

E.H. VAN DE LISDONK EN C.J. ERDMAN

## Diepe veneuze trombose: gemiste kansen of kan gemist worden?

**De behandeling van diepe veneuze trombose met anticoagulantia dient weloverwogen genomen te worden. De diagnose is op basis van het klinisch beeld alléén niet met zekerheid te stellen. Het zou een krachtige steun in de rug van de huisarts zijn om vlot en op eenvoudige wijze over de resultaten van impedantieplethysmografie te kunnen beschikken. Deze methode geldt momenteel als redelijk betrouwbaar en weinig belastend, en is bij patiënten thuis door getraind personeel toepasbaar. Een pleidooi voor gebruik van deze methode ingepast in een beleid voor de huisarts vormt onderwerp van dit verslag.**

### Inleiding

Tijdens de huisartsgeneeskundige conferentie over varicosis kwam de vraag op naar een eventuele relatie tussen spataderen en het doormaken van een diepe veneuze trombose.<sup>1</sup> Een van de deelnemers stelde daarop voor een conferentie te wijden aan dit onderwerp. Een punt van overweging hierbij was het feit dat in de recent gepubliceerde consensusbespreking over diepe veneuze trombose wel uitvoerig wordt bericht over de voor- en nadelen van de beschikbare diagnostische methoden, maar nauwelijks aandacht wordt besteed aan de beleidsmatige aspecten.<sup>2</sup>

Diepe veneuze trombose is een probleem dat volgens sommigen slechts zelden aandacht van de huisarts vraagt en dan niet lastig is om aan te pakken; het beleid bij deze aandoening bleek echter omgeven met onzekerheid, terwijl er grote verschillen tussen huisartsen waren. In dit artikel presenteren wij een aantal bouwstenen voor een huisartsgeneeskundig beleid en de consensus die uiteindelijk is bereikt.

### Epidemiologie

Huisartsen zien diepe veneuze tromboses meestal bij bedlegerige patiënten,

Vakgroep huisartsgeneeskunde, Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut, Verlengde Groenestraat 75, 6525 EJ Nijmegen. Dr. E.H. van de Lisdonk, C.J. Erdman, huisartsen.

bijvoorbeeld na een grote operatie of na het doormaken van een CVA, en soms bij verrassing bij jonge mensen die zich met een acuut pijnlijke kuit presenteren. De klassieke, door Virchow geopeneerde mechanismen voor het ontstaan van trombose – veranderingen in vaatwand, bloedsamenstelling en bloeddoorstroming – zijn bij al deze patiënten in meerdere of mindere mate terug te vinden. Een duidelijke kans op het ontwikkelen van een veneuze trombose hebben in het algemeen: oudere mensen (in het bijzonder bij een belaste familieanamnese), postoperatieve patiënten, zwangere vrouwen, vrouwen na een bevalling waarbij instrumenteel is ingegrepen, patiënten met adipositas, patiënten met decompensatie cordis en patiënten met een carcinoom. Ook hoge doses oestrogenen vormen een extra risico, zoals bij de hormonale behandeling van het prostaatacarcinoom.

Tegen deze achtergrond is het niet verwonderlijk dat de diagnose veneuze trombose in de Continue Morbiditeits Registratie van het Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut vooral wordt gesteld bij oudere patiënten (tabel). Deze cijfers zijn niet goed vergelijkbaar met die van het Monitoringproject, omdat trombose in de ICHPPC-2 niet apart wordt gecodeerd. Ook in het Peilstationproject van het NIVEL is deze diagnose (nog) niet opgenomen.

De incidentiecijfers uit de algemene bevolking – 0.4 tot 1.0 gevallen per 1000 personen per jaar – komen goed overeen met de CMR-cijfers.<sup>2-4</sup> Wanneer men echter naar bijzondere risicogroepen kijkt, wordt het beeld anders. Zo worden uit de kliniek percentages van post-operatieve trombose gemeld bij 30 tot 50 procent van de geopereerde patiënten ouder dan 40 jaar.<sup>5-6</sup> Het merendeel hiervan verloopt asymptomatisch.

### Complicaties

Diepe veneuze trombose leidt soms tot longembolieën, een acute complicatie, en op de lange duur vaak tot het zogenaamde post-trombotische syndroom.

In het Monitoringproject werd een frequentie van voorkomen van longembolieën gevonden van 0.2 per 1000 patiënten in het eerste registratiejaar (1979/80), en van 0.7 per 1000 patiënten in het tweede jaar (1980/81).<sup>7</sup> In de CMR werden in 1985 en 1986 8 patiënten met een longembolie geregistreerd, 3 mannen en 5 vrouwen. Omgekeerd is dat een incidentie van minder dan 0.1 per 1000 patiënten per jaar.

Longembolieën lijken in de huisartspraktijk dus weinig voor te komen, al kan hun optreden een buitengewoon onaangename verrassing zijn (*casus*).

Longembolieën zouden zich vrijwel uitsluitend voordoen bij proximale tromboses (knie en hoger) en vooral bij een pijnloze diepe veneuze trombose. Een toename van omvang van de kuit met 2 centimeter of meer, gemeten 12 centimeter beneden de onderrand van de patella, hing samen met een hoge lokalisatie, maar op zichzelf niet met het risico op een embolie.<sup>8-9</sup> Bij routine-obducties bleek dat in ongeveer tweederde van de gevallen waarin longembolieën werden gevonden, deze diagnose niet tijdens het leven was gesteld.<sup>10</sup>

Het onderzoek naar longembolieën wordt bemoeilijkt door het ontbreken van eenvoudige en betrouwbare diagnostische tests. De diagnostiek is zo lastig dat radiologen slechts beperkte overeenstemming weten te bereiken over het al dan niet aanwezig zijn van longembolieën bij de beoordeling van longperfusiescans.<sup>11</sup> Anderen refereerden onderzoeksbevindingen waarbij werd geschat dat zich bij eenderde tot de helft der onbehandelde patiënten met diep veneuze trombose asymptotische longembolieën voordoen.<sup>12</sup>

Voor de huisarts is, in elk geval in kwantitatief opzicht, de late complicatie van het posttrombotisch syndroom van

**Tabel** Incidentie van veneuze trombose naar leeftijd en geslacht per 1000 patiënten per jaar.

	0-4	5-14	15-24	25-44	45-64	65+	Totaal
Mannen	0	0	0	<0.1	0.7	1.7	0.3
Vrouwen	0	0.1	0.2	0.2	1.1	1.5	0.5

**Bron** Continue Morbiditeits Registratie NUHI, 1971-1986.

veel groter belang. Hiervan wordt gesproken wanneer na het doormaken van een diepe veneuze trombose pijn, oedeem, pigmentaties en ulcera cruris ontstaan aan het destijds aangedane been. Deze klachten worden bij één op de vier à zes patiënten al na enkele jaren gezien. De incidentie neemt toe met het verstrijken der jaren. Het merendeel van de patiënten die een diepe veneuze trombose hebben doorgemaakt, heeft na tien jaar tekenen van dit syndroom.<sup>4 13</sup>

### Diagnostiek

Verscheidene auteurs wijzen erop dat de diagnose diepe veneuze trombose op grond van alleen klachten en fysisch-diagnostisch onderzoek in misschien wel de helft van de gevallen ten onrechte wordt gesteld.<sup>14-17</sup> Daarnaast wordt een onbekend groot deel van de waarschijnlijk kleinere kuitvenetrombosen niet herkend dan wel niet aan de huisarts gepresenteerd.

Dit laatste lijkt aannemelijk, maar verder is het merkwaardig dat een klinisch uitgesproken maar bij nader onderzoek niet bevestigd trombosebeen blijkbaar vaak verward wordt met andere diagnosen.<sup>18</sup> De differentiële diagnostiek met een zweepslag, thrombophlebitis superficialis, distorsie of artrose was in de ervaring van de deelnemers toch zelden uitgesproken lastig.

Zekerheid over de diagnose is te verkrijgen met flebografie, maar dit onderzoek is belastend (pijnlijk) en niet ongevaarlijk voor de patiënt (allergische reacties). Scintigrafie met radioactief (jodium-125) gemerkt fibrinogeen dat intraveneus wordt ingespoten, heeft voor het opsporen van kuitvene-trombosen een grote nauwkeurigheid. De huisarts kan de methode evenwel niet zelf als diagnostisch onderzoek aanvragen, maar dient de patiënt vooraf te verwijzen.

Alternatieve niet-invasieve onderzoeksmethoden zijn Doppler-onderzoek, duplex-echografie en impedantie-plethysmografie.<sup>17 19 20</sup>

Doppler-onderzoek wordt in de genoemde consensusbespreking niet aanbevolen.<sup>2</sup> De betrouwbaarheid voor proximale thrombi (vena poplitea en hoger) is hoog, voor distale thrombi laag.<sup>4</sup> Het is een kwalitatieve methode waarvoor veel ervaring is vereist en

### Casuïstiek

Een 38-jarige vrouw met pijnklachten in de linker kuit werd thuis conservatief behandeld. Waarschijnlijkdiagnose: kleine kuitvenetrombose. Zij had dit beeld gedurende ongeveer twee weken in onveranderde mate, zonder uitgesproken verschijnselen van oedeem en zonder uitbreiding naar proximaal; toen kwam zij geheel onverwacht te overlijden ten gevolge van massale longembolieën.

Een man van 60 jaar kreeg een dag na ontslag uit het ziekenhuis na een operatie thuis plotseling een later bevestigd beeld van longembolieën. Retrospectief bleek hij niet profylactisch ontsteld te zijn geweest, iets wat de huisarts gezien de gebruikelijke routine in het betreffende ziekenhuis wel had aangenomen.

waarbij de interpretatie subjectief is.<sup>17 21</sup>

De combinatie van Doppler-techniek met echografie (duplex-echografie) leidt tot de mogelijkheid tevens een afbeelding te maken, zodat een objectieve maat kan worden verkregen. Ook eventuele andere aandoeningen, zoals een Baker'se cyste, kunnen dan worden gezien. De methode is onvoldoende geëvalueerd om een oordeel uit te spreken; wel is duidelijk dat kuitvenetrombosen er niet mee kunnen worden opgespoord.<sup>22</sup>

Impedantieplethysmografie (IPG) is een objectieve methode (uitgedrukt in maat en getal) met een hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit voor het opsporen van proximale thrombi; voor het opsporen van distale thrombi worden veel lagere schattingen opgegeven, die niet duidelijk verschillen van de Doppler.<sup>23 24</sup> De resultaten van het IPG kunnen evenwel in belangrijke mate verbeterd worden door het onderzoek te herhalen. In dat geval werd in onderzoek de kans op een fout-positief resultaat berekend op 11 procent, op een fout-negatief resultaat op 2 procent.<sup>25</sup> Ook bij veneuze stuwings, zoals bij ernstige rechtsdecompensatie, komen fout-positieve uitslagen voor, een eigenschap die het IPG met het Doppler-onderzoek deelt. Na een herhaald negatief IPG bleek het net zo zelden als na een negatieve venografie voor te komen dat een patiënt alsnog een longembolie krijgt.<sup>26</sup>

In Nederland wordt impedantieplethysmografie getipt als te verkiezen diagnostische methode, ook bij distale diepe veneuze trombose.<sup>25 27</sup> IPG is voor de patiënt niet belastend. In ontspannen, liggende houding worden twee stuwbanden om het iets verhoogd gelegen been aangebracht met elektro-

den die verandering van elektrische stroom meten na kortdurende drukverhoging in de stuwbanden. De drukverhoging leidt tot toename van het bloedvolume. Dit zal bij obstructie door een trombus langzamer wegstromen dan via normaal open venen. In een Nederlands onderzoek is becijferd dat de kostenbalans van diagnostiek met een ten minste eenmaal herhaald IPG gunstig is.<sup>28</sup> Kuitvenetrombi die door IPG worden gemist worden klinisch niet relevant geacht.<sup>8</sup>

In Nederland is de methode niet overal bereikbaar. Soms kan IPG via de trombosedienst worden aangevraagd, soms op een polikliniek. Momenteel in rekening gebrachte kosten van eenmalig onderzoek zijn te schatten op ongeveer f 80,- inclusief beoordelingshonorarium, met toeslag van ongeveer f 40,- indien het IPG thuis gemaakt wordt.

### Behandeling

Sommige deelnemers droegen geregeld zelf zorg voor de instelling van antistolling en de controle via de trombosedienst, andere deden dat nooit.

Als profylactische maatregel wordt antistolling in de huisartspraktijk vooral gezien bij post-operatieve patiënten, en dit in toenemende mate bij het huidige beleid van vervroegd ontslag. De vraag is wanneer precies moet worden ingegrepen, met welk antistollingsmiddel en in welke dosering. Ook de indicatie riep vragen op; het belang van de behandeling van diepe veneuze trombose met anticoagulantia is immers vooral gelegen in de preventie van uiterst zelden optredende longembolieën en in de preventie van een recidiverend trombosebeen. Doordat anticoagulantia het aangroeien van de trombus tegengaan,

maar de thrombus niet oplossen, is het onwaarschijnlijk dat deze behandeling het zogenaamde post-trombotisch syndroom helpt voorkomen.

Tot voor kort werd aangeraden om de behandeling van de diepe veneuze trombose te beginnen met heparine. Bij voortgezette therapie met heparine zou continu toedienen met behulp van een infusiepomp de voorkeur hebben boven intermitterend, omdat het bloedingsrisico geringer is.<sup>29</sup> Studies die heparine als (aanvangs)behandeling propageren, hebben vrijwel alle betrekking op in het ziekenhuis opgenomen patiënten met proximale tromboses. Geschat wordt dat bij 10 tot 32 procent van de met heparine behandelde patiënten complicaties optreden, met name bloedingen. Men moet bovendien bedacht zijn op het optreden van recidieftromboses bij deze behandeling, indien de ontstolling onvoldoende is of onvoldoende lang wordt voortgezet.<sup>30-32</sup> De behandeling van distaal gelegen diepe veneuze trombosen is een nog onvoldoende opgehelderd vraagstuk. Zeer kleine, dikwijls ook met de beschreven niet-invasieve onderzoeksmethoden niet goed aantoonbare kuitvenetrombosen behoeven misschien in het geheel geen behandeling. Evenmin staat vast waaraan de voorkeur moet worden gegeven bij de behandeling van een duidelijk aangetoonde distale diepe veneuze trombose: heparine, een combinatie van heparine en orale anticoagulantia of uitsluitend orale anticoagulantia.

In Nederland en Zweden waar, dankzij trombosediensten, de mogelijkheid van orale antistolling thuis bestaat, is de gecombineerde therapie van heparine en orale anticoagulantia geëvalueerd en adequaat bevonden.<sup>33, 34</sup> Nimmer evenwel is het gekomen tot een vergelijking van deze therapie en het geven van uitsluitend orale antistolling. Met deze methode wordt weliswaar pas na enkele dagen een voldoende ontstollend effect bereikt, maar al eerder opgetreden delay maakt misschien, dat voor een dergelijk beleid in de eerste lijn steun wordt gevonden, zowel bij de ervaringen van de deelnemers aan deze conferentie als bij de resultaten van een Rotterdamse studie.<sup>21</sup>

De duur van de behandeling met anticoagulantia wordt wisselend opgegeven. Werd tot voor kort gesproken over een behandelingsduur van drie tot zes maanden, onlangs werd gesteld dat voor

een kuitvene-trombose zes weken tot drie maanden voldoende zou zijn.<sup>35</sup>

### Beleid van de huisarts

De klachten waarmee patiënten met een diepe veneuze trombose de huisarts raadplegen, zijn meestal: pijn in de kuit, met name pijn bij lopen, en een opgezet oedemateus (onder)been. De diepe veneuze trombose zal hoog in de differentiële diagnose staan wanneer een patiënt met dergelijke klachten tot een groep met verhoogd risico op trombosen behoort. De kuitomvang, beiderzijds gemeten 12 cm beneden de onderrand van de patella, en het optreden van pijn geven een indicatie voor de lokalisatie en het embolie-risico en zijn tevens uitgangspunt voor de follow-up: een zwelling van meer dan 2 cm in vergelijking met het gezonde been en geen pijn betekent een toegenomen kans op een proximale trombose en op embolisering.

De diagnose diepe veneuze trombose is niet overtuigend of zelfs twijfelachtig wanneer een patiënt zonder verhoogd risico vage pijn in de kuit meldt en nauwelijks of geen oedeem heeft. Het lijkt in dat geval verantwoord enkele dagen af te wachten. Per slot van rekening lossen kleine thrombi dikwijls binnen drie dagen spontaan op.<sup>5</sup> Het lijkt zinvol om een goed passende en voldoende druk gevende zwachtel of elastieken kous te geven en de patiënt te motiveren tot lopen. Controle vindt na enkele dagen plaats, tenzij de patiënt eerder waarschuwt omdat het been dikker wordt (zeker als dit rondom en boven de knie zichtbaar wordt), er pijn op de borst of in de zij, vastzittend aan de ademhaling optreedt, kortademigheid, niet-productieve hoest, koorts of het opgeven van bloed of rose sputum.

Indien de klachten en bevindingen – meteen of in tweede instantie – leiden tot verdenking op een diepe veneuze trombose, dan is de volgende stap impedantieplethysmografie of in de toekomst misschien duplex-echografie. Met name in een aantal grote steden zal het gevraagde onderzoek vaak nog dezelfde dag kunnen plaatsvinden.

Bij negatief resultaat moet het onderzoek binnen enkele dagen een paar maal worden herhaald. Bij (blijvend) negatief resultaat schrijft de huisarts een elastieken kous voor en wordt de pa-

tiënt zo snel en zo veel als de pijn toelaat, gemobiliseerd.

Bij een positief resultaat zullen de meeste huisartsen een behandeling instellen. De keus is tussen insturen, waarna prompte behandeling met heparine zal volgen, zelf behandelen met heparine en orale anticoagulantia, of behandelen met uitsluitend orale anticoagulantia. Dit laatste heeft onze voorkeur.

Het voorschrijven van (absolute) rust bij diepe veneuze trombose berust op de aanname dat door rust minder gemakkelijk stukjes van de thrombus zouden losschieten. Theoretisch is hiertegen het bezwaar aan te voeren dat de thrombus door rust juist zal aangroeien. Rusten is immers een risicofactor bij het ontstaan diepe veneuze trombose. Het is aannemelijk dat een goede doorstroming van het diepe veneuze systeem gunstig is, omdat dit een van de mechanismen uit de trias van Virchow uitschakelt.

Deze overwegingen waren voor ons reden om het dragen van elastieken kousen te propageren alsmede het mobiliseren van de patiënt zo snel de pijn dit toelaat. In de beginfase, als het oedeem nog snel afneemt, is te overwegen zelf een pressure-gradient verband aan te leggen. Een elastieken kous dient nauwkeurig aangemeten te worden.<sup>1</sup>

Naast de toename van de doorstroming en de verkleining van het veneuze vaatbed, wordt als voordeel van de elastieken kous een toename van de fibrinolytische activiteit genoemd waardoor kleine tromboses sneller zullen oplossen.<sup>36</sup>

### Epiloog

Als het zo is dat het klinisch beeld de (huis)arts in de steek laat, terwijl de consequentie van het wel stellen van de diagnose diepe veneuze trombose behandeling met anticoagulantia inhoudt, dan verdient het aanbeveling impedantieplethysmografie (c.q. duplex-echografie bij nog te blijken diagnostische waarde) algemeen toegankelijk te maken voor huisartsen. Een negatief resultaat dient steeds te worden gevolgd door herhaald onderzoek, enkele dagen later. De argumentatie voor dit beleid berust vooral op het onnodige iatrogene risico bij overbodig behandelen met anticoagulantia.

Bij gebleken distale diepe veneuze trombose kan de huisarts zelf een be-

handeling met orale anticoagulantia starten en met behulp van de trombose-dienst gedurende ongeveer 3 maanden controleren en bijstellen. Bij een bewezen proximale trombose (vena poplitea of hoger) moet de huisarts een verwijzing overwegen.

Het is de vraag of dit door ons met moeite geformuleerde beleid ingang zal vinden. Met name zal doorslaggevend zijn of het mogelijk zal worden om impedantieplethysmografie (duplexechografie) aan te vragen, bij voorkeur aan huis. Het lijkt een goede zaak diagnostische faciliteiten aan te haken aan de plaatselijke trombose-diensten, zoals overigens al in 1983 werd gesuggered.<sup>23</sup> Het is in dat geval voor de huisarts heel goed mogelijk om het beleid bij de diepe veneuze trombose in eigen hand te houden.

- <sup>1</sup> Lagro-Janssen T, Mesker-Niessen J. Varicosis. *Huisarts Wet* 1988; 31: 55-9.
- <sup>2</sup> Ten Cate JW. Consensus diagnostiek diepe veneuze trombose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1699-1701.
- <sup>3</sup> Van den Hoogen HJM, Huygen FJA, Schellekens JWG, et al. Morbidity figures from general practice. Nijmegen: Nijmegen University Department of General Practice, 1985.
- <sup>4</sup> Voorhoeve R, Bruyninckx CMA, Van Gerwen J, Van den Borne H. De betekenis van Doppler-ultrageluidonderzoek voor de diagnostiek van veneuze trombose; resultaten bij 100 opeenvolgend onderzochte patienten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 2297-302.
- <sup>5</sup> Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; ii: 230-2.
- <sup>6</sup> Bieger R, Loeliger EA. Diagnose, profylaxe en therapie van de veneuze trombose van het been. *Ned Tijdschr Geneesk* 1973; 117: 100-6.
- <sup>7</sup> Lamberts H. Morbidity in general practice. Utrecht: Huisartsenpers, 1984.

- <sup>8</sup> Moser KM, Lemoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94: 439-44.
- <sup>9</sup> Lundh B, Fagher B. The clinical picture of deep vein thrombosis correlated to the frequency of pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1981; 210: 353-6.
- <sup>10</sup> Verstraete M, Vermeylen J. Trombose. Alphen aan den Rijn: Stafleu, 1982.
- <sup>11</sup> Veldhuyzen van Zanten SJO, Hijdra A. Onderzoek naar variatie tussen waarnemers met behulp van kappa. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 199-202.
- <sup>12</sup> Huisman MV, Buller HR, Ten Cate JW. Ingezonden brief. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1054.
- <sup>13</sup> Anonymous. Post-thrombotic venous disorders [Editorial.] *Lancet* 1985; ii: 1488-90.
- <sup>14</sup> Voorhoeve R, Bruyninckx CMA. Het trombosebeen, een bedrieglijk ziektebeeld. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 2289-92.
- <sup>15</sup> Huygen FJA. Het trombosebeen. *Huisarts Wet* 1979; 22: 437-40.
- <sup>16</sup> Ten Cate JW. Diagnostiek van diepe veneuze trombose in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 566-7.
- <sup>17</sup> Buller HR, Ten Cate JW, Vreeken J. Diagnostiek van diepe veneuze trombose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 2307-12, 2312-4.
- <sup>18</sup> Huisman MV, Hijermans HSF, Buller HR et al. Effectiviteit en veiligheid van herhaalde impedantieplethysmografie alleen ter opsporing van diepe veneuze trombose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 580-4.
- <sup>19</sup> Sandler DA, Martin JF, Duncan JS, et al. Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. *Lancet* 1984; ii: 716-9.
- <sup>20</sup> Hull R, Hirsh J, Sackett DL, et al. Replacement of venography in suspected venous thrombosis by impedance plethysmography and 125-I- fibrinogen leg scanning. *Ann Intern Med* 1981; 94: 12-5.
- <sup>21</sup> Jonker JJC. De waarde van impedantieplethysmografie in de diagnostiek van diepe veneuze trombose. In: *Vorderingen in de geneeskunde I*. Alphen aan den Rijn: Stafleu, 1987.
- <sup>22</sup> O'Leary DH, Kane RA, Chase BM. A prospective study of the efficacy of B-scan sonography in the detection of deep venous thrombosis in the lower extremities. *J Clin Ultrasound* 1988; 16: 1-8.
- <sup>23</sup> Peters SHA, Jonker JJC, De Boer AC, Den Ottolander GJH. Impedantieplethysmografie in de huisartsenpraktijk, voor het vaststellen van diepe trombose van de beenvenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 622-6.
- <sup>24</sup> Ten Cate JW. Diagnostiek van diepe veneuze trombose in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 566-7.
- <sup>25</sup> Huisman MV, Buller HR, Ten Cate JW, et al. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. *N Engl J Med* 1986; 314: 823-8.
- <sup>26</sup> Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1985; 102: 21-8.
- <sup>27</sup> Peters SHA. Trombose van de beenvenen [Dissertatie]. Amsterdam, Universiteit van Amsterdam, 1983.
- <sup>28</sup> Huisman MV, Buller HR, Ten Cate JW. Kosten-effectiviteitsanalyse van de diagnostiek bij patienten met diepe veneuze trombose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 584-8.
- <sup>29</sup> Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New Engl J Med* 1986; 315: 1109-14.
- <sup>30</sup> Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; ii: 515-8.
- <sup>31</sup> Mant MJ, O'Brien BD, Thong KL, et al. Haemorrhagic complications of heparin therapy. *Lancet* 1977; i: 1133-5.
- <sup>32</sup> Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *Brit Med J* 1988; 297: 28.
- <sup>33</sup> Anoniem. Therapie en profylaxe met anticoagulantia. *Geneesmiddelenbulletin* 1986; 20: 5-10.
- <sup>34</sup> Albada J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Heparine; nieuwe inzichten in een oud concept. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 2294-9.
- <sup>35</sup> Anonymous. Management of venous thromboembolism. *Lancet* 1988; i: 275-7.
- <sup>36</sup> Tazelaar DJ, Bolling JH. Ingezonden brief. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1055-6.