

CRYOcheck™^(IVD) LUPUS NEGATIVE CONTROL

CRYOcheck™ LUPUS NEGATIVE CONTROL

Intended Use

CRYOcheck Lupus Negative Control is prepared from human source plasma and is recommended as a negative control in assays for lupus anticoagulant. For in vitro diagnostic use.

Summary and Principle

Lupus anticoagulants (LA) are heterogeneous autoantibodies, mainly of the IgG and IgM type, which are directed against phospholipids (PL) or phospholipid-protein complexes involved in coagulation¹. LA antibodies are detected in patients' plasma by PL-dependent clotting assays. There is a significant association between LA and increased risk of clinical complications such as thrombotic events^{2,3} and recurrent fetal loss⁴. Medical diagnosis of LA is based on clinical symptoms and laboratory results. There is no gold standard test for LA. Considering the complexity of mechanism and the heterogeneous nature of LA antibodies, application of different clotting tests that work based on different principles has been recommended⁵.

LA prolongs clot formation of PL-dependent coagulation (LA screening) tests in vitro, such as LA-sensitive activated partial thromboplastin time (APTT) or dilute Russell's Viper Venom Time (dRVVT) screen. To confirm the presence of LA in a plasma sample, correction of a prolonged clot time by extra PL (an LA confirmatory test) needs to be performed by laboratories as well as ruling out other abnormalities, such as factor deficiency and heparin presence⁵.


CRYOcheck Lupus Negative Control is for use as a negative control in assays for lupus anticoagulant.

Reagents and Availability

Product	Catalog #	Format
CRYOcheck Lupus Negative Control	CCLN-05	25 vials x 0.5 mL
	CCLN-10	25 vials x 1.0 mL

Materials Provided

CRYOcheck Lupus Negative Control contains citrated human plasma collected from donors that have tested negative in accordance with the revised criteria of the SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants⁵. Source plasmas are processed in a manner that yields platelet-poor plasmas. Plasma is then buffered, aliquoted and frozen at very low temperatures.

 **Caution:** All blood products should be treated as potentially infectious. Source plasma used in this product was found to be negative when tested in accordance with current FDA required tests. No known test methods can offer assurance that products derived from human blood will not transmit infectious agents. Accordingly, any human blood-based component should be handled and discarded as recommended for any potentially infectious human specimen⁶.

For prescription use only.

Materials Required but not Provided

- Waterbath capable of maintaining 37 °C (± 1 °C)
- Floatie for thawing vials in waterbath
- Assay reagents
- Coagulometer

Storage, Preparation and Handling

When stored at -40 to -80 °C, CRYOcheck Lupus Negative Control is stable to the end of the month indicated on the product packaging.

Thaw each vial at 37 °C (± 1 °C) in a waterbath. **The use of a dry bath or heating block for thawing is not recommended.** Thawing times are important and should be strictly adhered to. The use of a timer is recommended. Refer to the Thawing Table for recommended thawing times based on aliquot size. Allow thawed plasma to acclimate to room temperature (18 to 25 °C) and invert gently prior to use.

Thawing Table	
Aliquot Size	37 °C (± 1 °C) Waterbath
0.5 mL	3 minutes
1.0 mL	4 minutes

Once thawed, CRYOcheck Lupus Negative Control may be used for up to 8 hours on board the analyzer, or for 8 hours if capped in the original vial and maintained at 2 to 8 °C. Allow refrigerated plasma to acclimate to room temperature (18 to 25 °C) and invert gently prior to use. **Thawed material should be discarded after eight hours and should not be refrozen.**

Instruments

Each lab should prepare the local instrument in accordance with the manufacturer's instructions for use.

Procedure

After thawing and preparing CRYOcheck Lupus Negative Control, use in accordance with established laboratory procedures for the quality control of assays for LA.

Quality Control

Each laboratory should establish its own quality control (QC) ranges using acceptable statistical methods. These QC ranges may then be used to monitor and validate the integrity of the test system⁷. For all coagulation tests, the laboratory must include at least two levels of control for every eight hours of operation and any time a change in reagents occurs⁸.

Results

Control results should fall within the laboratory's established QC ranges provided the integrity of the test system has not been compromised.

Limitations of the Procedure

When proper control values are not obtained, assessment of each component of the test system including reagents, control plasmas, instrumentation and operator technique must be undertaken in order to ascertain that all other components are functioning properly.

Expected Values

Quality control testing yielded the following results with a representative lot of CRYOcheck Lupus Negative Control. Results may vary depending on instrument, method and technique used. Refer to the Assay Certificate for results specific to each lot of control.

Lupus Anticoagulant Assays	Result	Interpretation
Dilute Russell's Viper Venom Time (dRVVT)	0.87 ratio	Negative
Hexagonal Lupus Anticoagulant	2.0 sec	Negative
Platelet Neutralization Procedure (PNP)	-1.6 sec	Negative

Performance Characteristics

Precision: A precision study was performed by testing CRYOcheck Lupus Negative Control (CCLN) with a qualitative hexagonal phase phospholipid neutralization test for lupus anticoagulant (CRYOcheck Hex LA) on each of 20 days on a Stago STA-R Evolution analyzer. On each day, CCLN was tested in duplicate with three different lot numbers of CRYOcheck Hex LA in two runs, separated by a minimum of two hours, for a total of 240 measurements. The result for CCLN was LA negative for all measurements. The results demonstrated a pooled within lab precision (S_{lab}) of 2.6.

Pooled Data			
N	Mean (s)	Between-Lot (S _{BL})	Within-Lab (S _{Lab})
240	0.2	1.9	2.6

Reproducibility: A reproducibility study was conducted by testing CRYOcheck Lupus Negative Control (CCLN) with CRYOcheck Hex LA at three sites (one internal and two external) by different operators on Stago STA-R Evolution analyzers. At each site, CCLN was tested in triplicate with three different lot numbers of CRYOcheck Hex LA on each of five days, in two runs, separated by a minimum of two hours, for a total of 270 measurements. The result for CCLN was LA negative for all measurements. The results demonstrated a pooled reproducibility of 3 SD.

Pooled 3-site Data											
N	Mean (s)	Repeatability		Between-Run		Between-Day		Between-Site		Reproducibility	
		SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
270	-0.9	1.9	N/A	0.9	N/A	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	N/A

PrecisionBioLogic CRYOcheck™ LUPUS NEGATIVE CONTROL

Utilisation prévue

CRYOcheck Lupus Negative Control est préparé à partir de plasma d'origine humaine et est recommandé comme contrôle négatif pour la détection d'anticoagulants circulants. Pour utilisation dans le cadre d'un diagnostic in vitro.

Sommaire et principe

Les anticoagulants circulants (LA) sont des autoanticorps hétérogènes, principalement de type IgG et IgM, qui attaquent les phospholipides (PL) ou les complexes protéiques phospholipidiques qui interviennent dans la coagulation¹. Des épreuves de coagulation dépendantes des PL servent à détecter la présence d'anticorps LA dans le plasma des patients. Il existe un lien important entre les LA et le risque accru de complications cliniques telles que les événements thrombotiques^{2,3} et les pertes fœtales récurrentes⁴. Le diagnostic médical de LA est fondé sur des symptômes cliniques et des résultats en laboratoire. Il n'existe pas de test de référence pour les LA. Compte tenu de la complexité du mécanisme et de la nature hétérogène des anticorps LA, il a été recommandé d'appliquer différentes épreuves de coagulation qui fonctionnent en fonction de principes différents⁵.

Les LA prolongent la formation de caillots des tests de coagulation in vitro dépendants des PL (dépistage de LA), comme le test du temps de thromboplastine partielle activée (TTPA) sensible aux LA ou du temps de coagulation du venin de la vipère de Russell dilué (dVVR). Pour confirmer la présence de LA dans un échantillon de plasma, les laboratoires doivent effectuer la correction du temps de coagulation prolongé en ajoutant des PL (un test de confirmation de LA) en plus d'éliminer d'autres anormalités, comme le déficit en facteur et la présence d'héparine⁵.


CRYOcheck Lupus Negative Control est destiné à être utilisé comme un contrôle négatif pour la détection d'anticoagulants circulants.

Réactifs et disponibilité

Produit	No de catalogue	Présentation
CRYOcheck Lupus Negative Control	CCLN-05	25 flacons de x 0,5 mL
	CCLN-10	25 flacons de x 1,0 mL

Équipement fourni

CRYOcheck Lupus Negative Control contient du plasma humain citraté prélevé auprès de donneurs dont le test a été négatif, conformément aux critères révisés du sous-comité du SSC pour la normalisation des anticoagulants circulants⁵. Les plasmas destinés au fractionnement sont traités de manière à produire des plasmas à faible teneur en plaquettes. Le plasma est ensuite tamponné, aliquoté et congelé à de très basses températures.

 **Mise en garde:** Il faut traiter tous les produits sanguins comme potentiellement infectieux. Lors d'essais réalisés conformément aux exigences actuelles de la FDA, le plasma destiné au fractionnement utilisé dans ce produit a obtenu un résultat négatif. Il n'existe aucune méthode d'essais qui garantit que les produits dérivés du sang humain ne transmettront pas d'agents infectieux. Par conséquent, il faut manipuler et traiter toute composante à base de sang humain en suivant les méthodes recommandées pour tout spécimen humain potentiellement infectieux⁶.

Exclusivement sur ordonnance.

Équipement requis, mais non fourni

- Bain d'eau pouvant maintenir une température de 37 °C (± 1 °C)
- Flotteur pour faire dégeler les flacons dans un bain d'eau
- Réactifs de l'épreuve
- Coagulomètre

Entreposage, préparation et manipulation

Lorsqu’il est entreposé de -40 to -80 °C, *CRYOcheck* Lupus Negative Control est stable jusqu’à la fin du mois indiqué sur l’emballage du produit.

Faire dégeler chaque flacon à 37 °C (± 1 °C) dans un bain d'eau. **Il n’est pas recommandé d’utiliser un bain sec ou un bloc de chauffage pour la décongélation.** Les temps de décongélation sont importants et doivent être strictement respectés. Il est recommandé d’utiliser une minuterie. Consulter le tableau de décongélation pour connaître les temps de décongélation recommandés en fonction de la taille de l’aliquote. Laisser le plasma décongelé s’acclimater à la température ambiante (18 °C à 25 °C) et l’inverser doucement avant l’utilisation.

Tableau de décongélation	
Taille de l’aliquote	Bain d’eau à 37 °C (± 1 °C)
0,5 mL	3 minutes
1,0 mL	4 minutes

Après la décongélation, *CRYOcheck* Lupus Negative Control peut être utilisé pendant un maximum de huit (8) heures à bord de l’analyseur, ou pendant huit (8) heures s’il est fermé dans le flacon original et conservé à la température ambiante de 2 °C à 8 °C. Laisser le plasma réfrigéré s’acclimater à la température ambiante (18 °C à 25 °C) et l’inverser doucement avant l’utilisation. **La matière décongelée doit être jetée après huit heures et ne doit pas être recongelée.**

Instruments

Chaque laboratoire devrait préparer l’instrument local conformément au manuel d’emploi du fabricant.

Procédure

Après la décongélation et la préparation de *CRYOcheck* Lupus Negative Control, utiliser le produit conformément aux procédures de laboratoire établies pour le contrôle de la qualité des épreuves de détection d’anticoagulants circulants.

Contrôle de la qualité

Chaque laboratoire doit définir ses propres plages de contrôle de la qualité (CQ) en utilisant des méthodes statistiques acceptables. Ces plages de CQ peuvent ensuite être utilisées pour surveiller et valider l’intégrité du système de test⁷. Pour tous les tests de coagulation, le laboratoire doit inclure au moins deux niveaux de contrôle toutes les huit heures d’ouverture, et chaque fois qu’un changement de réactifs survient⁸.

Résultats

Les résultats des contrôles devraient se situer dans les plages de CQ établies par le laboratoire, tant que l’intégrité du système de test n’a pas été compromise.

Limites de la procédure

Lorsque des valeurs de contrôle appropriées ne sont pas obtenues, chaque composant du système de test, y compris les réactifs, les plasmas de contrôle, l’instrumentation et la technique de l’opérateur, doit faire l’objet d’une évaluation afin de s’assurer que tous les autres composants fonctionnent correctement.

Valeurs attendues

Les tests de contrôle de la qualité ont donné les résultats suivants avec un lot représentatif de *CRYOcheck* Lupus Negative Control. Les résultats peuvent varier selon l’instrument, la méthode et la technique utilisés. Consulter le Certificat d’épreuve pour connaître les résultats propres à chaque lot de contrôle.

Tests de détection d’anticoagulants circulants	Résultat	Interprétation
Temps de coagulation du venin de la vipère de Russell dilué (dVVR)	Ratio de 0,87	Négatif
Anticoagulant circulant en phase hexagonale	2,0 sec	Négatif
Procédure de neutralisation des plaquettes (PNP)	-1,6 sec	Négatif

Caractéristiques de performance

Précision: Une étude de précision a été réalisée en testant *CRYOcheck* Lupus Negative Control (CCLN) avec un test qualitatif de neutralisation des phospholipides en phase hexagonale pour la détection de l’anticoagulant circulant (*CRYOcheck* Hex LA) chaque jour pendant 20 jours sur un analyseur Stago STA-R Evolution. Chaque jour, CCLN a été testé en double avec trois numéros de lot différents de *CRYOcheck* Hex LA en deux séries, séparées par un minimum de deux heures pour un total de 240 mesures. Le résultat pour CCLN était LA négatif pour toutes les mesures. Les résultats ont indiqué une précision cumulative en laboratoire (S_{lab}) de 2,6.


Données cumulatives			
N	Moyenne (sec.)	Entre les lots (S _{Bl})	En laboratoire (S _{Lab})
240	0,2	1,9	2,6

Reproductibilité: Une étude de reproductibilité a été réalisée en testant *CRYOcheck* Lupus Negative Control (CCLN) avec *CRYOcheck* Hex LA dans trois centres (un interne et deux externes) par différents opérateurs sur des analyseurs Stago STA-R Evolution. Dans chaque centre, CCLN a été testé en triple avec trois numéros de lot différents de *CRYOcheck* Hex LA chaque jour pendant cinq jours en deux séries, séparées par un minimum de deux heures pour un total de 270 mesures. Le résultat pour CCLN était LA négatif pour toutes les mesures. Les résultats ont indiqué une reproductibilité cumulative de 3 SD.

Données cumulatives des 3 centres											
N	Moyenne (sec.)	Répétabilité		Entre les séries		Entre les jours		Entre les centres		Reproductibilité	
		SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD		SD	%CV
270	-0,9	1,9	S.O.	0,9	S.O.	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	S.O.

Bibliography / Bibliographie

- Bertolaccini ML, Roch B, Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GRV. Multiple antiphospholipid tests do not increase the diagnostic yield in antiphospholipid syndrome. Br. J. Rheumatol. 1998;37(11):1229-1232.
- Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, David M, Mitchell L. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. Blood. 2005;106(13):4152-4158.
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood. 2003;101(5):1827-1832.
- Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, Petri M, Porter TF, Sammaritano L, Stephenson MD, Buyon J, Salmon JE. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2012;64(7):2311-2318.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, deGroot PG. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J. Thromb. Haemost. 2009;7(10):1737-1740.
- U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories-Fifth Edition. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. Atlanta, GA (USA); 2009.
- Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management. Chicago: ASCP Press; 1989. p. 166-171.
- CLIA 2004 – Code of Federal Regulations, 42CFR493.1269, 2004
- CLSI. Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline. CLSI H60-A. Wayne, PA (USA); 2014.

 European Authorized Representative (Regulatory affairs only)
Emergo Europe—Prinsessegracht 20, 2514 AP The Hague, The Netherlands



Symbols Used / Symboles utilisés

09.60.00071

Rev. 01 Feb. / févr. 2020



Catalogue Number

Numéro du catalogue



In vitro diagnostic medical device

Dispositif médical de diagnostic *in vitro*



Batch code

Numéro de lot



Use by

Date de péremption



Temperature limitation

Températures limites de conservation



Biological risks

Risques biologiques



Manufacturer

Fabricant



Authorized representative

Mandataire

Rx ONLY

For prescription use only

Uniquement sur ordonnance