

testkits worden aangeboden door de diverse firma's voor het bepalen van LAC. Deze kits bevatten zowel een screenings- als een confirmatiereagens. Voor de APTT-gebaseerde testen wordt een lupus-gevoelig APTT-reagens gekozen, er zijn echter maar weinig volledige APTT-gebaseerde LAC-testkits beschikbaar. Gebruikte alternatieven voor confirmatie in deze enquête waren een (ander) lupus-ongevoelig APTT-reagens of het toevoegen van fosfolipiden.

#### *Uitsluiten factorremmer*

De laatste stap in de ISTH-richtlijn is het uitsluiten van een mogelijke specifieke factorremmer. Dit wordt door slechts 6 deelnemers uitgevoerd. Echter 1 deelnemer bepaalt daadwerkelijk de factoren middels meerdere verdunningen ('multidilution'), de overige 5 deelnemers beoordelen aan de hand van andere uitslagen en klinische gegevens, of er sprake kan zijn van een mogelijke specifieke factorremmer. De overige 12 deelnemers bepalen geen aanwezigheid van een specifieke factorremmer.

#### **Conclusie**

Ondanks de aanwezigheid van internationale richtlijnen (ISTH) wordt de LAC-bepaling in Nederland nog zeer divers uitgevoerd. Alle deelnemende laboratoria gebruiken 2 screeningstesten voor het laboratoriumonderzoek naar LAC. Echter, het confirmeren van de op APTT- of dPT-gebaseerde lupus-testen kan nog verbeterd worden. Daarnaast wordt niet in alle laboratoria aandacht besteed aan het uitsluiten van een specifieke factorremmer. Ook de preanalyse vraagt nog de nodige aandacht voor standaardisatie.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 272-276

## **Casus stollingsonderzoek en externe kwaliteitsbewaking**

T. van den BESSELAAR<sup>1</sup> en A. CASTEL<sup>2</sup>

De Sectie Stolling van de SKML is in 2006 begonnen met het rondzenden van een casus. Tot nu toe zijn twee rondzendingen uitgewerkt. In de eerste casus was sprake van een sterk positief lupus-anticoagulans en in de tweede casus betrof het een factor-V-deficiëntie. Uit de resultaten is gebleken dat zowel deelnemers als organisatoren hiervan kunnen leren.

Traditionele externe kwaliteitsbewaking van stollingsbepalingen is beperkt tot de analytische juistheid en precisie. Er is hierbij eigenlijk vrijwel geen aandacht voor het pre- en postanalytische proces. De laborato-

*Afdeling Trombose en Hemostase/RELAC, LUMC, Leiden<sup>1</sup> en Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Ziekenhuis Bronovo, Den Haag<sup>2</sup>*

#### **Referenties**

1. Derksen R, Groot Ph de. Het antifosfolipidensyndroom. *Ned Tijdschr Hematol* 2008; 1: 16-21.
2. Tripodi A. Laboratory testing for Lupus Anticoagulants: A review of issues affecting results. *Clin Chem* 2007; 53: 1629-1635.
3. Brandt J, Triplett D, Alving B, et al. On behalf of the Subcommittee on lupus Anticoagulant / Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-1190.
4. Triplett D. Lupus Anticoagulant: Laboratory techniques in thrombosis a manual, 2<sup>nd</sup> revised edition of ECAT assay procedures 1999.
5. Favaloro E. Preanalytical variables in coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinol* 2007; 18: 86-89.
6. Derksen R, Groot Ph de. Test for lupus anticoagulant revisited. *Trombosis Res* 2004; 114: 521- 526.

#### **Summary**

*Verhezen P, Henskens YMC. Determination of lupus anticoagulant in the Netherlands: an inventarisation. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 270-272.

The analysis of lupus anticoagulant is complex. On the one hand very many assays (and reagents) are available, on the other hand many pre-analytical and analytical variables are present which make a correct diagnosis difficult. By using international guidelines, standardization of the analysis should be possible. From the results of a survey (18 participants) we conclude that, despite the availability of international guidelines, the analysis of lupus anticoagulant is performed very diversely in The Netherlands. Especially, the pre-analysis and the confirmation of the APTT and diluted-PT based lupus assays can be improved.

*Keywords: Lupus anticoagulant; lupus screening test; lupus confirmation test; pre-analysis lupus assay*

riumbeneeskunde is echter breder dan alleen de analyse van het testmonster. Wezenlijke onderdelen van het vak zijn de indicatie tot en de interpretatie van laboratoriumonderzoek. Om ook deze onderdelen in de externe kwaliteitsbewaking te betrekken heeft het bestuur van de Sectie Stolling van de SKML besloten om regelmatig een casus aan te bieden aan alle deelnemers van de Sectie.

Bij iedere casusbeschrijving is een bijbehorend gevriesdroomd plasmamonster gevoegd. De deelnemers kunnen het monster analyseren met de laboratoriummethoden die zij goed dunkt om de vraagstelling te beantwoorden.

Na ontvangst van de ingevulde formulieren van de deelnemers, maakt een commissie van de Sectie Stolling een verslag van en een commentaar op de resultaten

van de rondzending. Op hun beurt kunnen de deelnemers reageren op het verslag van de commissie. In deze bijdrage zijn de resultaten van de eerste twee casusrondzendingen beschreven.

### Casus 1 (maart 2006)

#### Beschrijving casus

Een nu 35-jarige bakker is vanaf zijn 28-ste jaar bekend met een lupus erythematosus van de huid. Op de leeftijd van 20 jaar, respectievelijk 33 jaar onderging hij een operatie (appendix en hernia) zonder abnormaal bloedverlies. De anamnese vermeldt verder een forse neusbloeding op 33-jarige leeftijd. Enkele maanden later kreeg hij last van onderhuidse hematomen in de benen. De patiënt voelde zich niet ziek en had geen koorts. Het trombocytenaantal bedroeg 20/nl, dat na behandeling met prednison steeg tot boven de 100/nl. Hierna verdwenen de klachten.

Patiënt wordt jaarlijks gecontroleerd door zijn behandelend arts en deze besluit met behulp van laboratoriumonderzoek de stolling in kaart te brengen. Recent onderzoek naar de primaire hemostase liet geen afwijkingen zien. Het trombocytenaantal bedroeg 154/nl. Patiënt gebruikt geen antitrombotica.

#### Monster

Hierbij treft u een gevriesdroogd plasmamonster van de patiënt aan. U wordt verzocht dit op te lossen in 1,0 ml water.

U dient dit monster te behandelen op dezelfde wijze als reguliere patiëntenmonsters in uw laboratorium worden behandeld.

Eventueel mag het opgeloste monster worden ingevroren voor vervolgonderzoek.

#### Vragen

1. Welk laboratoriumonderzoek voert u uit?
2. Hoe interpreteert u de gevonden uitslagen?
3. Stelt u vervolgonderzoek voor en zo ja waarom?

#### Resultaten

Ingevulde resultatenformulieren werden ontvangen van 78 deelnemers (66% van alle deelnemers). Slechts twee deelnemers antwoordden dat zij geen onderzoek hadden gedaan omdat zij geen indicatie voor stollingsonderzoek vonden in de beschrijving van de casus. Eén van deze deelnemers schreef: "Patiënt heeft twee (grote) operaties ondergaan zonder abnormaal bloedverlies: dus normale hemostasefuncties. Diagnose is cutane SLE met een later ontwikkelde ITP, die succesvol is behandeld. Geen verdere klachten, trombocytenaantal verder verbeterd en thans normaal, dus nu geen indicatie voor (vervolg-)stollingsonderzoek. De trombocytentelling had mogelijk beter in een eerder stadium kunnen worden verricht in verband met kans op een recidiverende ITP."

De meerderheid van de deelnemers heeft een geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) en protrombinetijd (PT) op het monster van de patiënt uitgevoerd. Vrijwel alle deelnemers hebben een verlengde APTT en PT waargenomen. Het fibrinogeengehalte was in het referentiebereik volgens 74% van de deelnemers. Alle

deelnemers die een antitrombineactiviteitsbepaling uitvoerden, vonden een verlaagd niveau (bereik: 26% - 47%).

Verscheidene deelnemers rapporteerden stollingsfactoractiviteiten. Twee deelnemers bepaalden factor-II-activiteit (39% - 45%), vier factor-V-activiteit (bereik: 31% - 40%), twee factor-VII-activiteit (85% - 97%), vier factor-IX-activiteit (bereik: 5% - 44%), drie factor-X-activiteit (bereik: 48% - 50%), elf factor-VIII:C-activiteit (bereik: 11% - 62%), twee factor-XI-activiteit (14% - 57%), twee factor-XII-activiteit (30% - 36%), en één vonwillebrandfactor (1,17 U/ml). Eén deelnemer rapporteerde niet-parallele verdunningslijnen in de factor-IX-bepaling. Een andere deelnemer rapporteerde dat de factor-VIII:C-activiteit niet bepaald kon worden ten gevolge van niet-parallele verdunningslijnen. Eén deelnemer rapporteerde dat de D-dimeerconcentratie in het referentiebereik lag.

Eenentwintig deelnemers voerden mengproeven uit, in de meeste gevallen door bepaling van de APTT van een (1+1)-mengsel van het patiëntenmonster en een normaal plasma. Alle 21 deelnemers vonden onvolledige correctie van de stollingstijd. Negentien van deze deelnemers interpreteerden hun resultaten als gevolg van de aanwezigheid van een remmer. Zestien deelnemers voerden een screeningstest voor lupus-anticoagulans (LAC) uit en bevestigden de aanwezigheid van LAC in het monster van de patiënt.

Het patiëntenmonster werd ook voorgelegd aan twee referentielaboratoria: het stollingslaboratorium van het academisch ziekenhuis te Gent in België (dr. K.M.J. Devreese) en de afdeling klinische chemie en hematologie van het Universitair Medisch Centrum te Utrecht (prof. dr. P.G. de Groot). Deze referentielaboratoria bevestigden de aanwezigheid van een sterk positief LAC, antifosfolipidenantilichaam (IgG), en anti-beta2GPI-antilichaam (IgG). Het laboratorium te Gent vond bovendien een anti-protrombineantilichaam (IgG).

#### Interpretatie van de testresultaten door de deelnemers

Een grote verscheidenheid aan interpretaties werd door de deelnemers gerapporteerd. LAC werd door 42 deelnemers genoemd. Anderen suggereerden verlaagde stollingsfactoractiviteit of de aanwezigheid van remmers. Een aanzienlijk aantal deelnemers (n=18) gaf geen enkele interpretatie van de resultaten.

Verschillende vervolgstudies werden voorgesteld door de deelnemers. Vijftien deelnemers die geen mengproeven hadden gedaan, stelden voor om dit te doen. Veel deelnemers stelden voor om (verder) onderzoek naar LAC of andere remmers uit te voeren. Zes deelnemers stelden geen enkel vervolgonderzoek voor.

#### Discussie casus 1

Deze casus was gebaseerd op een gepubliceerde studie van een circulerend LAC in combinatie met hypoprotrombinemie (1).

Een belangrijk deel van de deelnemers (35%) van de Sectie Stolling van de SKML heeft niet geantwoord op de rondzending van deze casus. Onbekendheid met deze vorm van externe kwaliteitsbewaking zou een

**Tabel 1.** Aantal deelnemers met uitslagen in rondzending casus 2

Test	Totaal	Normaal	Verhoogd	Verlaagd	Geen oordeel	Vervolg- onderzoek
APTT	80	1	77		2	
PT	76	1	72		3	
PT-INR	52	3	38		11	
Fibrinogeen	57	51		3	3	1
Trombinetijd	9	6	2		1	1
Antitrombine	23	14		9		6
Factor XII	2	2				5
Factor XI	2	1		1		5
Factor X	13	11			2	17
Factor IX	6	6				5
FVIII-activiteit	10	8		2		4
FVIII-antigeen						1
VWF-activiteit						1
VWF-antigeen	1				1	1
FVII-activiteit	8	6			2	5
FV-activiteit	19			18	1	14
FII-activiteit	12	10			2	11
Lupus-anticoagulans	18	16	2			17
Anti-cardiolipine	2	1	1			10
FV-Leiden						8
FII-mutatie						4
Remmer	1	1				3
Mengproef	42	31	10		1	5
Familieonderzoek						1
Reptilasetijd	1	1				
D-dimeer	12	11			1	1
APC-ratio	3	2		1		1
Hepzyme	2	2				
Homocysteïne						1
PFA						1
AST-ALT						1

oorzaak hiervan kunnen zijn. Anderzijds werd een zeer heterogene respons ontvangen van de overige deelnemers. Sommige deelnemers hebben vrijwel alle stollingstesten uitgevoerd die tot hun beschikking stonden, en twee hebben in het geheel geen testen uitgevoerd (met redenen omkleed). De meerderheid van de deelnemers heeft PT, APTT, en fibrinogeenbepalingen uitgevoerd. Alle PT- en APTT-uitslagen waren verlengd. Veel deelnemers suggereerden dat een remmer aanwezig was. Anderzijds waren er deelnemers die niet dachten aan een remmer als mogelijke oorzaak van de verlengde PT en APTT.

Een onverwachte bevinding was de lage antitrombine activiteit (gemiddeld 38%) in het patiëntenplasma. Het is niet bekend of de antitrombineactiviteit laag was in het verse plasma of dat de activiteit verlaagd is als gevolg van het vriesdrogen en/of bewaren van het materiaal. In het algemeen is antitrombine stabiel in gevriesdroogd plasma. Het vriesdrogen van plasma kan echter veranderingen veroorzaken in het materiaal. Een andere beperking is de lange tijd tussen de gebeurtenissen beschreven in deze casus en de verzameling van het plasma. De deelnemers hebben aangenomen dat het plasma van de patiënt werd verzameld toen deze 35 jaar was, maar in werkelijkheid werd het bloed afgenomen op 52-jarige leeftijd. Het belangrijkste in deze casus was de aanwezigheid van een LAC, dat ook op 52-jarige leeftijd van de patiënt onverminderd sterk positief was.

## Casus 2 (januari 2007)

### Beschrijving casus

Een 62-jarige man wordt opgenomen in het ziekenhuis in verband met diepe veneuze trombose in het rechterbeen en een longembolie. De voorgeschiedenis vermeldt sedert de leeftijd van ongeveer 10 jaar oppervlakkige tromboflebitis in beide onderbenen. Er zijn geen bloedingen bekend uit het verleden, zelfs niet na een chirurgische ingreep, waarbij de grote oppervlakkige huidader in het bovenbeen werd verwijderd (safenectomie).

Alvorens de therapie met heparine en orale antistolling te starten, wordt een screenend stollingsonderzoek uitgevoerd in het bijgevoegde plasma.

### Vraagstelling

Er wordt nadrukkelijk gevraagd om stollingsonderzoek en geen trombofilieonderzoek. Als aanvullende gegevens kunt u ervan uitgaan dat het aantal trombocyten normaal is en dat er sprake is van een normale hoeveelheid, respectievelijk activiteit van zowel proteïne C als proteïne S.

Er is sprake van de volgende vragen:

4. Welk laboratoriumonderzoek voert u uit?
5. Hoe interpreteert u de gevonden uitslagen?
6. Stelt u vervolgonderzoek voor en zo ja waarom?

## Resultaten

Er werden ingevulde resultaatformulieren ontvangen van 81 deelnemers (69% van alle deelnemers). Slechts één deelnemer rapporteerde geen stollingsonderzoek te hebben gedaan omdat er geen indicatie was om dit te doen. Deze deelnemer meende dat eerst verdere anamnese noodzakelijk is. De overige deelnemers hebben wel stollingsonderzoek uitgevoerd. De meeste deelnemers hebben een verlengde APTT en PT waargenomen. Slechts één deelnemer vond een normale PT en APTT. Er waren drie deelnemers die een verlengde PT vonden maar een normale INR. Deze deelnemers gebruikten een ander reagens voor de INR dan voor de PT. Het door deze drie deelnemers gebruikte reagens voor de INR was Hepato Quick dat behalve weefselfactor ook geadsorbeerd runderplasma (fibrinogeen en factor V) bevat. Negentien deelnemers bepaalden factor-V-activiteit in het patiëntenmonster (gemiddelde: 13%), van wie er 18 concludeerden dat er in deze casus sprake was van een factor-V-deficiëntie.

Veel deelnemers hebben zich geconcentreerd op de mogelijke aanwezigheid van een LAC als oorzaak van de verlengde PT en APTT. Dat is begrijpelijk gezien de presentatie van deze patiënt met een veneuze trombo-embolie. Een test op LAC werd door 18 deelnemers uitgevoerd en een mengproef door 42. Een normalisatie van de stollingstijd in de mengproef werd door 31 van de 42 deelnemers gerapporteerd, terwijl een verlengde stollingstijd door 10 van de 42 deelnemers werd waargenomen. Hieruit blijkt dat het resultaat van een mengproef wel eens lastig interpreteerbaar is. Slechts één deelnemer rapporteerde een sterk positieve LAC-test, terwijl een tweede alleen een positieve LAC-screeningstest (zonder confirmatietest), en een derde een dubieuze uitslag rapporteerden.

Een aantal deelnemers heeft een D-dimeerconcentratie gemeten die in het referentiebereik bleek te liggen. Sommige van hen gaven aan dat dit niet past bij de diagnose veneuze trombo-embolie.

## Discussie casus 2

Deze casus was gebaseerd op een gepubliceerde studie van een congenitale factor-V-deficiëntie in een patiënt met veneuze trombo-embolie (2).

De beschrijving van deze casus heeft aanleiding gegeven tot discussies tussen sommige deelnemers en de organisatoren van de Sectie Stolling. Sommige deelnemers veronderstelden dat er moest worden gezocht naar de oorzaak van de veneuze trombo-embolie, hoewel dit niet expliciet werd gevraagd. Het is zeer discutabel om een screenend stollingsonderzoek te verrichten indien er geen anamnestiche aanwijzingen zijn voor een hemorrhagische diathese. Het is ook niet gebruikelijk om screenend stollingsonderzoek te verrichten voordat men begint met antistollingsbehandeling, hoewel sommige auteurs een bepaalde verlenging van de uitgangs-APTT van de betreffende patiënt voorstellen voor het monitoren van de behandeling met ongefractioneerde heparine.

In deze casus was er sprake van een factor-V-deficiëntie, hetgeen tot uiting kwam in een discrepantie tussen de verlengde PT en een normale INR bepaald met Hepato Quick (een reagens waaraan factor V is toege-

voegd). Men zou kunnen stellen dat het bepalen van de INR in deze casus onjuist was omdat de patiënt nog niet met vitamine-K-antagonisten werd behandeld. Hepato Quick wordt door een aantal trombosediensten gebruikt voor het monitoren van vitamine-K-antagonisten. Waarschijnlijk zou er ook een discrepantie in de INR zijn waargenomen wanneer deze patiënt met vitamine-K-antagonisten zou zijn behandeld. De INR bepaald met Hepato Quick zou waarschijnlijk lager zijn geweest dan die met een PT-reagens waaraan geen factor V is toegevoegd. Men kan zich dan afvragen welk reagens het beste kan worden gebruikt.

Een aantal deelnemers heeft de D-dimeerconcentratie gemeten, die normaal bleek te zijn. Zij gaven terecht aan dat dit niet past bij de diagnose van een veneuze trombo-embolie. Wij moeten hierbij aangeven dat het monster van de casus niet van een echte patiënt afkomstig was, maar kunstmatig bereid werd door normaal plasma te mengen met factor-V-deficiënt plasma! Dit verklaart waarom er een normale D-dimeerconcentratie werd gevonden. Het neemt niet weg dat het bepalen van een D-dimeer weinig zinvol is nadat de diagnose DVT of longembolie reeds is vastgesteld. De waarde van de D-dimeer ligt in het uitsluiten van veneuze trombo-embolie, niet in het aantonen ervan. Misschien hebben de organisatoren niet duidelijk in de casusbeschrijving aangegeven dat de diagnose reeds was gesteld. Tevens blijkt uit deze resultaten dat men uiterst voorzichtig moet zijn bij het samenstellen van een kunstmatig casusmonster. Wellicht was het beter geweest een bepaalde hoeveelheid D-dimeer aan het monster toe te voegen die representatief is voor een patiënt met veneuze trombo-embolie.

## Nabeschuiving

Vanuit de gedachte dat indicatie tot en interpretatie

**Tabel 2.** Aantal deelnemers met conclusies in rondzending casus 2; indien deelnemers niet zeker waren van hun conclusies is dit aangegeven met een vraagteken

Geen bijzonderheden m.b.t. de secundaire hemostase	
Circulerend (lupus-)anticoagulans	7
Circulerend (lupus-)anticoagulans?	6
Deficiëntie van factor (onbepaald)	7
Deficiëntie van factor (onbepaald)?	11
Deficiëntie van factor II, V, of X	6
Deficiëntie van factor V	19
Remmer van factor?	5
Diffuse intravasale stolling (D.I.S.)	2
Verbruiksoagulopathie?	3
Leverinsufficiëntie	3
Leverinsufficiëntie?	2
Geen interpretatie mogelijk	13
Vitamine-K-deficiëntie	2
Orale antistolling is reeds gestart	2
Auto-immuunziekte/vaatafwijkingen?	1
Heparine?	2
Normale D-dimeer klopt niet met verbruiksoagulopathie	1
Uitslagen passen niet bij DVT	1
Twijfel aan longembolie/trombose	1
APC-resistentie	1
Dysfibrinogenemie?	1
Antitrombinedeficiëntie of factor V Leiden?	2
Geen stollingsonderzoek geïndiceerd	1
Fibrinolyseonderzoek doen	1



van laboratoriumonderzoek de basis van laboratorium-geneeskunde vormen, is externe kwaliteitscontrole op basis van casuïstiek een voor de hand liggende gedachte. Toch zijn er tot nu toe maar weinig voorbeelden te vinden van een dergelijke opzet op het gebied van stollingsonderzoek. Ook dit is begrijpelijk. Ten eerste doen zich belangrijke beperkingen voor bij het kunnen rondsturen van onderzoeksmateriaal. Het is nagenoeg ondoenlijk om cellulair materiaal rond te sturen, in het bijzonder trombocyten, dat voldoet aan de criteria om daar betrouwbaar stollingsonderzoek in te doen. Dit houdt in, dat alleen plasma beschikbaar is om te onderzoeken, wat uiteraard de onderzoekskeuzes beperkt. Dit geldt zowel ten aanzien van het aantal beschikbare laboratoriumonderzoeken als het aantal ziektebeelden. Een tweede beperking is de benodigde hoeveelheid plasma. Per rondzending is minimaal 150 ml benodigd, wat uiteraard een grote belasting is om af te nemen bij een of enkele patiënten. Een derde probleem is het vinden van geschikt plasma om te onderzoeken. Dikwijls zal het rond te zenden plasma niet uitsluitend het natieve plasma van de betrokken patiënt (kunnen) zijn, maar zal een samengesteld plasma moeten worden gebruikt. Dit was bijvoorbeeld bij de tweede casus het geval, waarbij natief factor-V-deficiënt plasma werd gemengd met normaal plasma. Hierbij kunnen nieuwe problemen ontstaan ten aanzien van de concentraties of activiteiten van andere componenten, die een rol spelen bij de hemostase. Hierdoor ontstaat het gevaar, dat deelnemers bij hun analyse onbedoeld op het verkeerde been kunnen worden gezet. Kortom, op casuïstiek gebaseerde kwaliteitscontrole is geen eenvoudige zaak. Toch is er alle reden om hiermee door te gaan. Ten eerste is deze wijze van kwaliteitsbewaking door de deelnemers met groot enthousiasme ontvangen. Het leidt

tot de noodzaak om aan de hand van de beschikbare gegevens te besluiten tot het meest zinvolle onderzoek in het beperkte beschikbare materiaal. Hoewel uiteraard in het algemeen een zinnige aanpak van laboratoriumonderzoek, is dit bij stollingsonderzoek zeker het geval. Ten tweede geven de sterk uiteenlopende resultaten aan, dat er nog veel bereikt kan worden.

Concluderend kan worden gesteld, dat continuering van op casuïstiek gebaseerde externe kwaliteitscontrole van stollingsonderzoek zinvol is en dient te worden gecontinueerd. Doelstelling hierbij is de aanpak en uitvoering van stollingsonderzoek in Nederland verder te verbeteren. De organisatoren van de rondzendingen dienen de deelnemers hierbij optimaal te informeren over de achtergrond van de casus en kaders waarbinnen nader onderzoek verricht dient te worden.

#### Referenties

1. Loeliger A. Prothrombin as Co-Factor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? *Thromb Diath haem* 1959; 3: 237-256.
2. Manotti C, Quintavalla R, Pini M, Jeran M, Paolicelli M, Dettori AG. Thromboembolic manifestations and congenital factor V deficiency: a family study. *Haemostasis* 1989; 19: 331-334.

---

#### Summary

*Besselaar T van den, Castel A. Case: coagulation testing and external quality assessment. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 272-276.*

In 2006 the Dutch national external quality assessment scheme for coagulation testing started to present cases to the participants. The participants' results of the first two cases have been evaluated. The first case concerned a strong lupus anticoagulant, and in the second a factor V deficiency was presented. The results demonstrate an educational effect on both participants and organizers.