lupus-Antikörpern auszuschließen.¹⁰

Referenzbereiche

Mit dem LAC Screen/Confirm Test wurde eine Studie zur Bestimmung des Normalbereichs auf IL-Analysensystemen durchgeführt.

System	Normalisierte LAC Ratio
ACL Familie und ACL Futura/ACL Advance	0,8 - 1,2
ACL TOP	0,9 - 1,1

Die Ergebnisse sind mit einer spezifischen Reagenziencharge ermittelt worden. Aufgrund verschiedener Variablen, die die Testergebnisse beeinflussen können, wird empfohlen, dass jedes Labor seinen eigenen Normalbereich ermittelt.

Testcharakteristik

Präzision:

Die Präzision im Lauf und von Tag zu Tag wurde bei mehreren Läufen mit Normal- und Abnormal-Kontrollen bestimmt.

ACL Familie	Mittelwert (Normalisierte LAC Ratio)	VK % (im Lauf)	VK % (Tag zu Tag)
Normalplasma	0,93	1,16	1,70
LA schwach vorhanden	1,33	0,84	3,02
LA stark vorhanden	2,03	3,63	4,55

ACL Futura/ACL Advance	Mittelwert (Normalisierte LAC Ratio)	VK % (im Lauf)	VK % (Tag zu Tag)
Normalplasma	1,00	1,1	2,2
LA schwach vorhanden	1,31	1,2	1,9
LA stark vorhanden	1,81	1,7	2,2

ACL TOP	Mittelwert (Normalisierte LAC Ratio)	VK % (im Lauf)	VK % (Tag zu Tag)
Normalplasma	0,97	1,6	2,5
LA schwach vorhanden	1,30	1,9	2,4
LA stark vorhanden	1,82	2,7	2,9

Eine Normalisierte LAC Ratio > 1,2 wurde mit LAC Screen/Confirm in folgenden Plasmen gefunden:

mit bekanntem LA	90% (26/29)
mit Heparin	12% (1/8)
mit Warfarin	0% (0/7)
Normalplasmen mit Faktoren-Mangel	2% (1/60)
	0% (0/5)

Korrelation:

Einheit	System	Steigung	Ordinatenabschnitt	r	Referenzmethode
Normalisierte LAC Ratio	ACL Futura/ACL Advance	0,922	0,048	0,988	LAC Screen/Confirm am ACL (100 - 7000)
Normalisierte LAC Ratio	ACL 8000/9000	0,926	0,075	0,994	LAC Screen/Confirm am ACL (100 - 7000)
Normalisierte LAC Ratio	ACL TOP	1,009	-0,022	0,996	LAC Screen/Confirm am ACL Advance

Die Ergebnisse der Präzision und Korrelation sind mit spezifischen Reagenzien- und Kontrollchargen ermittelt worden.

Aplicación

Los tests de veneno de víbora de Russell diluidos (TVVRD) son reactivos para la detección de Anticoagulantes Lúpicos en plasma humano citratado para los Sistemas de Coagulación IL.
LAC Screen: reactivo (TVVRD) sobre en fosfolípidos para el screening de la presencia de Anticoagulantes Lúpicos.
LAC Confirm: reactivo (TVVRD) lúico en fosfolípidos para la confirmación de la presencia de Anticoagulantes Lúpicos.
 Estos tests están indicados en pacientes que tengan un TTPA prolongado sin causa conocida.

Principio

Se conoce con el nombre de Anticoagulante Lúpico (AL) a un grupo heterogéneo de anticuerpos que van dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa o contra complejos formados entre fosfolípidos y proteínas (beta-2-glicoproteína 1 o factores de la coagulación como la Protrombina). Estos anticoagulantes interfieren con las pruebas de coagulación en las que participan los fosfolípidos tales como el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA), el Test de Veneno de Víbora de Russell Diluido (TVVRD) y otras. Pacientes con AL tienen un mayor riesgo de sufrir manifestaciones tromboticas y abortos de repetición.^{1,2,3,4}
 LAC Screen y LAC Confirm son reactivos desarrollados para simplificar y estandarizar la detección del AL en evaluaciones clínicas.¹ LAC Screen tiene una concentración baja en fosfolípidos por lo que el reactivo es altamente sensible a la presencia del AL alargando el tiempo de coagulación en presencia de éste. Una alta concentración de fosfolípidos en el LAC Confirm neutraliza el AL y acorta los tiempos de coagulación. El veneno de víbora de Russell, en presencia de calcio, activa directamente al Factor X de la muestra. LAC Screen y LAC Confirm no son alterados por anomalías en los factores de contacto, deficiencias en los Factores VII, VIII y IX o inhibidores. No existe interferencia por niveles de heparina hasta 1 U/mL ya que es neutralizada por Polybrene. Como conclusión, LAC Screen y LAC Confirm son técnicas mas específicas que el TTPA para la detección del AL.⁵

Composición

Cada kit de LAC consta de

- LS** **LAC Screen** (Cat. No. 0020008000): 10 x 2 mL viales de una preparación liofilizada que contiene veneno de víbora de Russell, fosfolípidos, calcio, Polybrene, tampones, estabilizantes, colorantes y conservantes.
- LC** **LAC Confirm** (Cat. No. 0020008200): 10 x 2 mL viales de una preparación liofilizada que contiene veneno de víbora de Russell, fosfolípidos, calcio, Polybrene, tampones, estabilizantes, colorantes y conservantes.

PRECAUCIÓN:

Todos los reactivos contienen azida sódica (0,1%), que puede reaccionar con las tuberías metálicas dando lugar a azidas altamente explosivas. Tomar las precauciones adecuadas para su desecho. Evítese el contacto con los ojos y la piel (S 24/25). No tirar los residuos por el desagüe (S 29). Úsese indumentaria protectora adecuada (S 36).

Este reactivo es para diagnóstico in vitro.

Preparación

Disolver el contenido de cada vial con 2 mL de agua destilada (tipo II de acuerdo a NCCLS).⁶ Cerrar el vial y homogeneizar suavemente. Asegurarse de la completa disolución del producto. Mantener el reactivo entre 15 y 25°C durante 30 minutos. Mezclar por inversión del vial antes de su uso. No agitar.

Conservación y estabilidad de los reactivos

Los reactivos que no hayan sido abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el vial si se mantienen a 2-8°C. Estabilidad después de la reconstitución: 24 horas a 15-25°C, 48 horas a 2-8°C, 1 mes a -20°C en el vial original, 2 días a 15°C en los sistemas ACL Futura® y ACL Advance sin agitación ó 3 días a 15°C en el ACL TOP™ sin agitación. No recongelar.

Para obtener una estabilidad óptima de los reactivos, sugerimos que acabado el trabajo, conserve los reactivos en su vial original almacenado en nevera entre 2 y 8°C.

Recolección, preparación y manipulación de las muestras

Recoger nueve partes de sangre recién extraída por punción venosa y una parte de anticoagulante citrato trisódico. Para la recolección, manejo y conservación del plasma seguir las recomendaciones del documento H21-A4 de la NCCLS.⁷ La congelación de los plasmas puede liberar fosfolípidos procedentes de las plaquetas los cuales pueden acortar los tiempos de coagulación del LAC Screen. Se aconseja una doble centrifugación o una filtración con filtros de 0,2 micrones para eliminar las plaquetas antes de congelar.

Métodos de ensayo

Se recomienda para un mejor diagnóstico que el LAC Screen y el LAC Confirm se procesen juntos.

Método ACL® (100 - 7000)

1. En el menú PROG seleccionar Tiempo de Adquisición. Seleccionar Tiempo de Trombina y Tiempo Extendido.
2. Cargar el plato de muestras con los plasmas.
3. Colocar el reactivo LAC Screen o LAC Confirm en la Posición 1.
4. En el menú principal de Tests seleccionar Tiempo de Trombina y empezar el análisis.
5. Los resultados en segundos se visualizarán en la pantalla y se imprimirán.
6. Los resultados se utilizarán para calcular las Ratios.

Método ACL Futura/ACL Advance, ACL 8000/9000/10000 y ACL TOP

Seguir las instrucciones de la técnica de acuerdo al Manual de Operador de los instrumentos IL.

Control de Calidad

Se recomienda el uso de los controles de plasma normales y anormales de IL para realizar un completo programa de Control de Calidad.⁸ Cada laboratorio debe establecer su propia media y desviación estándar, asimismo establecer un programa de Control de Calidad para monitorizar los resultados de su laboratorio. Los controles deben ser usados como mínimo una vez dentro del turno de 8 horas, de acuerdo a la normativa de Buenas Prácticas en el Laboratorio. Referirse al Manual del Operador para información adicional. Consultar la publicación de Westgard y col. para una identificación y resolución de situaciones anormales del Control de Calidad.⁹

Resultados

Para calcular las Ratios del LAC Screen y del LAC Confirm se aconseja el método siguiente:

1. Para cada lote de LAC Screen y LAC Confirm debe obtenerse un Rango de Normalidad de acuerdo al documento H21-A4 (VOL. 23, N° 35) de la NCCLS.
2. Calcular la Media de cada Rango de Normalidad en segundos.
3. La Media de cada Rango de Normalidad se usará como denominador común para el cálculo de las Ratios.

LAC Screen

1. El resultado en segundos de cada paciente se divide por la Media del Rango de Normalidad del LAC Screen.

$$\text{Ratio LAC Screen} = \frac{\text{Resultado del paciente (segundos)}}{\text{Media del Rango de Normalidad (segundos)}}$$

2. Si el tiempo de coagulación del LAC Screen se encuentra dentro del rango de normalidad, puede no ser necesario realizar ningún otro test adicional para el estudio del AL.
3. Si el tiempo de coagulación del paciente es un 20% mas largo que la Media del Rango de Normalidad del LAC Screen (ej. Ratio > 1,2), la presencia del AL deberá ser confirmada con el LAC Confirm.

LAC Confirm

1. El resultado en segundos de cada paciente se divide por la Media del Rango de Normalidad del LAC Confirm.

$$\text{Ratio LAC Confirm} = \frac{\text{Resultado del paciente (segundos)}}{\text{Media del Rango de Normalidad (segundos)}}$$

2. La Ratio del LAC Screen se divide por la Ratio del LAC Confirm para obtener la Ratio Normalizada de LAC.

$$\text{Ratio Normalizada LAC} = \frac{\text{Ratio del LAC Screen}}{\text{Ratio del LAC Confirm}}$$

Interpretación

1. El resultado final se expresa como Ratio Normalizada del LAC:
 Ratio mayor que 2,0 AL fuertemente presente.
 Ratio entre 1,5 - 2,0 AL moderadamente presente.
 Ratio entre 1,2 - 1,5 AL débilmente presente.
2. Si la Ratio < 1,2 y los tiempos de coagulación del LAC Screen y LAC Confirm están prolongados, se aconseja realizar estudios de mezcla. La mezcla del plasma paciente con plasma normal neutralizaría las posibles deficiencias de factores del plasma del paciente.

Limitaciones/Interferencias

Las muestras que presenten hemólisis, ictericia o lipemia excesivas no deberán ser utilizadas ya que pueden dar falsos resultados.
 Concentraciones de Hemoglobina hasta 400 mg/dL, Bilirrubina hasta 20 mg/dL y Triglicéridos hasta 295 mg/dL no alteran los resultados del LAC Screen y del LAC Confirm en los sistemas ACL Futura/ACL Advance.
 Concentraciones de Hemoglobina hasta 100 mg/dL, Bilirrubina hasta 21,7 mg/dL y Triglicéridos hasta 329 mg/dL no alteran los resultados del LAC Screen y del LAC Confirm en los sistemas ACL.
 Concentraciones de Hemoglobina hasta 125 mg/dL y Bilirrubina hasta 13 mg/dL no alteran los resultados del LAC Screen y del LAC Confirm en el ACL TOP. No se deben usar muestras turbias o que presenten lipemia.
 Los ensayos para el estudio de AL basados en distintas metodologías pueden tener diferentes sensibilidades a algunos subgrupos de AL. Por ello, al menos dos pruebas de screening, basadas en diferente metodología, deberían realizarse antes de excluir la presencia de AL.¹⁰

Valores esperados

Se ha realizado un estudio del rango de normalidad utilizando los LAC Screen/LAC Confirm para los Sistemas de Coagulación IL.

Sistema	Ratio Normalizada de LAC
Familia ACL y ACL Futura/ACL Advance	0,8 - 1,2
ACL TOP	0,9 - 1,1

Estos resultados fueron obtenidos usando el mismo lote de reactivos. Debido a las variables que pueden afectar los tiempos de coagulación, cada laboratorio debe establecer su propio rango de normalidad.

Características técnicas

La precisión intraserie y total (serie a serie y día a día) fue realizada en diferentes series y utilizando muestras normales y anormales.

Familia ACL	Media Ratio Normalizada de LAC	CV % (Intraserie)	CV % (Total)
Muestra normal	0,93	1,16	1,70
Muestra AL débilmente presente	1,33	0,84	3,02
Muestra AL fuertemente presente	2,03	3,63	4,55

ACL Futura/ACL Advance	Media Ratio Normalizada de LAC	CV % (Intraserie)	CV % (Total)
Muestra normal	1,00	1,1	2,2
Muestra AL débilmente presente	1,31	1,2	1,9
Muestra AL fuertemente presente	1,81	1,7	2,2

ACL TOP	Media Ratio Normalizada de LAC	CV % (Intraserie)	CV % (Total)
Muestra normal	0,97	1,6	2,5
Muestra AL débilmente presente	1,30	1,9	2,4
Muestra AL fuertemente presente	1,82	2,7	2,9

Una Ratio Normalizada de LAC > 1,2 se encontró en las siguientes muestras utilizando el LAC Screen/LAC Confirm:

AL conocido	90% (26/29)
Heparina	12% (1/8)
Warfarina	0% (0/7)
Normales	2% (1/60)
Deficiencia de Factores	0% (0/5)

Correlación:

Unidad	sistema	pendiente	intersección	r	Método de Referencia
Ratio Normalizada de LAC	ACL Futura/ACL Advance	0,922	0,048	0,988	LAC Screen/Confirm en ACL (100 - 7000)
Ratio Normalizada de LAC	ACL 8000/9000/10000	0,926	0,075	0,994	LAC Screen/Confirm en ACL (100 - 7000)
Ratio Normalizada de LAC	ACL TOP	1,009	-0,022	0,996	LAC Screen/Confirm en ACL Advance

La precisión y los datos de correlación se han obtenido usando lotes específicos de reactivos y de controles.

Utilisation

Réactifs pour le test de venin de vipère Russell dilué (DRVVT) destinés à la détection des lupus anticoagulants (anticorps interférant avec des phospholipides) dans les plasmas citratés sur les analyseurs de coagulation IL.

LAC Screen: Réactif DRVVT simplifié pour la détection de présence de lupus anticoagulants.

LAC Confirm: Réactif DRVVT riche en phospholipides pour la confirmation de présence de lupus anticoagulants.

Ces tests sont indiqués pour être utilisés chez les patients avec un TCA allongé d'origine inexpliquée.

Principe

Les Lupus Anticoagulants (LA) appartiennent au groupe des anticorps antiphospholipides lesquels sont directement dirigés contre les phospholipides chargés négativement ou des complexes entre phospholipides – protéines (telle que la beta-2-glycoprotéine 1 ou les facteurs procoagulants telle que la prothrombine). Ces anticorps sont désignés sous le nom de LA lorsqu'ils ont une capacité à prolonger les tests phospholipides dépendants (TCA, TCK, DRVVT). Les patients ayant des LA sont prédisposés à un risque accru de complications cliniques tels que les thromboses et les avortements à répétition.^{1,2,3,4} LAC Screen et LAC Confirm sont des réactifs DRVVT permettant d'améliorer, simplifier et standardiser la détection des LA.¹ LAC Screen est pauvre en phospholipides ce qui le rend très sensible aux LA. La concentration plus importante de phospholipides dans le test LAC Confirm neutralise les LA afin de donner des temps de coagulation plus courts.

Le venin de vipère Russell en présence de calcium active directement le facteur X (dans l'échantillon testé). LAC Screen et LAC Confirm ne sont donc pas affectés par un déficit en facteurs de la phase contact ou par un déficit en facteur VII, VIII et IX ou en inhibiteurs. L'interférence avec l'héparine est supprimée par la présence de polybrène à condition que la concentration d'héparine soit inférieure à 1 U/ml de plasma. LAC Screen et LAC Confirm sont plus spécifiques de la détection des LA que le TCA.⁵

Composition

Chaque coffret de LAC contient:

LS LAC Screen (Réf. 0020008000): 10 flacons de 2 ml d'une préparation lyophilisée contenant du venin de vipère Russell, des phospholipides, du calcium, du polybrène, du tampon, des stabilisants, des colorants et un conservateur.

LC LAC Confirm (Réf. 0020008200): 10 flacons de 2 ml d'une préparation lyophilisée contenant du venin de vipère Russell, des phospholipides, du calcium, du polybrène, du tampon, des stabilisants, des colorants et un conservateur.

PRECAUTIONS:

Tous les réactifs du coffret contiennent moins de 0,1% d'azide de sodium comme conservateur. L'azide de sodium peut former des azides de plomb ou de cuivre avec les canalisations du laboratoire, susceptibles d'exploser par percussion. Pour cette raison, il est conseillé de rincer abondamment à l'eau après élimination des réactifs. Éviter le contact avec la peau et les yeux (S 24/25). Ne pas jeter les résidus à l'égout (S 29). Porter un vêtement de protection approprié (S 36).

Ce produit est à usage diagnostique in vitro.

Préparation

Dissoudre le contenu de chaque flacon avec 2 ml d'eau déminéralisée de type II selon les normes NCCLS ou équivalent.⁶ Remplacer le capuchon et agiter doucement. Assurez-vous de la complète reconstitution du produit. Conserver le réactif à 15-25°C pendant 30 minutes et retourner le flacon pour mélanger le contenu avant utilisation. Ne pas agiter.

Conservation et stabilité du réactif

Conservés à 2-8°C, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur les flacons.

Stabilité après reconstitution : 24 heures à 15-25°C, 48 heures à 2-8°C, 1 mois à -20°C dans le flacon d'origine, 2 jours à 15°C sur les Analyseurs ACL Futura® et ACL Advance sans agitation ou 3 jours à 15°C sur l'ACL TOP™ sans agitation. Ne pas recongeler.

Pour une stabilité optimale, conserver le réactif à 2-8°C dans le flacon d'origine entre chaque utilisation.

Recueil des spécimens, préparation et manipulation

9 parts de sang fraîchement prélevé sont collectées avec 1 part de citrate trisodique. Se référer au document NCCLS H21-A4 ou au document GEHT

(STV, numéro spécial, 1-40, 1998) pour plus d'informations sur le prélèvement des échantillons, leur manipulation et leur stockage.⁷

La congélation peut entraîner la libération des phospholipides plaquettaires résiduels qui peuvent raccourcir le temps de coagulation du LAC Screen.

Il est recommandé d'effectuer une double centrifugation ou de filtrer le plasma (filtre 0,2 micron) pour éliminer les plaquettes avant congélation.

Procédure

Il est recommandé de réaliser les 2 tests LAC Screen et LAC Confirm en même temps et sur le même échantillon de patient.

Méthode sur l'ACL® (100 - 7000)

1. A partir de la page PROG sélectionner Temps d'Acquisition. Sélectionner Temps de Thrombine et choisir Acquisition prolongée.
2. Placer les spécimens et le plasma de contrôle sur le plateau.
3. Ajouter le réactif LAC Screen ou LAC Confirm dans la nacelle réactif n° 1.
4. A partir de la page principale Menu Test, sélectionner Temps de Thrombine et démarrer l'analyse.
5. Les résultats apparaissent à l'écran et sur l'imprimante.
6. Les résultats des spécimens doivent être utilisés dans le calcul du ratio approprié et les résultats reportés.

Méthode sur l'ACL Futura/ACL Advance, ACL 8000/9000/10000 et ACL TOP

Se référer au mode d'emploi de l'instrument IL approprié et/ou manuel d'application pour avoir des informations complètes sur les procédures de dosage.

Contrôle de qualité

Pour un programme de contrôle de qualité complet, IL recommande l'utilisation de contrôles, normal et anormal, contrôles commerciaux ou pool de patient dans chaque série.⁸ Chaque laboratoire doit établir sa propre moyenne et déviation standard et son programme de contrôle de qualité afin de vérifier l'état de fonctionnement de son système analytique. Les contrôles doivent être analysés au minimum toutes les 8 heures en concordance avec une bonne pratique de laboratoire. Se référer au mode d'emploi de l'instrument pour des informations complémentaires. Se reporter à Westgard *et al* pour l'identification et la résolution des contrôles hors limites.⁹

Résultats

La procédure suivante pourrait être utilisée pour calculer les ratios LAC Screen et LAC Confirm.

1. Pour chaque nouveau lot de LAC Screen et LAC Confirm, une nouvelle valeur normale devra être déterminée en accord avec les documents NCCLS H21-A4, Vol. 23, No. 35.
2. Déterminer les moyennes des valeurs normales en secondes.
3. La moyenne des valeurs normales sera utilisée comme dénominateur constant dans le calcul des ratios.

LAC Screen

1. Le résultat en secondes du patient est divisé par la moyenne des valeurs normales en LAC Screen.

Ratio Screen = $\frac{\text{Résultats Screen du patient (secondes)}}{\text{Moyenne des valeurs normales en Screen (en secondes)}}$

2. Si le temps de coagulation du LAC Screen se trouve à l'intérieur des limites de normalité précédemment définies, aucun autre test de recherche de LA n'est nécessaire.
3. Si le temps de coagulation du plasma testé est supérieur de 20% à la moyenne des valeurs normales en Screen (ratio > 1,2), la présence de LA doit être confirmée par le LAC Confirm.

LAC Confirm

1. Le résultat en secondes du patient est divisé par la moyenne des valeurs normales en LAC Confirm.

Ratio Confirm = $\frac{\text{Résultats Confirm du patient (secondes)}}{\text{Moyenne des valeurs normales en Confirm (en secondes)}}$

2. Le résultat du ratio LAC Screen est divisé par le résultat du ratio LAC Confirm.

Ratio LAC standardisé = $\frac{\text{Ratio Screen}}{\text{Ratio Confirm}}$

Interprétation

1. Le résultat final pourra être exprimé en Ratio LAC normalisé:
 Ratio > 2,0 LA fortement présent.
 Ratio compris entre 1,5 et 2,0 LA modérément présent.
 Ratio compris entre 1,2 et 1,5 LA faiblement présent.

2. Si le ratio est < 1,2 mais les temps obtenus avec LAC Screen et LAC Confirm allongés, un test de correction doit être exécuté. Mélanger (volume à volume) le plasma à tester avec un plasma normal afin d'apporter au plasma à tester les facteurs qui pourraient être déficitaires.

Limites de la méthode et substances interférant avec celle-ci

Des plasmas icteriques, lipémiques et hémolysés peuvent donner des résultats erronés.

Les résultats de LAC Screen et LAC Confirm sur l'ACL Futura/ACL Advance ne sont pas affectés par l'hémoglobine jusqu'à 400 mg/dl, par la bilirubine jusqu'à 20 mg/dl (200 mg/l) et par les triglycérides jusqu'à 295 mg/dl (2,95 g/l).

Les résultats de LAC Screen et LAC Confirm sur l'ACL ne sont pas affectés par l'hémoglobine jusqu'à 100 mg/dl, par la bilirubine jusqu'à 21,7 mg/dl (217 mg/l) et par les triglycérides jusqu'à 329 mg/dl (3,29 g/l).

Les résultats de LAC Screen et LAC Confirm sur l'ACL TOP ne sont pas affectés par l'hémoglobine jusqu'à 125 mg/dl et par la bilirubine jusqu'à 13 mg/dl (130 mg/l). Les échantillons lipémiques ou turbides ne doivent pas être dosés.

Les tests de recherche de LA basés sur des principes différents peuvent se montrer plus ou moins sensibles à certains sous groupes de LAs. Aussi, au moins deux tests de "screening" basés sur des principes différents doivent être réalisés avant d'exclure toute présence de LA.¹⁰

Valeurs attendues

Les valeurs normales de cette étude ont été obtenues en utilisant la trousse LAC Screen/LAC Confirm sur les analyseurs de coagulation IL.

Analyseur	Ratio LAC standardisé
ACL et ACL Futura/ACL Advance	0,8 - 1,2
ACL TOP	0,9 - 1,1

Ces résultats sont obtenus en utilisant un lot spécifique de réactifs. Du fait qu'un grand nombre de variables peuvent affecter les résultats, nous recommandons à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs normales.

Caractéristiques et performances

La précision intra-séries et totale (inter-séries et de jour à jour) a été évaluée au cours d'essais multiples, en utilisant des échantillons, normaux et anormaux.

ACL	Moyenne (ratio LAC standardisé)	CV % (Intra-séries)	CV % (Total)
Spécimens normaux	0,93	1,16	1,70
Spécimens LA faible	1,33	0,84	3,02
Spécimens LA fort	2,03	3,63	4,55

ACL Futura/ ACL Advance	Moyenne (ratio LAC standardisé)	CV % (Intra-séries)	CV % (Total)
Spécimens normaux	1,00	1,1	2,2
Spécimens LA faible	1,31	1,2	1,9
Spécimens LA fort	1,81	1,7	2,2

ACL TOP	Moyenne (ratio LAC standardisé)	CV % (Intra-séries)	CV % (Total)
Spécimens normaux	0,97	1,6	2,5
Spécimens LA faible	1,30	1,9	2,4
Spécimens LA fort	1,82	2,7	2,9

Un ratio LAC standardisé > 1,2 a été trouvé dans le plasma des spécimens suivants en utilisant LAC Screen/LAC Confirm:

LA connu	90% (26/29)
Héparine	12% (1/8)
Warfarine	0% (0/7)
Normal	2% (1/60)
Déficit en facteurs	0% (0/5)

Corrélation:

Unité	appareils	pente	ordonnée à l'origine	r	Méthode de référence
Ratio LAC standardisé	ACL Futura/ ACL Advance	0,922	0,048	0,988	LAC Screen/Confirm sur ACL (100 - 7000)
Ratio LAC Standardisé	ACL 8000/9000 10000	0,926	0,075	0,994	LAC Screen/Confirm sur ACL (100 - 7000)
Ratio LAC Standardisé	ACL TOP	1,009	-0,022	0,996	LAC Screen/Confirm sur ACL Advance

La précision et la corrélation des résultats ont été obtenus en utilisant des lots spécifiques de réactifs et de contrôles.

Utilizzo

Reagenti con veleno di vipera di Russell diluito (DRVVT) per la ricerca del Lupus Anticoagulante (un anticorpo che interferisce con i fosfolipidi) nel plasma umano citratato, utilizzabili sui sistemi di coagulazione ACL.

LAC Screen: Reattivo DRVVT semplificato per la ricerca del Lupus Anticoagulante.
LAC Confirm: Reattivo DRVVT addizionato di fosfolipidi per la conferma della presenza del Lupus Anticoagulante.

L'uso di questi reagenti è indicato per quei campioni di plasma che presentano un prolungamento dell'APTT non riconducibile a cause note (carenze di fattori, presenza certa di altri inibitori, pazienti in terapia eparinica, ecc.).

Principio del metodo

Il Lupus Anticoagulante (LA) appartiene al gruppo degli anticorpi antifosfolipidi che sono diretti contro i fosfolipidi carichi negativamente o verso i complessi fosfolipidi-proteine (sia la beta-2-glicoproteina 1 che i fattori coagulativi come la protrombina). Se in loro presenza si verifica un allungamento dei test fosfolipidi-dipendenti (APTT, KCT, DRVVT) questi anticorpi sono denominati LA. I pazienti con LA sono a rischio di complicazioni cliniche come la trombosi e gli aborti ricorrenti.^{1,2,3,4}

I kit LAC Screen e LAC Confirm utilizzano la metodica ed i reagenti del DRVVT e sono studiati per migliorare, semplificare e standardizzare la ricerca del Lupus Anticoagulante.¹ Il reagente del kit LAC Screen contiene una quantità ridotta di fosfolipidi che aumenta la sua sensibilità ai LA. La quantità di fosfolipidi aggiunta nel test LAC Confirm neutralizza l'eventuale presenza di Lupus Anticoagulante e accorcia i tempi di coagulazione.

Il veleno di vipera Russell, in presenza di ioni calcio, attiva direttamente il Fattore X nei campioni in esame. I kit LAC Screen e LAC Confirm non subiscono quindi interferenze causate da anomalie dei fattori di contatto, carenze di FVII, VIII e IX o dalla presenza di inibitori. L'interferenza da Eparina fino a 1 U/mL è neutralizzata dal polibrene. LAC Screen e LAC Confirm sono di conseguenza test più specifici, rispetto ai metodi APTT, per la ricerca del Lupus Anticoagulante.⁵

Composizione

Ogni kit LAC è composto da:

- LS** **LAC Screen** (Nr. Cat. 0020008000): 10 flaconi da 2 mL di una preparazione liofilizzata contenente il veleno di vipera di Russell, fosfolipidi, calcio, polibrene, soluzioni tampone, stabilizzanti, coloranti e conservante.
- LC** **LAC Confirm** (Nr. Cat. 0020008200): 10 flaconi da 2 mL di una preparazione liofilizzata contenente il veleno di vipera di Russell, fosfolipidi, calcio, polibrene, soluzioni tampone, stabilizzanti, coloranti e conservante.

ATTENZIONE:

Tutti i reagenti contengono meno del 0,1% di sodio azide che potrebbe formare azidi esplosivi a contatto con tubature metalliche. Prendere le dovute precauzioni per lo smaltimento. Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle (S 24/25). Non gettare i residui nelle fognature (S 29). Usare indumenti protettivi adatti (S 36).

Per uso diagnostico in vitro.

Preparazione

Sciogliere il contenuto di ciascun flacone con 2 mL di acqua distillata.⁶ Chiudere con il tappo e miscelare delicatamente. Assicurarsi della completa ricostituzione del prodotto. Mantenere il reagente a 15-25°C per 30 minuti e miscelare nuovamente prima dell'uso. Non agitare.

Conservazione e stabilità dei reagenti

I reagenti sigillati sono stabili a 2-8°C fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta del flacone. Stabilità dopo la ricostituzione: 24 ore a 15-25°C, 48 ore a 2-8°C, 1 mese a -20°C nel flacone originale, 2 giorni a 15°C su strumenti ACL Futura®/ACL Advance senza agitatore magnetico o 3 giorni a 15°C su ACL TOP™ senza agitatore magnetico. Non ricingelare.

Al termine dei cicli lavorativi si consiglia di conservare il reagente a 2-8°C nel flacone originale per una migliore stabilità.

Preparazione e trattamento dei campioni

Aggiungere a nove parti di sangue venoso fresco una parte di trisodio citrato. Per informazione aggiuntiva sulla preparazione, il trattamento e la conservazione dei campioni fare riferimento al documento NCCLS H21-A4.7

Il congelamento del plasma può favorire il rilascio dei fosfolipidi residui delle piastriane che possono dare tempi di coagulazione nel test LAC Screen più corti. Centrifugare due volte o filtrare il plasma con filtri da 0,2 micron per rimuovere le piastriane prima del congelamento dei plasmi in esame.

Metodo

E' consigliabile utilizzare insieme i kit LAC Screen e LAC Confirm.

Per strumenti ACL® (100 - 7000)

1. Dalla videata PROG selezionare Tempo di Acquisizione. Scegliere Tempo di Trombina con tempo di acquisizione esteso.
2. Caricare il piatto porta campioni con i campioni di plasma.
3. Mettere il reagente LAC Screen o LAC Confirm in posizione 1.
4. Nel Menù dei Test selezionare Tempo di Trombina e iniziare l'analisi.
5. I risultati, espressi in secondi, saranno mostrati a video e stampati.
6. I risultati ottenuti devono essere utilizzati per calcolare i valori corrispondenti di Ratio.

Per strumenti ACL Futura/ACL Advance, ACL 8000/9000/10000 e ACL TOP

Per l'applicazione della metodica consultare il Manuale dell'Operatore.

Controllo di qualità

Per un completo programma di controllo di qualità si raccomanda l'uso di plasmi normali e patologici.⁸ Il Ogni laboratorio dovrà stabilire i propri valori medi e le deviazioni standard per ogni controllo ed individuare le corrette procedure di analisi. I controlli dovranno essere analizzati almeno una volta ogni 8 ore in accordo con le esigenze del laboratorio. Consultare il Manuale dell'Operatore dello strumento per ulteriori informazioni. Per l'identificazione e la risoluzione di situazioni particolari, fare riferimento all'articolo di Westgard et al.⁹

Risultati

Le seguenti procedure devono essere utilizzate per calcolare i valori di Ratio di LAC Screen e LAC Confirm:

1. Per ogni nuovo lotto di LAC Screen e LAC Confirm deve essere determinato un nuovo intervallo di normalità facendo riferimento al documento NCCLS H21-A4.
2. Determinare la media di ciascun intervallo di normalità in secondi.
3. La media di ogni intervallo di normalità dovrà essere utilizzata come denominatore nel calcolo dei valori di Ratio.

LAC Screen

1. I risultati dei campioni, espressi in secondi, devono essere divisi per la media dell'intervallo di normalità del LAC Screen.

$$\text{Ratio LAC Screen} = \frac{\text{risultato dei pazienti (in secondi)}}{\text{media dell'intervallo di normalità LAC Screen (in secondi)}}$$

Ratio LAC Screen =

2. Se, utilizzando il test LAC Screen, il tempo di coagulazione ottenuto per un campione in esame è all'interno dell'intervallo di normalità non sono necessari altri test per la ricerca del LA.
3. Se, utilizzando il test LAC Screen, il tempo di coagulazione ottenuto per un campione in esame è del 20 % superiore alla media dell'intervallo di normalità (cioè con Ratio > 1,2), la presenza del LA va confermata con il test LAC Confirm.

LAC Confirm

1. I risultati dei campioni, espressi in secondi, devono essere divisi per la media dell'intervallo di normalità del LAC Confirm.

$$\text{Ratio LAC Confirm} = \frac{\text{risultato dei pazienti (in secondi)}}{\text{media dell'intervallo di normalità LAC Confirm (in secondi)}}$$

Ratio LAC Confirm =

2. I risultati in Ratio del test LAC Screen devono essere divisi per i corrispondenti valori di Ratio ottenuti con il test LAC Confirm.

$$\text{Ratio Normalizzato LAC} = \frac{\text{Ratio LAC Screen}}{\text{Ratio LAC Confirm}}$$

Interpretazione dei risultati

1. Il risultato finale deve essere espresso in Ratio Normalizzato LAC:
 Ratio maggiore di 2,0 LA è fortemente presente.
 Ratio compresa tra 1,5 - 2,0 LA è moderatamente presente.
 Ratio compresa tra 1,2 - 1,5 LA è debolmente presente



2. Se la Ratio è minore di 1,2 e i tempi di coagulazione di LAC Screen e LAC Confirm sono allungati, deve essere eseguito il test di correzione. Aggiungendo al plasma in esame del plasma normale, vengono ripristinati i livelli normali per tutti i fattori eventualmente ridotti nel plasma del paziente.

Limitazioni/sostanze interferenti

In caso di campioni emolizzati si consiglia di ripetere il prelievo. I campioni itterici o lipemici potrebbero dare risultati inattendibili. Livelli di emoglobina fino a 400 mg/dL, di bilirubina fino a 20 mg/dL e di trigliceridi fino a 295 mg/dL non influenzano i risultati dei test LAC Screen e LAC Confirm sui sistemi ACL Futura/ACL Advance. Livelli di emoglobina fino a 100 mg/dL, di bilirubina fino a 21,7 mg/dL e di trigliceridi fino a 329 mg/dL non influenzano i risultati dei test LAC Screen e LAC Confirm sugli strumenti ACL.

Livelli di emoglobina fino a 125 mg/dL e di bilirubina fino a 13 mg/dL non influenzano i risultati dei test LAC Screen e LAC Confirm su ACL TOP. I campioni lipemici o torbidi potrebbero dare risultati inattendibili.

Test LA con caratteristiche diverse possono essere più o meno sensibili ad alcuni sottogruppi di LA. Di conseguenza almeno due test di screening con caratteristiche diverse dovrebbero essere eseguiti prima di poter escludere la presenza di un LA.¹⁰

Valori attesi

Utilizzando i kit LAC Screen e LAC Confirm sui sistemi di coagulazione IL è stato determinato il seguente intervallo di riferimento.

Sistema	Ratio Normalizzato LAC
ACL 100 - 10000 e ACL Futura/ACL Advance	0,8 - 1,2
ACL TOP	0,9 - 1,1

Tali risultati sono stati ottenuti utilizzando un lotto specifico di reagente. A causa delle numerose variabili che possono influenzare i risultati, ogni laboratorio dovrebbe stabilire il proprio intervallo di riferimento.

Prestazioni

Precisione:

La precisione nella serie e totale (tra ciclo e ciclo e tra giorno e giorno) è stata verificata eseguendo numerosi test con l'impiego di plasmi di controllo normali e patologici.

ACL 100 - 10000	Media (Ratio Normalizzato LAC)	CV % (nella serie)	CV % (Totale)
Campione normale	0,93	1,16	1,70
Campione LA debole	1,33	0,84	3,02
Campione LA forte	2,03	3,63	4,55

ACL Futura/ACL Advance	Media (Ratio Normalizzato LAC)	CV % (nella serie)	CV % (Totale)
Campione normale	1,00	1,1	2,2
Campione LA debole	1,31	1,2	1,9
Campione LA forte	1,81	1,7	2,2

ACL TOP	Media (Ratio Normalizzato LAC)	CV % (nella serie)	CV % (Totale)
Campione normale	0,97	1,6	2,5
Campione LA debole	1,30	1,9	2,4
Campione LA forte	1,82	2,7	2,9

Usando i kit LAC Screen e LAC Confirm sono stati determinati, nei seguenti campioni di plasma, valori di Ratio Normalizzato LAC superiori a 1,2:

LA positivi con Eparina	90% (26/29)
con Warfarina	12% (1/8)
normali	0% (0/7)
con carenze di fattori	2% (1/60)
	0% (0/5)

Correlazione:

Unità di misura	Sistema	pendenza	intercetta	r	Metodo di riferimento
Ratio Normalizzato LAC	ACL Futura/ACL Advance	0,922	0,048	0,988	LAC Screen/Confirm su ACL (100 - 7000)
Ratio Normalizzato LAC	ACL 8000/9000/10000	0,926	0,075	0,994	LAC Screen/Confirm su ACL (100 - 7000)
Ratio Normalizzato LAC	ACL TOP	1,009	-0,022	0,996	LAC Screen/Confirm su ACL Advance

I risultati dei test di precisione e di correlazione sono stati ottenuti usando uno specifico lotto di reagenti e controlli.





Aplicação Prevista

Reagentes para teste de veneno de víbora de Russell diluído (TVVRD) para a detecção de Anticoagulantes Lúpicos em plasma humano citratado, para os Sistemas de Coagulação IL.

LAC Screen: reagente (TVVRD) simplificado para monitorizar a presença de Anticoagulantes Lúpicos.

LAC Confirm reagente (TVVRD) rico em Fosfolípidos, para confirmar a presença de Anticoagulantes Lúpicos.

Estes testes estão indicados em doentes que tenham um TTPA prolongado sem causa conhecida.

Resumo e Princípio

O Anticoagulante Lúptico (AL) pertence a um grupo heterogéneo de anticorpos que são dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa ou contra complexos formados entre fosfolípidos e proteínas (beta-2-glicoproteína 1 ou factores de coagulação, como a protrombina). Estes anticoagulantes interferem com as provas de coagulação em que participam os fosfolípidos, tais como o Tempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA), o Teste de Veneno de Víbora de Russell Diluído (TVVRD) e outros. Doentes com AL têm maior probabilidade de sofrer manifestações trombóticas e abortos de repetição.^{1,2,3,4} O LAC Screen e o LAC Confirm foram desenvolvidos para simplificar e padronizar a detecção de AL em avaliações clínicas.¹ O LAC Screen possui uma concentração baixa de fosfolípidos, o que faz com que o reagente seja altamente sensível à presença do AL, alargando o tempo de coagulação na presença deste. Uma alta concentração de fosfolípidos no LAC Confirm neutraliza o AL e encurta os tempos de coagulação. O veneno de víbora de Russell, na presença de cálcio, activa directamente o Factor X da amostra. O LAC Screen e o LAC Confirm não são alterados por anormalidades nos factores de contacto, défices nos Factores VII, VIII e IX ou inibidores. Não existe interferência por níveis de heparina até 1 U/mL, uma vez que é neutralizada pelo polibrene. Em conclusão, o LAC Screen e o LAC Confirm são técnicas mais específicas que o TTPA, no que diz respeito à detecção do AL.⁵

Composição

Cada kit de LAC é composto por:

- LS** **LAC Screen** (Núm. Cat. 0020008000): recipientes 10 x 2 mL de uma preparação liofilizada que contém veneno de víbora de Russell, fosfolípidos, cálcio, polibrene, tampões, estabilizadores, corantes e conservantes.
- LC** **LAC Confirm** (Núm. Cat. 0020008200): recipientes 10 x 2 mL de uma preparação liofilizada que contém veneno de víbora de Russell, fosfolípidos, cálcio, polibrene, tampões, estabilizadores, corantes e conservantes.

AVISOS E PRECAUÇÕES:

Todos os reagentes contém menos de 0,1% de azida de sódio, que pode formar azidas explosivas em contacto com o chumbo e cobre das canalizações. Utilize os métodos de eliminação adequados. Evitar o contacto com a pele e os olhos (S 24/25). Não deitar os resíduos no esgoto (S 29). Usar vestuário de protecção adequado (S 36). Para uso em diagnóstico in vitro.

Preparação

Dissolver o conteúdo de cada recipiente em 2 mL de água destilada (tipo II de acordo com a NCCLS).⁶ Fechar o recipiente e homogeneizar suavemente. Verificar se o produto fica completamente dissolvido. Conservar o reagente entre 15 e 25°C durante 30 minutos. Misturar invertendo o recipiente, antes de utilizar. Não agitar.

Conservação e estabilidade do reagente

Os reagentes fechados, que ainda não foram utilizados, são estáveis até ao final do prazo de validade, que consta no rótulo, desde que conservados entre 2-8°C. Estabilidade depois da reconstituição: 24 horas a 15-25°C, 48 horas a 2-8°C, 1 mês a -20°C dentro do recipiente original, 2 dias a 15°C nos Sistemas ACL Futura®/ACL Advance sem qualquer agitação ou 3 dias a 15°C no ACL TOP™ sem qualquer agitação. Não recongelar.

Para obter uma estabilidade óptima retire os reagentes do aparelho e conserve-os entre 2-8°C, nos recipientes originais.

Recolha, preparação e manuseamento das amostras

Adicionar nove partes de sangue extraído recentemente por punção venosa a uma parte de citrato trissódico. Para efectuar a recolha, o manuseamento e a conservação da amostra devem seguir-se as recomendações referidas no documento H21-A4 da NCCLS.⁷ A congelação dos plasmas pode libertar fosfolípidos provenientes das plaquetas, os quais podem encurtar os tempos de coagulação do LAC Screen. É aconselhável efectuar uma centrifugação dupla ou uma filtração com filtros de 0,2 microns, para eliminar as plaquetas antes de congelar.

Métodos de ensaio

Recomenda-se que o LAC Screen e o LAC Confirm sejam utilizados juntos.

Método ACL® (100 - 7000)

1. No menú PROG seleccionar Tempo de Aquisição. Seleccionar Tempo de Trombina e Tempo Estendido.
2. Colocar os plasmas na placa de amostras.
3. Colocar o reagente LAC Screen ou LAC Confirm na Posição 1.
4. No menú principal de Testes seleccionar Tempo de Trombina e dar início à análise.
5. Os resultados (em segundos) serão visualizados no ecrã e serão impressos.
6. Os resultados serão utilizados para calcular os Rácios.

Método ACL Futura/ACL Advance, ACL 8000/9000/10000 e ACL TOP Seguir as instruções da técnica de acordo com o Manual do Operador dos aparelhos IL.

Controlo de Qualidade

Para realizar um programa completo de Controlo de Qualidade, recomenda-se a utilização dos controlos normais e anormais.⁸ Cada laboratório deve estabelecer a sua própria média e desvio padrão e deve efectuar um programa de controlo de qualidade para monitorizar os seus resultados. Os controlos devem ser analisados uma vez em cada turno de 8 horas, de acordo com a norma vigente no Laboratório. Ver Manual do Operador para mais informações. Consultar a publicação de Westgard e col. para identificar e solucionar situações anormais do Controlo de Qualidade.⁹

Resultados

Para calcular os Rácios do LAC Screen e do LAC Confirm aconselha-se o seguinte método:

1. Para cada lote de LAC Screen e de LAC Confirm deve obter-se um Limite de Normalidade de acordo com o documento H21-A4 (VOL. 23, N° 35) da NCCLS.
2. Calcular a Média de cada Limite de Normalidade em segundos.
3. A Média de cada Limite de Normalidade será utilizada como denominador comum para calcular os Rácios.

LAC Screen

1. O resultado (em segundos) de cada doente será dividido pela Média do Limite de Normalidade do LAC Screen.

$$\text{Rácio LAC Screen} = \frac{\text{Resultado do doente (segundos)}}{\text{Média do Limite de Normalidade (segundos)}}$$

2. Se o tempo de coagulação do LAC Screen está dentro do intervalo normal, podem não ser necessárias mais análises ao LA.
3. Se o tempo de coagulação do doente for 20% maior que a Média do Limite de Normalidade do LAC Screen (ex. Rácio > 1,2), a presença de AL deverá ser confirmada com o LAC Confirm.

LAC Confirm

1. O resultado (em segundos) de cada doente será dividido pela Média do Limite de Normalidade do LAC Confirm.

$$\text{Rácio LAC Confirm} = \frac{\text{Resultado do doente (segundos)}}{\text{Média do Limite de Normalidade (segundos)}}$$

2. O Rácio do LAC Screen será dividido pelo Rácio do LAC Confirm, para obter o Rácio Normalizado de LAC.

$$\text{Rácio Normalizado LAC} = \frac{\text{Rácio do LAC Screen}}{\text{Rácio do LAC Confirm}}$$

Interpretação

1. O resultado final será expresso como Rácio Normalizado do LAC: Rácio maior que 2,0 Forte presença de AL. Rácio entre 1,5 - 2,0 Presença média de AL. Rácio entre 1,2 - 1,5 Presença fraca de AL.
2. Se o Rácio for < 1,2 e os tempos de coagulação do LAC Screen e do LAC Confirm forem prolongados, é aconselhável realizar estudos de mistura. A mistura de plasma normal com plasma de teste, incorpora no plasma deficiente, os factores em défice.

Limitações/Interferências

As amostras que apresentem hemólise, icterícia ou lipemia excessivas não deverão ser utilizadas, uma vez que podem dar falsos resultados. Concentrações de Hemoglobina até 400 mg/dL, Bilirrubina até 20 mg/dL e Triglicéridos até 295 mg/dL não alteram os resultados da LAC Screen/LAC Confirm nos Sistemas ACL Futura/ACL Advance. Concentrações de Hemoglobina até 100 mg/dL, Bilirrubina até 21,7 mg/dL e Triglicéridos até 329 mg/dL não alteram os resultados da LAC Screen/LAC Confirm nos Sistemas ACL. Concentrações de Hemoglobina até 125 mg/dL e Bilirrubina até 13 mg/dL não alteram os resultados da LAC Screen/LAC Confirm no ACL TOP. Não utilizar amostras turvas ou que apresentem lipemia. Os ensaios LA baseados em diferentes propriedades, parecem ser mais ou menos sensíveis a determinados sub-grupos de LA. Portanto, devem ser realizados, pelo menos dois testes de rastreio, baseados em propriedades diferentes, antes da exclusão da possibilidade de LA¹⁰

Valores esperados

Efectuou-se um estudo ao limite de normalidade utilizando os LAC Screen e LAC Confirm para os Sistemas de Coagulação IL.

Sistema	Rácio Normalizado de LAC
Família ACL e ACL Futura/ACL Advance	0,8 - 1,2
ACL TOP	0,9 - 1,1

Estes resultados foram obtidos utilizando o mesmo lote de reagentes. Devido às variáveis que podem afectar os tempos de coagulação, cada laboratório deve estabelecer o seu próprio limite de normalidade.

Características técnicas

A precisão foi avaliada, intra e na totalidade (de análise para análise e de dia para dia), ao longo de vários ensaios, com amostras normais e anormais.

Família ACL	Média (Rácio Normalizado de LAC)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
Amostra normal	0,93	1,16	1,70
Amostra AL fraca	1,33	0,84	3,02
Amostra AL forte	2,03	3,63	4,55

ACL Futura/ACL Advance	Média (Rácio Normalizado de LAC)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
Amostra normal	1,00	1,1	2,2
Amostra AL fraca	1,31	1,2	1,9
Amostra AL forte	1,81	1,7	2,2

ACL TOP	Média (Rácio Normalizado de LAC)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
Amostra normal	0,97	1,6	2,5
Amostra AL fraca	1,30	1,9	2,4
Amostra AL forte	1,82	2,7	2,9

Foi encontrado um Rácio Normalizado de LAC > 1,2 nas seguintes amostras utilizando o LAC Screen/LAC Confirm:

AL conhecido	90% (26/29)
Heparina	12% (1/8)
Varfarina	0% (0/7)
Normais	2% (1/60)
Deficiência de Factores	0% (0/5)

Correlação:

Unidade	sistema	declive	intersecção	r	Método de Referência
Rácio Normalizado de LAC	ACL Futura/ACL Advance	0,922	0,048	0,988	LAC Screen/Confirm em ACL (100 - 7000)
Rácio Normalizado de LAC	ACL 8000/9000/10000	0,926	0,075	0,994	LAC Screen/Confirm em ACL (100 - 7000)
Rácio Normalizado de LAC	ACL TOP	1,009	-0,022	0,996	LAC Screen/Confirm em ACL Advance

A precisão e os dados de correlação foram obtidos através da utilização de lotes específicos de reagentes e de controlos.



LAC Screen - 0020008000

LAC Confirm - 0020008200

DANSK - Metodeforskrift revision 12/2008



Venligst rekvirer den gældende udgave af metodeforskriften på dansk fra den lokale IL distributør.

FORHOLDSREGLER OG ADVARSLER

Alle reagenser indeholder mindre end 0,1% Na-Azid der kan danne eksplosive metalazider ved kontakt med visse metaller. Bortskaffes til destruktion via kommunal modtageordning.

Undgå kontakt med huden og øjnene (S 24/25). Må ikke tømmes i kloakfløb (S 29). Brug særligt arbejdstøj (S 36).

Dette produkt er til in-vitro diagnostisk anvendelse.

LAC Screen - 0020008000

LAC Confirm - 0020008200

SVENSK - Bruksanvisning Revision 12/2008



Vänligen kontakta ILS Laboratories AB för den senast uppdaterade svenska upplagan av bruksanvisningen.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER OCH VARNINGAR:

Alla reagens innehåller mindre än 0.1% av natriumazid som kan bilda explosiva azider vid kontakt med vissa metaller. Använd lämplig avfallshantering. Undvik kontakt med huden och ögonen (S 24/25). Töm ej i avloppet (S 29). Använd lämpliga skyddskläder (S 36).

Denna produkt är för in vitro diagnostiskt användande.

LAC Screen - 0020008000

LAC Confirm - 0020008200

ΕΛΛΗΝΙΚΑ - Αναθεώρηση εσωκλείστου 12/2008



Για την τρέχουσα αναθεώρηση αυτού του εσωκλείστου στα Ελληνικά, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της IL.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:

Όλα τα αντιδραστήρια περιέχουν λιγότερο από 0.1% αζίδιο του νατρίου που μπορεί να σχηματίσει εκρηκτικά αζίδια εντός μεταλικών σωλήνων. Χρησιμοποιείστε κατάλληλες τεχνικές απόρριψης. Αποφεύγετε επαφή με το δέρμα και με τα μάτια (S 24/25). Μην αδειάζετε το υπόλοιπο του περιεχομένου στην αποχέτευση (S 29). Να φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία (S 36).

Το προϊόν προορίζεται για διαγνωστική χρήση in vitro.

Bibliography / Literatur / Bibliografia / Bibliographie / Bibliografia / Bibliografia / Litteratur / Litteraturförteckning / Βιβλιογραφία

1. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid Antibodies: Anti Cardiolipin and the Lupus Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in Non-SLE Disorders, Ann. Int. Med. 1990; 112: 682-698.
2. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for Testing and Revised Criteria for Lupus Anticoagulants, Thromb. Haemostas. 1991; 65: 320-322.
3. Rauch J, Tannebaum M and Janoff AS. Distinguishing Plasma Lupus Antifactor Antibodies using Hexagonal Phase II Phospholipids, Thromb. Haemostas. 1989; 62: 892-896.
4. Feinstein DI. Lupus Anticoagulant, Thrombosis and Fetal Loss, N. Eng. J. Med. 1985; 313: 1248-1350.
5. Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS. The use of the Dilute Russell's Viper Venom Time for the Diagnosis of Lupus Anticoagulants, Blood Coag. Fibrinol. 1990; 1: 259-266.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Preparation and Testing of Reagent Water in the Clinical Laboratory, Third Edition, NCCLS Document C3-A3; Vol. 17 No. 18.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays, Fourth Edition, NCCLS Document H21-A4; Vol. 23 No. 35.
8. Zucker S, Cathey MH, West B. Preparation of Quality Control Specimen for Coagulation, Am. J. Pathol. 1970; 53: 924-927.
9. Westgard JO and Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Process, AACC Press 1986.
10. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharer I. Criteria for the Diagnosis of Lupus Anticoagulants: An Update. Thromb.Haemostas. 1995, 74 (4), 1185-90

ACL, ACL Futura and ACL TOP are trademarks of Instrumentation Laboratory Issued December 2008

Symbols used / Verwendete Symbole / Símbolos utilizados / Symboles utilisés / Simboli impiegati / Símbolos utilizados / Anvendte symboler / Använda Symboler / Χρησιμοποιηθέντα σύμβολα

<p>IVD</p> <p>In vitro diagnostic medical device In-vitro Diagnostikum De uso diagnóstico in vitro Dispositif médical de diagnostic in vitro Per uso diagnostico in vitro Dispositivo médico para utilização em diagnóstico in vitro "in vitro" diagnostisk udstyr In vitro diagnostisk medicinsk produkt</p> <p>Προϊόν για διαγνωστική χρήση In vitro</p>	<p>LOT</p> <p>Batch code Chargen-Bezeichnung Identificación número de lote Désignation du lot Numero del lotto Número de lote Batch nr. Tillverkningskod Αρ. Παρτίδας</p>	<p></p> <p>Use by Verwendbar bis Caducidad Utilisable jusqu'à Da utilizzare prima del Data limite de utilização Anvendelse Användning Χρήση έως</p>	<p></p> <p>Temperature limitation Festgelegte Temperatur Temperatura de Almacenamiento Températures limites de conservation Limiti di temperatura Limite de temperatura Temperatur begrænsninger Temperatur gräns Περιορισμοί θερμοκρασίας</p>	<p></p> <p>Consult instructions for use Beilage beachten Consultar la metódica Lire le mode d'emploi Vedere istruzioni per l'uso Consultar as instruções de utilização Se vejledning for anvendelse Ta del av instruktionen före användning Συμβουλευτήτε τις οδηγίες χρήσης</p>	<p>CONTROL</p> <p>Control Kontrollen Control Contrôle Controllo Controllo Kontrol Kontroll Υλικό ποιοτικού ελέγχου</p>	<p></p> <p>Biological risks Biologisches Risiko Riesgo biológico Risque biologique Rischio biologico Risco biológico Miljø oplysninger Biologiska risker Βιολογικοί κίνδυνοι</p>	<p></p> <p>Manufacturer Hergestellt von Fabricado por Fabricant Prodotto da Fabricado por Producent Tillverkare Κατασκευαστής</p>	<p>EC REP</p> <p>Authorised representative Bevollmächtigter Representante autorizado Mandataire Rappresentanza autorizzata Representante autorizado Leverandör Auktoriserad representant Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος</p>
---	--	---	--	--	---	--	---	---



LAC Screen/Confirm 20008000/20008200

Printed Insert Sheet: 301233
Revision: R5
Issued: December 2008
C.O.: 408136

LANGUAGES

ENGLISH
GERMAN
SPANISH
FRENCH
ITALIAN
PORTUGUESE
DANSK
SVENSK
GREEK

TECHNICAL SPEC'S

PAPER: White paper, 50-60 g/m² weight.
SIZE: N° 4 Sheets 11 x 8.5" (280 x 216 mm.).
PRINT: Front/Back.
PRINT COLOR: Front - Top band Green Pantone 382, all remaining type in black.
Back - All type in black.