

# Huisarts & praktijk

Op de dagelijkse praktijk van de huisarts gerichte nascholing

M. M. KUYVENHOVEN EN R. A. DE MELKER\*

## Het DES-probleem en de huisarts

Gegeven zijn positie in de eerste lijn, wordt de huisarts als eerste medicus geconfronteerd met DES-problemen. Aangezien de kans op een carcinoom bij een DES-dochter zeer gering is, zijn vooral geruststellen en informatie van belang. Verwijzing dient slechts plaats te vinden als de vrouw dit zelf wil. Als er twijfel bestaat met betrekking tot intra-uteriene blootstelling aan DES, is jaarlijks controle gewenst. Een actieve opsporing van DES-dochters in de huisartspraktijk is niet zinvol.

### Inleiding

In een aantal publikaties is recent aandacht besteed aan het DES-probleem in Nederland.\*\* Hoewel Stolk en Vooyo dit probleem reeds eerder aan de orde hebben gesteld,<sup>6</sup> heeft pas de publiciteit in de lekenpers en de oprichting van een DES-actiegroep tot een actievere opstelling van medici geleid. Zo heeft de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie een *ad hoc*-commissie „Beleidsbepaling DES-problematiek” ingesteld.

Bij het voorschrijven van DES tussen 1950 en 1970 zijn enkele vraagtekens te zetten. De bewijsvoering met betrekking tot de zin van een hormonale therapie bij habituele abortus en abortus imminens berustte op zeer zwakke gronden, zoals reeds in 1953 door Dieckmann e.a. werd aangetoond.<sup>7</sup> Het argument dat destijds onvoldoende kennis bestond met betrekking tot de schadelijke invloed van farmaca bij zwangere vrouwen, neemt niet weg dat ook in de vijftiger en zestiger jaren bekend was dat abortus imminens in de meeste gevallen een „natuurlijk” verschijnsel is, dat berust op een afwijking van de foetus of de vrouw; medische interventie is in dergelijke gevallen niet gewenst.

Een belangrijke conclusie die uit het DES-probleem kan worden getrokken is

dat het verstandig is terughoudend te zijn met het voorschrijven van geneesmiddelen waarvan het nuttig effect niet voldoende wetenschappelijk is gefundeerd en waarvan onvoldoende gegevens bekend zijn om de kans op schadelijke nevenwerkingen te kunnen bepalen. Dit geldt uiteraard in sterke mate bij zwangere vrouwen, nieuwe geneesmiddelen en bij niet-levensbedreigende ziekten.

Gegeven zijn positie in de eerste lijn, wordt de huisarts als eerste medicus met klachten of vragen geconfronteerd. In de tot nu toe verschenen publikaties is echter weinig aandacht besteed aan een aantal praktische problemen met betrekking tot het beleid van de huisarts ten aanzien van het DES-probleem. Een uitzondering vormen de adviezen van Reenders, maar deze beperken zich tot situaties waarin vaststaat, dat van DES-gebruik sprake is geweest.<sup>4</sup> In de praktijk zal het echter lang niet altijd mogelijk zijn de relevante informatie te achterhalen.

Omdat een mogelijk DES-gebruik belangrijke consequenties voor moeder of dochter kan hebben, zal de huisarts veelvuldig voor een dilemma geplaagd worden. Enerzijds wordt terecht gewezen op het voorkomen van onnodige onrust, anderzijds lijkt bij intra-uteriene blootstelling aan DES specialistisch onderzoek geïndiceerd. Dit dilemma wordt nog groter, indien we ons realiseren dat bij DES-dochters jaarlijks screeningsonderzoek wordt geadviseerd.

Hoe groot het aantal DES-dochters in

Nederland is, valt moeilijk te zeggen. De vrij recente, door Stolk gemaakte schatting van minstens 20.000 DES-dochters impliceert, dat iedere huisarts gemiddeld minstens vijf DES-dochters in zijn praktijk heeft. Deze schatting ligt echter aan de lage kant<sup>3, 8</sup>, zodat een hoger gemiddelde niet ondenkbaar is. De DES-dochters bevinden zich voornamelijk in de leeftijdscategorie van 14 tot 34 jaar, omdat DES vooral tussen 1950 en 1970 werd voorgeschreven. Na 1970 zijn artsen waarschijnlijk terughoudender geworden in hun voorschrijfgedrag bij zwangere vrouwen, als gevolg van de publikaties over de carcinogene werking van DES. Ook het Thalidomidedrama kan hierbij een rol hebben gespeeld.

### Vragen over DES-gebruik

Indien een moeder en/of haar dochter bij de huisarts komt met de mededeling dat mogelijk van DES-gebruik sprake is geweest, zal de huisarts allereerst informatie geven over de omvang van het probleem. De belangrijkste risico's voor DES-dochters betreffen adenositis, clear-cell carcinoom, afwijkingen van de uterus en vagina, fertilitiestoornissen en complicaties bij zwangerschap. Zonder de risico's weg te wuiven kan de huisarts de patiënte geruststellen door goede informatie en relativering van het probleem. Hoewel adenositis bij DES-dochters veel voorkomt, is nimmer een overgang tussen adenositis en carcinoom aangetoond. De kans op een adenocarcinoom, meestal clear-cell adenocarcinoom, wordt klein geacht (0,14 tot 1,4 per 1000 vrouwen die intra-uterien aan DES zijn blootgesteld), terwijl de vijfjaarsgenezing bij de in Amerika behandelde gevallen 78 procent bedraagt.

Voor Nederland zijn weinig epidemiologische gegevens bekend. We weten slechts dat begin 1982 21 clear-cell patiënten bekend waren, van wie 16 zeker aan DES blootgesteld zijn geweest.

Omdat de gemiddelde leeftijd waarop een carcinoom werd ontdekt, onder de 20 jaar ligt, kan worden verondersteld dat de kans op een carcinoom met het toenemen van de leeftijd kleiner wordt. De tijd zal hierover definitief uitsluitsel moeten geven.

Hoewel bij 70 procent van de DES-dochters intra-uteriene afwijkingen voorkomen, is de kans op conceptie slechts weinig kleiner dan bij „normale” vrouwen. De kans op complicatie van de zwangerschap is duidelijk verhoogd.

\* Respectievelijk socioloog en hoogleraar huisartsgeneeskunde. Beide auteurs zijn verbonden aan de Vakgroep Huisartsgeneeskunde van de Rijksuniversiteit te Utrecht.

\*\* Dit artikel is voor een belangrijk deel gebaseerd op de referenties 1-5; in het vervolg zal daar niet steeds expliciet naar verwezen worden.

Spontane abortus komt bij circa 25 procent van de DES-dochters voor (tegen 15 procent normaal), extra-uteriene graviditeit bij 3-8 procent (normaal 0,5 procent), partus praematurus 8-38 procent (normaal 10 procent). Bij vergelijking van 618 DES-dochters met 618 *matched controls* bracht 81 procent tenminste één levend kind ter wereld, tegen 95 procent in de controlegroep.<sup>9</sup>

Geruststelling betekent vooral ingaan op begrijpelijke gevoelens van ongerustheid. Vervolgens zal de huisarts door middel van de anamnese proberen na te gaan of zich inderdaad DES-gebruik heeft voorgedaan. Daarbij is allereerst de leeftijd van de moeder c.q. dochter van belang. Vervolgens zal nagegaan moeten worden of, en zo ja, welke medicamenten aan de moeder voorgeschreven zijn. Door te vragen naar habituele abortus, abortus imminens en vaginaal bloedverlies tijdens het eerste trimester van de graviditeit kan worden vastgesteld of het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap min of meer waarschijnlijk geacht moet worden. Een volgende stap is dan via vroegere artsen of oude gegevens na te gaan of het hier mogelijk DES betrof. Als hierover geen uitsluitel te krijgen is, dient met mogelijk DES-gebruik rekening te worden gehouden. Overigens dient men ook alert te zijn op andere indicaties tot het gebruik van DES, zoals diabetes en hypertensie.

In hoeverre onderscheid moet worden gemaakt tussen een volledige „Smith en Smith”-kuur (meestal door gynaecologen voorgeschreven) en een kortdurend gebruik bij abortus imminens, (vaak ook door huisartsen voorgeschreven), is moeilijk te zeggen, zeker als het gaat om het risico op een clear-cell carcinoom.

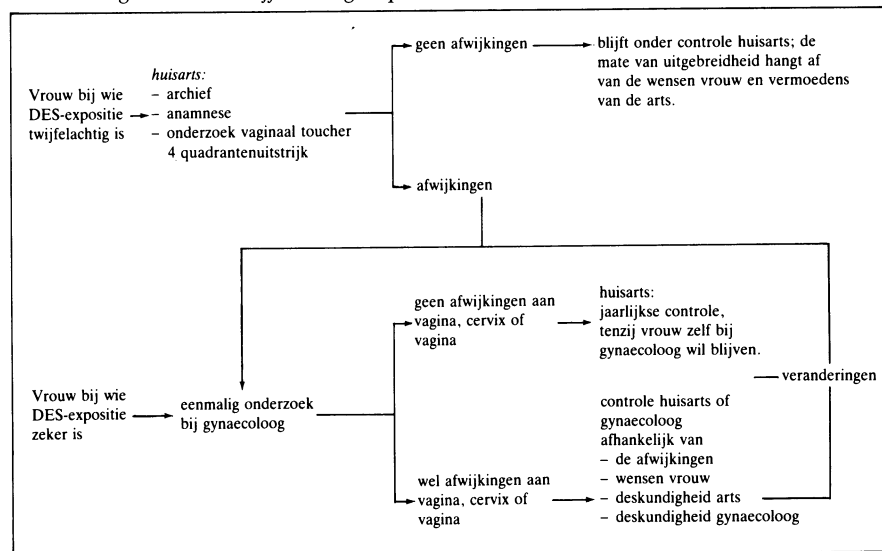
### Zekere intra-uteriene DES-expositie

Indien vaststaat dat een vrouw intra-uterien aan DES is blootgesteld, zal de huisarts in overleg met de vrouw het beleid verder bepalen. De risico's van de intra-uteriene DES-expositie zullen besproken moeten worden. Veelal wordt aangeraden de vrouw naar een terzake deskundige gynaecoloog te verwijzen voor een jaarlijkse controle.

De controle door de gynaecoloog bestaat uit lichamelijk onderzoek, cytologisch onderzoek, colposcopie en Schiller-test. Het doel hiervan is een vroegtijdige onderkenning van een clear-cell carcinoom.

Het is echter de vraag hoe doeltreffend

*Figuur. Samenvatting van de adviezen met betrekking tot vrouwen bij wie intra-uteriene blootstelling aan DES twijfelachtig c.q. zeker is.*



een dergelijke controle is. Uit de literatuur blijkt dat slechts vier van de 400 in Amerika ontdekte clear-cell carcinoomen door middel van screening is opgespoord, terwijl 84 procent van de tumoren is ontdekt door gericht onderzoek bij vrouwen met klachten. Van de overige is niets bekend. Terecht heeft Reenders dan ook opgemerkt, dat een jaarlijkse screening de levensverwachting waarschijnlijk niet verhoogt; niet roken en een goede hygiëne na het vrijen zijn bijvoorbeeld een betere mogelijkheid de kans op carcinoomen te verkleinen.<sup>4</sup> Raadzamer is het de vrouw naar de gynaecoloog te verwijzen voor een eenmalig onderzoek en, afhankelijk van de

bevindingen, het verdere beleid op te stellen (figuur). Als er geen cytologische of andere afwijkingen aan vagina, cervix of baarmoeder te onderkennen zijn, blijft de vrouw bij de huisarts onder controle. Een jaarlijks vaginaal onderzoek door de huisarts wordt dan aangevuld met een vierkwadranten-uitstrijk (kader) waarbij de DES-anamnese vermeld wordt. Als bij controle cytologische afwijkingen of veranderingen zouden blijken, wordt de vrouw voor nader onderzoek naar de gynaecoloog verwezen.

Als de gynaecoloog bij zijn eerste onderzoek een afwijking ontdekt, wordt

### Cytologisch onderzoek bij (mogelijke) DES-expositie

1. – speculum inbrengen (eventueel speculum virginal of wattenstokje)
  - onder goede belichting speculum draaien, langzaam terugtrekken
  - vaginaalwand systematisch inspecteren met betrekking tot ruw of verkleurd aspect
  - bij afwijkend aspect lokaal uitstrijkje maken met houten tong-spatel.

Denk aan:

- snel fixeren
- uitstrijken buiten menstruatie.

2. van elk quadrant van de vagina een apart uitstrijkje maken
  - plaatsen: links, rechts, achter en voor
  - steeds nieuwe spatel gebruiken
  - plaats uitstrijk op etiket vermelden

3. – zo nodig jaarlijks herhalen

4. – bij afwijkingen verwijzen voor eenmalig consult bij terzake deskundig gynaecoloog (ervaring met colposcopie is daarbij van belang)

1. Bij eventuele vragen van patiënten zal de huisarts door een nauwkeurige anamnese, lichamelijk onderzoek en een vierkwadranten-uitstrijkje, proberen eventueel DES-gebruik aan te tonen c.q. uit te sluiten.
2. Indien intra-uteriene blootstelling aan DES vaststaat, kan een eenmalig onderzoek door de gynaecoloog zinvol zijn, voor zover de vrouw dit althans wenst en afhankelijk van de deskundigheid van de huisarts.
3. Daar de effectiviteit van jaarlijkse controle niet vaststaat, lijkt jaarlijkse controle door de gynaecoloog alleen gewenst bij cytologische afwijkingen én voor zover de vrouw dit zelf wenst. In de overige gevallen kan de huisarts deze controle uitvoeren.
4. Als twijfel met betrekking tot intra-uteriene blootstelling aan DES blijft bestaan, voert de huisarts een jaarlijkse controle uit door vaginaal onderzoek en quadrantenuitstrijk.
5. Alle DES-dochters behoren tot een risicogroep, waarbij de (huis)arts alert moet blijven bij het optreden van gynaecologische klachten, het verzoek om anticonceptie en bij zwangerschap.
6. Een actief opsporen van DES-dochters in de huisartspraktijk is niet zinvol.
7. Als vrouwen in de leeftijd van met name 14-34 jaar (na de menarche) fluor albus en/of onregelmatig bloedverlies hebben, dient intra-uteriene blootstelling aan DES in de differentiële diagnose te worden opgenomen. Bij alle zwangere vrouwen in deze leeftijdsklasse moet de mogelijkheid van DES-expositie overwogen worden, vooral indien een afwijkende vorm van de cervix of een pseudopoliep van de portio wordt vastgesteld.

met de vrouw en de gynaecoloog besproken welke weg verder zal worden gevolgd. De aard van de afwijking, de wensen van de vrouw en de deskundigheid van huisarts en gynaecoloog zijn dan belangrijke factoren bij het verdere beleid. De waarschijnlijk geringe doeltreffendheid van een specialistische controle is niet de enige factor die telt. Bij een verwijzing naar de gynaecoloog blijft de taak van de huisarts beperkt tot begeleiding met betrekking tot de belasting die het betreffende onderzoek met zich meebrengt. Ook na zorgvuldig onderzoek blijft immers onzekerheid bestaan en de periodieke controle zal deze gevoelens zelfs kunnen versterken.

Een probleem wordt gevormd door meisjes vóór de menarche en meisjes die nog virgo zijn. We achten de belasting van een onderzoek door huisarts of gynaecoloog niet opwegen tegen de mogelijke voordelen, omdat het nut van een dergelijke screening niet bewezen is. De huisarts zou zich, in overleg met het meisje en haar moeder, kunnen beperken tot een niet gerichte vaginale uitstrijk met wattenstok. Er wordt overlegd omtrent een uitgebreider onderzoek omstreeks haar 18<sup>e</sup> jaar. Bij duidelijke gynaecologische klachten is, zoals bij alle DES-dochters, een verwijzing naar de gynaecoloog geïndiceerd.

### Onzekere intra-uteriene DES-expositie

Indien DES-expositie niet vaststaat, maar ook niet uitgesloten kan worden, is de bepaling van het beleid veel moeilijker. Door middel van vaginaal onderzoek, quadrantenuitstrijk en toucher, kan de huisarts mogelijk tot een diagnose komen. Bij vaginaal onderzoek dient met name aandacht besteed te worden aan het voorkomen van septum- en richelvorming en verdikking en structuurveranderingen van de cervix. Bij het opsturen van de uitstrijken moet de mogelijke DES-expositie vermeld worden.

Indien afwijkingen gevonden zouden worden, hetzij bij macroscopisch onderzoek, hetzij bij cytologisch onderzoek (cylindrisch epitheel), wordt aangenomen dat de vrouw intra-uterien aan DES blootgesteld is geweest. Omdat adenositis vaginae op grond van cytologisch onderzoek bij 35-40 procent van de DES-dochters voorkomt, vergeleken met 1 procent bij niet aan DES blootgestelde vrouwen, is DES-gebruik dan namelijk bijzonder waarschijnlijk. Het verdere beleid komt dan overeen met de hierboven beschreven handelwijze, als DES-gebruik vaststaat.

Indien geen afwijkingen gevonden worden, kan DES-expositie niet uitgesloten

worden, omdat een kans op een fout-negatieve uitslag bestaat. Dit betekent dat vrouw en arts bij eventuele gynaecologische klachten alert moeten blijven. Indien de vrouw geen enkel risico wil lopen en de belasting van de onzekerheid groter is dan de belasting van het gynaecologisch onderzoek, kan naar een terzake kundige gynaecoloog verwezen worden. Voor de meeste vrouwen zal het voordeel van dit onderzoek niet tegen het nadeel (belasting onderzoek, onrust) opwegen. Bij blijvende twijfel kan de huisarts patiënte onder controle houden en het quadrantenonderzoek herhalen.

### Gynaecologische klachten, zwangerschap en anticonceptie

Bij patiëntes met fluor albus en/of onregelmatig bloedverlies zal de huisarts DES-expositie bij zijn differentiële diagnostiek moeten opnemen. Dit geldt in het bijzonder voor vrouwen geboren tussen 1950 en 1970, die ernstige of langdurige klachten hebben. De huisarts zal door een zorgvuldige anamnese en onderzoek proberen eventueel DES-gebruik te achterhalen. Daarbij zal hij het oproepen van onnodige onzekerheid en angst moeten vermijden.

De soms bij de adenositis optredende vaginale afscheiding vormt een directe indicatie tot zorgvuldig onderzoek door de gynaecoloog om maligniteiten uit te sluiten. Indien de afscheiding slijmig van aard is en uitsluitend op adenositis berust, is behandeling over het algemeen niet nodig; eventueel kan gedacht worden aan een lokale behandeling van zichtbare adenositis of een orale behandeling met progesteron.

Omdat aan DES blootgestelde vrouwen een verhoogde kans op problemen in de zwangerschap hebben, is het van belang dat de huisarts eventueel DES-gebruik zo goed mogelijk uitsluit. DES-expositie dient in de differentiële diagnose te worden opgenomen, als een afwijkende vorm van de cervix of een pseudopoliep van de portio wordt vastgesteld. Tevens is het van belang dat de huisarts zich realiseert dat de afwijkingen van de uterus significant vaker voorkomen bij vrouwen die tevens veranderingen van de cervix en vagina hebben. Dit onderstreept het belang van zorgvuldig vaginaal onderzoek (inclusief speculum). Indien DES-gebruik vaststaat of bijzonder waarschijnlijk lijkt, wordt meestal een verwijzing naar de gynaecoloog geadviseerd. Het is echter de vraag in hoeverre deze in staat is de obstetrische

problemen, zoals spontane abortus, extra-uteriene graviditeit en partus praematurus, te voorkomen. De wensen van de vrouw zouden we hier een belangrijke plaats willen toekennen, naast haar leeftijd, de anamnese en het gynaecologisch onderzoek. In geval van twijfel kan het beleid eventueel in overleg met de gynaecoloog (consultatie) bepaald worden.

Uit de literatuur wordt niet duidelijk in hoeverre het zinvol zou zijn DES-dochteren op te sporen met zodanige gynaecologische vormafwijkingen dat obstetrische complicaties te verwachten zijn. Onderzoek, zoals hysterosalpingografie, lijkt wellicht alleen geïndiceerd bij DES-dochteren met een reeds belaste obstetrische anamnese of ouder dan 30 jaar met een wens tot een eerste kind.

Het lijkt niet zinvol om bij alle vrouwen, die anticonceptie-advies vragen, naar eventueel DES-gebruik te informeren. De kans dat hierdoor onnodige angst wordt opgeroepen, lijkt veel groter dan de kans dat een eventuele DES-dochter wordt opgespoord.

Het is niet te zeggen welke risico's orale anticonceptie door DES-dochteren induceert. Tot nu toe zijn geen nadelige gevolgen beschreven. Stolk e.a. stellen dat evenmin bezwaar kan worden gemaakt tegen de plaatsing van een IUD, ook al kan het inbrengen bemoeilijkt worden door een nauw ostium internum.<sup>1</sup> Dit betekent dat samen met de patiënten de voor- en nadelen van de verschillende methoden besproken moeten worden en afgewogen tegen de risico's van een zwangerschap.

Overigens hebben Stolk en Vooy's er op gewezen, dat het na de „DES-les” op theoretische gronden niet gerechtvaardigd lijkt „middelen met hormonale werking tijdens de jonge zwangerschap toe te dienen en zeker niet indien deze middelen direct of indirect een oestrogene werkzaamheid ontplooien”.<sup>6</sup> Dit betekent dat bij anticonceptie in de vorm van de *morning-after* pil de gevolgen van een eventuele zwangerschap verdisconteerd moeten worden.

### Verder beleid

Tot nu toe zijn geen carcinomen of vruchtbaarheidsproblemen bij DES-zonen geconstateerd, zodat hier geruststelling op zijn plaats is. Over afwijkingen bij DES-moeders (met name mammacarcinomen) valt evenmin met zekerheid iets te zeggen. Hier lijkt geruststelling op zijn plaats.

De vraag of de huisarts zelf actief DES-

dochteren in zijn praktijk moet opsporen door archiefonderzoek, dient ons inziens, in navolging van Reenders, negatief beantwoord te worden. Naast een forse werkbelasting roept een dergelijk onderzoek teveel onnodige angst en onzekerheid op. Bovendien kan aan de doeltreffendheid getwijfeld worden. De huisarts zal immers met een grote groep twijfelgevallen geconfronteerd worden waarbij DES-expositie noch aangehouden, noch geheel uitgesloten kan worden.

De huisarts zal wel alert moeten blijven, indien bepaalde klachten en/of afwijkingen zich voordoen, die intra-uteriene DES-expositie waarschijnlijk maken.

<sup>1</sup> Stolk JG, Vooy's GP, Aartsen EJ, Heintz AP. Het teratogene effect van diethylstilbestrol in de zwangerschap; de omvang van het DES-probleem in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 1350-9

<sup>2</sup> Anoniem. DES. GHI-bulletin 1982 (juni).

<sup>3</sup> Stolk JG. Gevolgen van de toediening van diethylstilbestrol (DES) tijdens de zwangerschap. In: Es JC van, Joossens JV, Mandema E, Olthuis G, red. Het medisch jaar 1983. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1983.

<sup>4</sup> Reenders K. De DES-kundige en de huisarts. DES-adviezen door de bril van de huisarts bekeken. Med Contact 1983; 38: 493-5.

<sup>5</sup> Buitendijk S, Direcks A, Hoen E't. Goede informatie over DES is eerste vereiste. Med Contact 1983; 38: 1002-3.

<sup>6</sup> Stolk JG, Vooy's GP. Diethylstilbestrol, zwangerschap en carcinogenese. Ned Tijdschr Geneesk 1975; 119: 1654-9.

<sup>7</sup> Dieckmann WE, Davind ME, Rijnkiewicz SM, et al. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value. Am J Obstet Gynec 1953; 66: 1062-81.

<sup>8</sup> Buitendijk S, Meuwese B, Nobels F. De taak van de huisarts binnen de DES-problematiek. Verslag van een wetenschappelijke stage. Utrecht, 1982.

<sup>9</sup> Barnes AB, Colon Th, Gunderson J, et al. Fertility and outcome of pregnancy in women exposed in utero to diethylstilbestrol. New Engl J Med 1980; 302: 609-14.

### Nota bene

Leeftijd is een objectief gegeven met een subjectieve waardering. De keuze van een therapie wordt daarom behalve door de leeftijd van de patiënt ook door de leeftijd van de behandelend arts bepaald.

Stelling bij: Noordijk EM. Classificatie, stadiumdeling en radiotherapie van het bronchuscarcinoom [Dissertatie]. Leiden: Rijksuniversiteit te Leiden, 1983.

Huisartseninstituut Vrije Universiteit, Combinatiegebouw Uilenstede 108, Postbus 7161, 1007 MC Amsterdam; telefoon 020-5484535.

Hoofd: Prof. Dr. C. Spreeuwenberg, Weegbree 2, 3434 ER Nieuwegein; telefoon 03402-34735.

Instituut voor Huisartsgeneeskunde van de Rijksuniversiteit te Groningen, Anth. Deusinglaan 4, 9713 AW Groningen; telefoon 050-116140; telefoon groepspraktijk 050-114718.

Hoofd: Prof. Dr. G. J. Bremer, Lutborgsweg 9c, 9752 VS Haren (Gr), telefoon 050-349773.

Leids Instituut voor Huisartsgeneeskunde, Faculteitspaviljoen, Wassenaarseweg 62, 2333 AL Leiden; telefoon 071-148333, toestel 4680.

Hoofd: Prof. Dr. J. D. Mulder, Prins Hendrikweg 6, 2202 EB Noordwijk; telefoon 01719-12230.

Instituut voor Huisartsgeneeskunde der Rijksuniversiteit te Utrecht, Mariahoek 5-6, 3511 LD Utrecht; telefoon 030-313802.

Hoofd: Prof. Dr. R. A. de Melker, Frederik Hendriklaan 63, 3708 VB Zeist; telefoon 03404-17055.

Rotterdams Universitair Huisartseninstituut, Mathenesserlaan 264, 3021 HR Rotterdam; telefoon 010-633966.

Hoofd: Prof. Dr. H. J. Dokter, Zwanenkade 104, 2925 AT Krimpen aan den IJssel, telefoon 01807-18614.

Nijmeegs Universitair Huisartseninstituut, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen; telefoon 080-514411.

Hoofd: Prof. Dr. F. J. A. Huygen, Pastoor van Laakstraat 50, 6663 CB Lent; telefoon 080-224046.

Instituut voor Huisartsgeneeskunde der Universiteit van Amsterdam, Vondelstraat 35, 1054 GJ Amsterdam; telefoon 020-164722, toestel 151.

Hoofd: Prof. B. S. Polak, Keizersgracht 29, 1015 CD Amsterdam; telefoon 020-237801.

Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde Rijksuniversiteit Limburg, Postbus 616, 6200 MD Maastricht; telefoon 043-616100.

Hoofd: Prof. Dr. W. Brouwer, Groene rein 24, 6267 BM Cadier en Keer; telefoon 04407-1658.