

6. Warkentin TE, Sheppard J-A, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: How much class do we need? *J Lab Clin Med* 2005; 146: 341-346.
7. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 2002; 116: 887-891.
8. Greinacher A, Alban S, Omer-Adam MA, Weitschies W, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: A stoichiometry-based model to explain the differing immunogenicities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and fondaparinux in different clinical settings. *Thromb Res* 2008; 122: 211-220.
9. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, Eichler P, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1666-1673.
10. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Trossaert M, Régina S, Gruel Y. Prospective evaluation of the '4Ts'

score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1373-1379.

11. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of the pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-765.

Summary

Hackeng CM, Wijk EM van. Heparin induced thrombocytopenia: what do we have to test? Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 246-250.

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a condition with paradoxically a high risk on thrombotic complications. In this paper the mechanism behind HIT is discussed. A clinical HIT is likely whenever the thrombocyt count drops to < 100 G/l or < 0 % of its initial value and another reason for the thrombocytopenia is excluded. Three types of HIT exist: typical onset, rapid onset and delayed onset HIT. Several laboratory tests are available to detect HIT antibodies. However most tests are labour intensive and/or have a low specificity. As a fast test to exclude HIT the gel-agglutination test seems suited.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 250-254

Gevoeligheid van verschillende APTT-reagentia

A.K. STROOBANTS, M. HECKMAN, B. BAKKER, E.J. van den DOOL en A. STURK

Het is essentieel voor de patiëntenzorg dat de APTT (geactiveerde partiële tromboplastinetijd)-resultaten die een laboratorium genereert correct geïnterpreteerd kunnen worden. Daarom is het van belang dat de eigenschappen van het in gebruik zijnde APTT-reagens bekend zijn bij zowel klinisch chemici als bij aanvragers van laboratoriumonderzoek. Vijf commercieel verkrijgbare APTT-reagentia zijn vergeleken voor wat betreft hun gevoeligheid voor factordeficiënties, lupus-anticoagulans en antistollingstherapie: het in het algemeen gevoelige STA APTT-reagens, de gemiddeld gevoelige STA Cephascreen en Actin FS-reagentia, het factorconcentratie-gevoelige HemosIL SynthASil en het relatief ongevoelige HemosIL SynthAFax-reagens.

Het is essentieel voor de patiëntenzorg dat de APTT-resultaten die een laboratorium genereert correct gemeten, maar ook correct geïnterpreteerd worden. Over de juistheid van APTT-bepalingen, gebruik makend

Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie: A.K. Stroobants, AMC, LAKC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
E-mail: a.k.stroobants@amc.nl.

van diverse reagentia en stollingsapparatuur, wordt frequent gepubliceerd (1-3). Ook aan de effecten van preanalytische variabelen wordt in de literatuur aandacht besteed (4, 5). Er wordt zelfs bediscussieerd wat de waarde is van de APTT-bepaling bij het monitoren van heparinetherapie, waarbij de conclusie getrokken wordt dat deze test, vanwege de snelle en wijdverbreide beschikbaarheid en bekendheid bij klinici, het niet snel zal verliezen van andere opties als een anti-Xa-activiteitstest of het bepalen van de heparineconcentratie (6). De voorspellende waarde van een verlengde APTT voor de aanwezigheid van een bloedingstoornis is bestudeerd bij kinderen (7). De positief-voorspellende waarde blijkt 60% te bedragen, waarbij het belang van een combinatie van de testuitslag met klinische symptomen en familiehistorie benadrukt wordt.

Er zijn vele APTT-reagentia commercieel verkrijgbaar. Deze verschillende reagentia kunnen vanwege hun samenstelling grote verschillen vertonen in gevoeligheid voor factordeficiënties en voor de aanwezigheid van ongefractioneerde en gefractioneerde heparine. Ook kunnen ze verschillen in lipidsamenstelling, waardoor ze in wisselende mate gevoelig zijn voor lupus-anticoagulans (LAC) en remmers die bijvoorbeeld verworven hemofilie veroorzaken. Voor de interpretatie van APTT-uitslagen is het van belang dat deze eigen-

Tabel 1. Vergelijking van de eigenschappen van 5 APTT-reagentia

Reagens	STA APTT	STA Cephascreeen	Actin FS	HemosIL SynthASil	HemosIL SynthAFax
Activator	Silica	Elaginezuur	Elaginezuur	Silica	Elaginezuur
Bovengrens referentie waarde (seconden)	42,0 ¹	33,0 ¹	33,0 ¹	38,0 ¹	30,4 ²
Reproduceerbaarheid	< 1,1%	< 1,0%	< 0,9%	< 0,8%	< 1,1%
Factor VIII deficiëntie detecteerbaar (%)	20	35	30	60	30
Factor IX deficiëntie detecteerbaar (%)	20	25	20	60	20
Factor XI deficiëntie detecteerbaar (%)	25	45	50	80	50
Factor XII deficiëntie detecteerbaar (%)	30	50	50	85	50
Factor deficiënties detecteerbaar (%)	< 20-30	< 25-50	< 20-50	< 60-85	< 20-50
Gevoeligheid voor ongefractioneerde heparine	Zeer gevoelig	Gevoelig	Gevoelig	Gevoelig	Matig gevoelig
Gevoeligheid voor LAC3	Zeer gevoelig	Gevoelig	Matig gevoelig	Matig gevoelig	Matig gevoelig
Gebruiksvriendelijk-heid	- 30 min. bereiden 5 mL flesjes 24 u houdbaar	+ ready to use 10 mL flesjes 48 u houdbaar	+ ready to use 10 mL flesjes 48 u houdbaar	+ ready to use 10 mL flesjes 240 u houdbaar	+ ready to use 10 mL flesjes 120 u houdbaar

1 = Vastgesteld m.b.v. STA-R (Evolution) met mechanische stolseldetectiemethode

2 = Vastgesteld m.b.v. systeem met optische detectiemethode

3 = LAC bevestigd met dRVVT en LA-screenpanel (Gradipore)

schappen van het reagens bij klinisch chemici en aanvragers van stollingsonderzoek bekend zijn. In de studie van Verbruggen et al. worden 11 APTT-reagentia vergeleken voor wat betreft specificiteit en sensitiviteit voor factor VIII bij hemofiliepatiënten en draagsters (8). Door Ten Boekel et al. zijn vier APTT-reagentia vergeleken voor wat betreft hun gevoeligheid voor het genereren van relevant verkorte APTT-uitslagen (9).

In de huidige studie werden de eigenschappen van vijf APTT-reagentia vergeleken: STA APTT en STA Cephascreeen (Diagnostica Stago/Roche Diagnostics), Actin FS (Siemens), HemosIL SynthASil en SynthAFax (Instrumentation Laboratory). Er is gekozen voor deze reagentia omdat het in gebruik zijnde reagens STA APTT erg LAC-gevoelig is en daardoor leidde tot veel vervolgonderzoek. Er werd gezocht naar een niet LAC-gevoelig reagens. Het in Nederland veel gebruikte LAC-gevoelige Actin FSL werd daarom niet meegenomen in deze vergelijking, het ook LAC-gevoelige SynthAFax werd op verzoek van de firma wel meegenomen.

Methoden

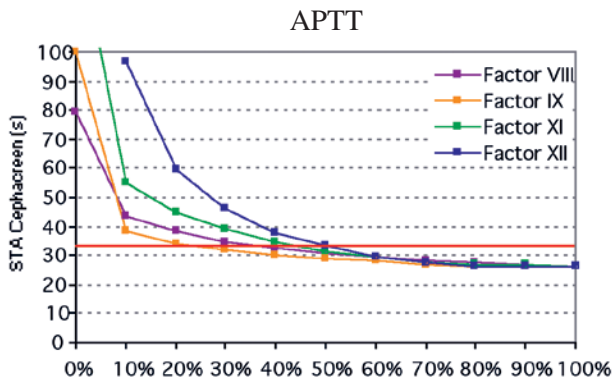
Alle experimenten werden uitgevoerd met de bovengenoemde reagentia en vers humaan citraatplasma. De detectie vond plaats op een STA-R Evolution door middel van mechanische detectie. De duplicateerbaarheid werd op drie niveaus vastgesteld door 21 keer na elkaar uit eenzelfde monster te meten.

De gevoeligheid voor deficiënties van de factoren VIII, IX, XI en XII werd bepaald door het betreffende

deficiënte plasma (er werd gebruik gemaakt van deficiënte plasma's van Stago) in stappen van 10% te verdunnen van 0 tot 100% met een normale pool citraatplasma (van 240 gezonde vrijwilligers) en de gevoeligheid te definiëren als die concentratie van een factor waarbij de APTT gelijk is aan de bovengrens van de referentiewaarde. De gevoeligheid voor o.a. heparine en LAC van de APTT-reagentia werd bestudeerd door verse monsters van patiënten te analyseren met de verschillende reagentia. Er werden verse citraatmonsters gebruikt van patiënten die geen stollingsafwijkingen hadden, van patiënten bekend met LAC en van patiënten die antistollingsmedicatie kregen zoals ongefractioneerde heparine (Leo; UFH), laagmoleculairgewicht-heparine (Fraxiparine; LMWH) en vitamine-K-antagonisten (acenocoumarol danwel marcoumar; VKA).

De gevoeligheid van de diverse reagentia werd beoordeeld door de APTT-uitslag van deze reagentia te vergelijken met de destijds in gebruik zijnde STA APTT-methode. Daarbij werden de uitslagen vergeleken met de referentiewaarden die zelf vastgesteld waren (voor STA APTT, STA Cephascreeen en Actin FS), of die door de firma opgegeven waren (HemosIL SynthASil en SynthAFax, voor deze laatste was dat op basis van een optische methode).

De aanwezigheid van LAC in de gebruikte patiëntenmonsters werd in alle gevallen bevestigd door een positieve testuitslag verkregen met een dRVVT-panel ('diluted Russel's viper venom' testpanel, Gradipore) en LA-screen-test (Stago).



Figuur 1. Factorgevoeligheid van STA Cephascreen voor factor-VIII-, -IX-, -XI- en -XII-deficiëntie. Factordeficiënt plasma (0%) en normaal pool (100%) werden gemengd in stappen van 10% en de APTT werd gemeten. Het punt waar de APTT langer wordt dan de bovengrens van het referentie-interval (horizontale lijn) is een indicatie voor de factorgevoeligheid van het reagens.

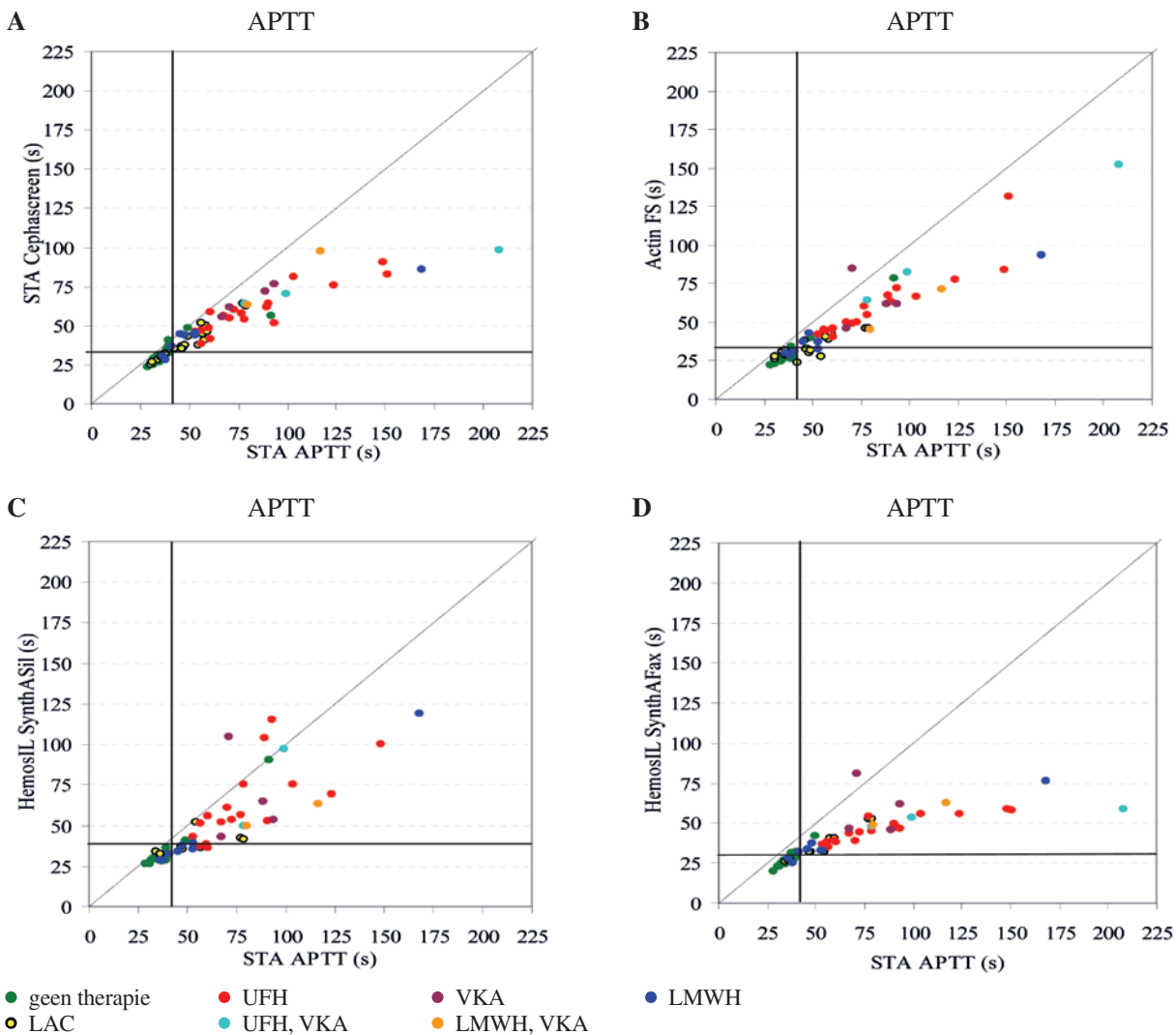
Daarnaast werd een indruk verkregen van een aantal andere aspecten van de vijf APTT-reagentia zoals 'ready-to-use', kosten, houdbaarheid etc.

Resultaten

De activatoren die gebruikt worden in de verschillende APTT-reagentia staan vermeld in tabel 1. Bij alle reagentia was de geteste duplicerbaarheid kleiner dan 1,1% en dus goed (tabel 1).

Figuur 1 geeft een voorbeeld van de resultaten van een experiment waarbij de factorgevoeligheid werd vastgesteld voor een reagens, in dit geval het STA Cephascreen-reagens. Uit deze figuur blijkt het reagens bij 35% factor VIII of lager in het monster een verlenging te geven van de APTT boven de bovengrens van de referentiewaarde, voor factor IX begint de verlenging bij 25%, voor factor XI bij 45% en voor factor XII bij 50%. De factorgevoeligheid van dit reagens wordt daarom in tabel 1 weergegeven als < 25-50%. Er zijn, op deze manier vastgesteld, duidelijke verschillen in gevoeligheden van de reagentia voor factordeficiënties zichtbaar (tabel 1) variërend van het voor verschillende factoren zeer gevoelige HemosIL SynthASil-reagens tot het minder gevoelige STA APTT-reagens.

De resultaten van de vergelijkingen van telkens twee reagentia zijn weergegeven in figuur 2. In alle figuren is zichtbaar dat het STA APTT-reagens langere APTT-waarden genereert dan de andere reagentia omdat vrij-



Figuur 2. Vergelijking van de gevoeligheid van twee APTT-reagentia voor LAC en verschillende anticoagulantia bepaald op een STA-R Evolution. De horizontale en verticale lijnen zijn de bovengrenzen van de referentiewaarden. Vergelijking van STA APTT-resultaten met die van A: STA Cephascreen, B: Actin FS, C: HemosIL SynthASil en D: HemosIL SynthAFax.

wel alle resultaten onder de diagonale 'x = y lijn' liggen. Eén waarde ligt er ten opzichte van de andere reagentia onverwacht boven, dit is mogelijk een uitbijter met het STA APTT-reagens. In de vergelijking met het HemosIL SynthASil-reagens valt op dat de spreiding van de punten groter is dan bij de andere vergelijkingen. Bij gebruik van het HemosIL SynthAFax-reagens wordt duidelijk dat het ten opzichte van de andere reagentia bij verschillende typen monsters een geringe APTT-verlenging geeft.

Als monsters vergeleken worden van patiënten die geen antistollingstherapie krijgen en die geen aantoonbaar LAC hebben (groene punten), horen de resultaten in het vlak links onderin de grafiek te vallen; geen verlenging van de APTT. Sommige resultaten vallen echter buiten de bovengrens van de referentiewaarden, hetgeen betekent dat de APTT verlengd is zonder aanwijsbare oorzaak. Vooral met het STA Cephascreen-reagens is dit het geval. De patiëntengegevens van deze monsters werden teruggezocht en er werd geen oorzaak gevonden voor dit fenomeen (geen LAC, geen medicatie, geen stollingsafwijking).

Ook in heparinegevoeligheid verschillen de geteste reagentia. De resultaten van monsters van patiënten die met ongefractioneerde heparine behandeld werden, zijn zichtbaar als rode punten, die met LMWH als donkerblauwe punten. Het STA APTT-reagens is hiervoor erg gevoelig terwijl HemosIL SynthAFax relatief ongevoelig is. Op dezelfde manier werd de gevoeligheid van de reagentia voor de aanwezigheid van LAC bestudeerd (gele punten). Daarbij blijkt STA APTT het meest gevoelig te zijn en zijn Actin FS, HemosIL SynthASil en HemosIL SynthAFax de minst gevoelige reagentia voor LAC.

Discussie

Om op een wetenschappelijk verantwoorde wijze sensitiviteit en specificiteit van de APTT-testen vast te stellen is een uitgebreider onderzoek nodig dan het hier beschrevene, bijvoorbeeld zoals datgene dat beschreven is door Verbruggen et al. (8), maar dan betreffende de APTT-bepaling en niet alleen bij hemofiliepatiënten.

Bij het interpreteren van de resultaten in dit artikel is het van belang te beseffen dat er telkens van één lotnummer van elk reagens gebruik gemaakt is, waarbij gevoeligheden per lot kunnen verschillen. Factorgevoeligheid van een APTT-reagens is belangrijk voor het aantonen van factordeficiënties, maar het is niet wenselijk om bij geringe verlaging van factoren (intensivere patiënten, leverproblematiek) een verlenging van de APTT te vinden, want dat kan leiden tot veel en duur vervolgonderzoek. Dit is potentieel het geval bij gebruik van het HemosIL SynthASil-reagens. De firma geeft een lagere factor gevoeligheid op voor factordeficiënties (30 - 50% factor VIII) dan de gevoeligheid die hier gevonden is (60% factor VIII). Het verschil wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat dit op een ander apparaat met een andere detectiemethode en met ander deficiënt plasma is bepaald. Deze bevinding geeft het belang aan van het testen van de factorgevoeligheid van de APTT-methode die

in een laboratoriumsetting gekozen wordt. Des te meer als afgeweken wordt van een totaal pakket van apparaat, meetmethode, reagens en deficiënt plasma van één leverancier. Het vaststellen van gevoeligheid voor factordeficiënties van de verschillende reagentia is niet eenvoudig. Met de hier gebruikte methode kan slechts een indruk verkregen worden van de verschillen tussen reagentia. Het door firma's aangeboden factordeficiënte plasma is niet altijd even deficiënt ten aanzien van de betreffende stollingsfactor. Restactiviteit van de betreffende factor en de hoeveelheid van andere aanwezige factoren hebben invloed op het APTT-resultaat. Daarnaast is het vaststellen van de gevoeligheid afhankelijk van de bovengrens van het referentiegebied van de APTT. Op een STA-R Evolution wordt hiervoor een mechanische detectiemethode gebruikt, welke langere stoltijden geeft dan wanneer deze vastgesteld zouden worden met behulp van een optische methode. De bovengrens van het referentiewaardegebied van HemosIL SynthAFax is waarschijnlijk iets langer bij gebruik van een mechanische methode. Dat een APTT-reagens gevoelig moet zijn voor heparine is duidelijk. De mate van gevoeligheid is in de praktijk minder van belang dan het consequent en dosisafhankelijk verlengen van de APTT, maar hierover is in dit artikel geen inzicht gegeven.

De keuze voor een LAC-gevoelig of -ongevoelig reagens is afhankelijk van de klinische situatie. Is de APTT-test bedoeld voor het bestuderen van een bloedingsneiging of het volgen van heparinetherapie, dan is een verlenging van de APTT ten gevolge van de aanwezigheid van LAC onwenselijk. Wordt de APTT daarentegen ook gebruikt voor het screenen op de aanwezigheid van LAC in het kader van risico-inschatting van een tromboseneiging, dan is een LAC-gevoelig reagens aan te bevelen. Gebruik van het zeer LAC-gevoelige STA APTT-reagens kan leiden tot veel en duur vervolgonderzoek met factor- en LAC-bepalingen. Een meng-APTT-test kan daarbij een oplossing bieden. Bij een mengtest wordt het monster 1:1 gemengd met normaal plasma waarvan de APTT bekend is en het effect op de APTT van het monster wordt bekeken (10). Dit is een relatief eenvoudige methode om onderscheid te maken tussen de aanwezigheid van een remmer (specifiek tegen een stollingsfactor of een specifieke remmer) of een deficiëntie in het monster. Het fenomeen van verlengde APTT-waarden bij patiënten waarbij dit op basis van klinische gegevens niet verwacht werd, is iets dat nader onderzocht dient te worden. In het Bronovo ziekenhuis bleek een verlenging van de APTT gebruik makend van het Cephascreen-reagens bij patiënten die eerst poliklinisch een normale APTT hadden waarschijnlijk veroorzaakt te worden door de profylactische toediening van LMWH bij ziekenhuisopname die niet bij de behandelend arts bekend was. Mogelijk is iets dergelijks bij de hier gebruikte monsters ook het geval. Deze constatering in combinatie met de hier gepresenteerde resultaten geven aanleiding tot vervolgonderzoek naar de effecten van LMWH op APTT-bepalingen. Bij gebruik van enoxaparine (Clexane) is een verlenging van de APTT vanwege anti-IIa-activiteit al waargenomen.

Conclusie

Het veranderen van het APTT-reagens is ingrijpend voor de aanvragers van stollingsonderzoek die gewend zijn aan de referentiewaarden en de gevoeligheden. Elk APTT-reagens heeft zijn eigen eigenschappen en gevoeligheden. Zelfs als de gebruikte activator hetzelfde is, kunnen er aanzienlijke verschillen zijn in gevoeligheid voor heparine, factordeficiënties en LAC. De gevoeligheid wordt bepaald door de combinatie van reagens, deficiënt plasma, meetmethode en apparatuur. Veranderingen in één van deze vier zijn aanleiding tot onderzoek naar de gevoeligheid van de APTT. Het is afhankelijk van het laboratorium, de patiëntenpopulatie en de klinische vraagstelling welk APTT-reagens het meest geschikt geacht wordt. Hoewel slechts een beperkt aantal reagentia is bestudeerd, kunnen de resultaten beschreven in dit artikel bijdragen aan het maken van een weloverwogen keuze.

Dankbetuiging

Met dank aan Bert Verbruggen en Ad Castel voor het lezen van het manuscript en de medewerkers van Roche Diagnostics, Diagnostica Stago, Siemens en Instrumentation Laboratory voor de prettige samenwerking en het ter beschikking stellen van de reagentia.

Referenties

1. Dorn-Beineke A, Dempfle CE, Bertsch T, Wissner H. Evaluation of the automated coagulation analyzer Sysmex CA-7000. *Thromb Res* 2005; 116: 171-179.
2. Fischer F, Appert-Flory A, Jambou D, Toulon P. Evaluation of the automated coagulation analyzer Sysmex CA-7000. *Thromb Res* 2006; 117: 721-729.
3. Milos M, Herak D, Kuric L, Horvat I, Zadro R. Evaluation and performance characteristics of the coagulation system: ACL TOP analyzer - HemosIL reagents. *Int J Lab Hematol* 2007 Dec 28.

4. Salvagno GL, Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Poli G, Guidi GC. Influence of temperature and time before centrifugation of specimens for routine coagulation testing. *Int J Lab Hematol* 2008. In press.
5. Zürcher M, Sulzer I, Barizzi G, Lämmle B, Alberio L. Stability of coagulation assays performed in plasma from citrated whole blood transported at ambient temperature. *Thromb Haemost* 2008; 99: 416-426.
6. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the APTT: time for a fresh look. *Thromb Haemost* 2006; 96: 547-552.
7. Shah MD, O'Riordan MA, Alexander SW. Evaluation of prolonged APTT values in the pediatric population. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 347-353.
8. Verbruggen B, Meijer P, Novakova I, Heerde W van. Diagnosis of factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 14: 1-7.
9. Boekel E ten, Böck M, Vrielink GJ, Liem R, Hendriks H, de Kieviet W de. Detection of shortened activated partial thromboplastin times: an evaluation of different commercial reagents. *Thromb Res* 2007; 121: 361-367.
10. Devreese KM. Interpretation of normal plasma mixing studies in the laboratory diagnosis of lupus anticoagulants. *Thromb Res* 2007; 119: 369-376.

Summary

Stroobants AK, Heckman M, Bakker B, Dool EJ van der, Sturk A. Sensitivity of several APTT reagents. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 250-254.

It is of high importance for patient care that APTT (activated partial thromboplastin time) results can be interpreted correctly. Therefore the properties of the APTT reagent that is used in the laboratory should be known by the (laboratory) clinicians. 5 commercially available APTT reagents are compared for their sensitivities for factor deficiencies, lupus anticoagulant and anti-coagulation therapy: the generally sensitive STA APTT reagent, the intermediary sensitive STA Cephascreen and Actin FS reagents, the factor concentration sensitive HemosIL SynthASil and the relatively insensitive SynthAFax reagent.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 254-259

Hemostatica

G.A.E. PONJEE¹, N. KHORSAND² en V. SCHARNHORST³

Het gebruik van hemostatica speelt een centrale rol bij het corrigeren van stollingsstoornissen. Uitgifte van de kort houdbare bloedproducten, waaronder trombocyten en fresh-frozen plasma, ligt op het terrein van de transfusiegeneeskunde. De humane en gerecombinerde lang houdbare hemostatica worden gerekend tot de geneesmiddelen die uitgegeven worden onder auspiciën van de apotheek. Door de introductie van de recombinanttechnologie heeft de ontwikkeling van met name lang houdbare stollingssupplementen een

enorme vlucht genomen. Het indicatiegebied voor deze producten neemt steeds toe en gedegen kennis over het toepassingsgebied en de mogelijke alternatieven van deze producten is dan ook van groot belang. Dit artikel geeft een overzicht van de meeste uitgegeven hemostatica.

Hemostatica zijn producten die de bloedstolling bevorderen en gebruikt worden ter preventie of behandeling van bloedingen ten gevolge van stollingsstoornissen. De in te stellen behandeling bij bloedingen is afhankelijk van de oorzaak van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt. Dit artikel geeft een kort overzicht over de in Nederland gebruikte hemostatica.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag¹; Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag² en Klinisch Chemisch Laboratorium, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven³