

CRYO*check*[™] **IVD**
LUPUS POSITIVE CONTROL
PLASMA DE CONTROLE LUPUS POSITIF

CRYO*check*[™]
Hemostasis Control Plasmas
LUPUS POSITIVE CONTROL

Intended Use

CRYO*check* Lupus Positive Control is prepared from human source plasma and is recommended for use as a positive control in assays for lupus anticoagulant.

Summary and Principle


An association between circulating anticoagulants and systemic lupus erythematosus (SLE) was first described in 1952¹. In 1972 the term “lupus anticoagulant” (LA) was used to describe these non-specific, circulating inhibitors². The designation LA is still used today although it is now evident the majority of these patients do not suffer from SLE³. The presence of LA has been increasingly associated with a variety of disorders such as unexplained thrombosis and recurrent fetal loss^{4,5}.

LA are immunoglobulins, usually of the IgG, IgM or IgA classes, which are directed against anionic phospholipids or phospholipid-plasma protein complexes causing interference with *in vitro* phospholipid dependent coagulation tests. LA are clinically distinct members of a broader group of antiphospholipid antibodies (APA) characterized by antigenic protein targets such as β₂ glycoprotein 1 and prothrombin. APA include LA as well as anticardiolipin, antiphosphatidylserine, and antiphosphatidylethanolamine antibodies^{6,7,8}.

The SSC Subcommittee has specified diagnostic criteria for the detection of LA⁹.

Reagents

CRYO*check* Lupus Positive Control contains citrated human plasma collected from donors that have tested positive in accordance with the revised criteria of the SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants⁹. Source plasmas are processed in a manner that yields platelet-poor plasmas. Plasma is then buffered, aliquoted and rapidly frozen.

 *All blood products should be treated as potentially infectious. Source material from which this product was derived 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, these human blood based products should be handled and discarded as recommended for any potentially infectious human specimen*¹⁰.

Storage and Handling

When stored at -40 to -80°C, CRYO*check* Lupus Positive 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

CRYO*check* Lupus Positive Control may be used for up to eight hours after thawing, 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.**

Availability

Product	Catalog #	Format
Lupus Positive Control	CCLP-05	25 vials x 0.5 mL
	CCLP-10	25 vials x 1.0 mL

Instruments

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

Procedure

After thawing and preparing CRYO*check* Lupus Positive Control, use in accordance with established laboratory procedures for the quality control of assays for LA.

Materials Provided

- CRYO*check* Lupus Positive Control

Materials Required but not Provided

- Waterbath capable of maintaining 37°C (± 1°C)
- Assay reagents
- Coagulation instrument or assay system
- Sample cups
- Plastic disposable pipettes
- Volumetric pipette

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 system¹¹. 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 occurs¹².

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 CRYO*check* Lupus Positive Control. Results may vary depending on instrument, method and technique used.

Lupus Anticoagulant Assays	Result	Interpretation
APTT (Lupus Sensitive)	80.9 sec	Positive
APTT (1:1 Normal Mix)	60.0 sec	Positive
APTT (1:1 Saline Mix)	75.8 sec	Positive
Kaolin Clotting Time (KCT)	216 KCT units	Positive
dilute Russell’s Viper Venom Time (dRVVT)	1.9 ratio	Positive
Hexagonal Lupus Anticoagulant	32.2 sec	Positive
Tissue Thromboplastin Inhibition Time (TTIT)	2.2 ratio	Positive
Platelet Neutralization Procedure (PNP)	8.3 sec	Positive

Performance Characteristics

When used in accordance with established testing procedures for LA⁹, CRYO*check* Lupus Positive Control demonstrates the following characteristics:

- CRYO*check* Lupus Positive Control shows prolongation in phospholipid-dependent clotting tests.
- The clotting time of a mixture of CRYO*check* Lupus Positive Control and pooled normal plasma is significantly longer (≥3 SD) than that of pooled normal plasma and non-LA patient plasma.
- CRYO*check* Lupus Positive Control clotting times are corrected by the addition of lysed, washed platelets, or phospholipid lyposomes containing phosphatidylserine or hexagonal phase phospholipids.
- CRYO*check* Lupus Positive Control is non-specific for any individual clotting factor.

Each laboratory should establish it’s own diagnostic criteria for LA assays. CRYO*check* Lupus Positive Control is subject to the limitations of the assay system in use.

Precision*BioLogic*

CRYO*check*[™]
LUPUS POSITIVE CONTROL
PLASMA DE CONTROLE LUPUS POSITIF

Intérêt du Coffret

CRYO*check* Lupus Positive Control est préparé à partir de plasmas de patients et il est recommandé comme contrôle positif pour les tests de détection des anticoagulants lupiques.

Résumé et Principe


L’association entre anticoagulants circulants (AC) et syndrome du lupus érythémateux (SLE) a été décrite pour la première fois en 1952¹. En 1972, le terme de «lupus anticoagulant» (LA) a été utilisé pour décrire ces inhibiteurs circulants non spécifiques². La désignation de LA est encore utilisée de nos jours bien qu’il soit maintenant évident que la majorité des patients ne souffre pas de SLE³. La présence de LA a été associée à toute une variété de désordres tels que les thromboses inexpliquées et les avortements à répétition^{4,5}.

Les LA sont des anticorps généralement de type IgG, IgM ou IgA directement dirigés contre une variété de phospholipides anioniques (chargés négativement) ou contre des complexes phospholipides-protéine plasmatique causant des interférences avec les tests *in vitro* de la coagulation phospholipides dépendants. Les LA sont cliniquement distincts du groupe plus large des anticorps antiphospholipides (APA) caractérisés par des cibles antigéniques protéiques telles que la β₂-glycoprotéine 1 et la prothrombine. Les anticorps anti-phospholipides (APA) incluent les LA tels que les anticorps anti-cardiolipine, anti-phosphatidyléthanolamine et anti-phosphatidyl-sérine^{6,7,8}.

Le Sous-Comité de la SSC a précisé les critères diagnostiques pour la détection de LA⁹.

Réactifs

CRYO*check* Lupus Positive Control est un mélange de plasmas humains citrates provenant de plasma de donneurs testés positif selon les critères révisés du sous comité SSC pour la standardisation du Lupus Anticoagulant⁹. Le plasma a été traité de façon à être pauvre en plaquettes. Il a été ensuite tamponné, aliquote et congelé rapidement.

 *Tous les produits sanguins doivent être traités comme potentiellement infectieux. Les matières dont ils dérivent, ont été testées suivants les directives imposées par la FDA. Cependant, aucune méthode connue ne peut offrir l’assurance que les produits dérivés du sang humain ne transmettent pas d’agents infectieux. En conséquence, ces produits issus de sang humain doivent être manipulés et détruits comme préconisés pour tout échantillon potentiellement infectieux*¹⁰.

Conservation et préparation du réactif

Ce plasma est stable s’il est conservé congelé entre -40 et -80°C, jusqu’à la fin du mois de la date de péremption indiquée sur l’emballage.

Décongeler chaque flacon à 37°C (±1°C) dans un bain-marie. **L’utilisation d’un bain sec ou d’un bloc chauffant pour la décongélation n’est pas recommandée.** Les temps de décongélation sont importants et doivent être rigoureusement respectés, un chronomètre est recommandé. Se référer aux tables de décongélation basées sur la taille des aliquotes. Laisser les plasmas se stabiliser à la température ambiante (18 à 25°C) quelques minutes et retourner doucement avant utilisation.

Table de Décongélation	
Taille de l’aliquote	Bain-marie à 37°C (± 1°C)
0.5 ml	3 minutes
1.0 ml	4 minutes

CRYO*check* Lupus Positive Control doit être utilisé dans les huit heures suivant la décongélation, s’il est conservé dans son flacon d’origine, à 2 à 8°C. **Le matériel décongelé doit être détruit après huit heures et ne doit pas être recongelé.**

Disponibilité

Produit	Référence	Présentation
Lupus Positive Control	CCLP-05	25 flacons de 0.5 ml
	CCLP-10	25 flacons de 1.0 ml

Instruments

Chaque laboratoire doit préparer les instruments nécessaires stipulés dans les instructions du fabricant.

Procédure

Après décongélation du CRYOcheck Lupus Positive Control, utilisez-le selon les procédures établies au laboratoire pour le contrôle qualité des tests de dosage du LA.

Matériel fourni

- CRYOcheck Lupus Positive Control

Matériels requis mais non fournis

- Bain-marie 37°C (± 1°C)
- Instrument de coagulation ou système de dosage
- Tubes plastiques
- Pipettes plastiques
- Micro-pipette
- Réactifs spécifiques

Contrôle de qualité

Chaque laboratoire doit établir ses propres normes de contrôle qualité utilisant des méthodes statistiques acceptables. Ces normes doivent être utilisées afin de contrôler et de valider l'intégrité des systèmes de test¹¹. Pour tous les tests de coagulation, le laboratoire doit inclure au moins deux niveaux de contrôle toutes les huit heures et en aucun cas, un changement de réactifs ne doit intervenir¹².

Résultats

Chaque laboratoire doit établir ses propres normes et veiller à les contrôler.

Limites de la Méthode

Quand des valeurs attendues des contrôles ne sont pas conformes, le contrôle de chaque composant du système de mesure (réactifs, plasmas de contrôle, instrument et techniques opératoires) doit être effectué afin de s'assurer que tous les composants sont fonctionnellement corrects.

Valeurs Attendues

Les valeurs peuvent varier suivant les lots. Pour exemple:

Test	Résultat	Interpretation
TCA (Lupus Sensible)	80.9 sec	Positif
TCA (1:1 mélange normal)	60.0 sec	Positif
TCA (1:1 mélange salin)	75.8 sec	Positif
Kaolin Clotting Time (KCT)	216 KCT unités	Positif
dilute Russell's Viper Venom Time (dRVVT)	1.9 ratio	Positif
Hexagonal Lupus Anticoagulant	32.2 sec	Positif
Temps d'inhibition de la thromboplastine tissulaire Rapport (TTIT)	2.2 ratio	Positif
Procedure Neutralization Plaquette (PNP)	8.3 sec	Positif

Performances

Quand le plasma est utilisé selon les recommandations pour le dosage du LA⁹, le CRYOcheck Lupus Positive Control montre les caractéristiques suivantes:

- Prolongation des tests de coagulation phospholipides dépendants.
- Le temps de coagulation du mélange plasma négatif en LA (exemple pooled normal plasma) et du CRYOcheck Lupus Positive Control est significativement plus allongé (≥3 DS) au mélange plasma négatif en LA (exemple pool normal plasma) et du plasma de patient sans LA.
- Le temps de coagulation du CRYOcheck Lupus Positive Control est corrigé par l'apport de plaquettes lavées congelées puis décongelées ou par l'apport de liposomes phospholipidiques contenant de la phosphatidylsérine ou des phospholipides en phase hexagonale.
- Le CRYOcheck Lupus Positive Control ne sont pas spécifiques aux facteurs coagulants.

Quand ils sont utilisés selon les méthodes préconisées, les résultats restent soumis aux limitations propres liées au système de dosage utilisé.

Bibliography / Bibliographie

- Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest 1952; 31:621-622.
- Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. Progress in hemostasis and thrombosis 1972; 1:75-95.
- Schleider MA, Nachman RI, Jaffe EA, Coleman M. A clinical study of the lupus anticoagulant. Blood 1976; 48:499-509.
- Bowie EJW, Thompson JH, Jr., Pascuzzi CA, OWEN CA, Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. J Lab Clin Med 1963; 62:416-430.
- Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant, "Antithromboplastin". Acta Med Scand 1975; 197:153-159.
- Thiagarajan P, Shapiro SS, DeMarco L. Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity: Me chanism of a lupus anticoagulant. J Clin Invest 1980; 66(3):397-405.
- Triplet DA. Coagulation assays for the lupus anticoagulant: Review and critique of current methodology. Stroke 1992; 23(I):I-11-I-14.
- Permpikul P, Rao LVM, Rapaport SI. Functional and binding studies of the roles of prothrombin and β₂ glycoprotein 1 in the expression of lupus anticoagulant activity. Blood 1994; 83(10):2878-2892.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG; Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant / Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2009; 7(10):1737-1740.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 5th ed. Centers for Disease Control and Prevention / National Institutes of Health, 2007.
- Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management. Chicago: ASCP Press; 1989. p. 166-171.
- CLIA 2004 – Code of Federal Regulations, 42CFR493.1269, 2004.

As of June 30 2017/

À partir de 30 juin 2017:



EMERGO EUROPE

Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands

European Authorized Representative (Regulatory affairs only)
Emergo Europe Molenstraat 15, 2513 BH The Hague, The Netherlands
Tel: (+31) 70 345 8570 Fax: (+31) 70 346 7299



Symbols used / Symboles utilisés

09.60.00011

Rev. 15 May / mai 2012



In vitro diagnostic medical device



Batch code



Use by



Temperature limitation



Biological risks



Manufacturer



Authorized representative

Dispositif médical de diagnostic *in vitro*

Désignation du lot

Date de péremption

Températures limites de conservation

Risque biologique

Fabricant

Mandataire