

## Incidentie en risico's

### Uitgangsvraag

Wat is, bij patiënten met Lynch syndroom, het risico op de met Lynch syndroom geassocieerde tumoren: endometrium-, ovarium-, nierbekken-/ ureter-/ blaas-, maag en cutane tumoren (talgkliercarcinomen).

### Aanbevelingen:

Voor de risico's op Lynch syndroom zijn enigszins vereenvoudigde risicogetallen nodig die zich goed lenen voor risicocommunicatie met de patiënt in de praktijk. De werkgroep adviseert de hieronder weergegeven getallen te gebruiken (zie tabel 1). Hierin is meegewogen, dat de verschillen in kankerrisico's voor respectievelijk *MLH1*, *MSH2*- en *MSH6*-mutatiedragers nog onvoldoende duidelijk zijn, om hierop verschillend beleid te baseren.

**Tabel 1. Aanbevelingen voor risicocommunicatie over Lynch syndroom: cumulatieve risico's op kanker tot de leeftijd van 70 jaar**

Type tumor	Drager / draagster van een pathogene MMR-kiembaanmutatie
Colorectaal carcinoom	25-70% * #
Endometriumcarcinoom	15-55% #
Specifieke andere tumoren	1-15% afhankelijk van het tumortype # §
Opmerkingen	* het risico is op colorectaal carcinoom is mogelijk hoger voor mannen dan voor vrouwen # De hogere getallen zijn eerder van toepassing op families met relatief veel aangedane verwanten, de lagere eerder op families met slechts een enkele patiënt of relatief weinig aangedane familieleden.

§ Het risico op andere tumoren is vermoedelijk niet afhankelijk van het al dan niet voorkomen van deze tumoren in de betreffende familie.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Met het Lynch syndroom wordt de patiëntengroep aangeduid waarbij een ziekte veroorzakende mutatie in het DNA is aangetoond in een van de DNA mismatch-repair (MMR) genen, meestal in *MLH1*, *MSH2* of *MSH6*, zelden in *PMS2* [Boland 2005 [33](#), Vasen 2005 [330](#)]. Het gaat hier om genen die normaliter zorg dragen voor herkenning en herstel van bepaalde fouten (mismatches) in het DNA. Kiembaanmutaties in de MMR-genen leiden tot een sterk verhoogde kans op maligniteiten. Maligniteiten komen bij Lynch syndroom niet alleen voor in colon en rectum, maar ook in het endometrium en soms in andere organen; zoals ovariumcarcinoom, nierbekkencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgkliercarcinoom. Deze tumoren worden met Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten genoemd [Anwar 2000 [6](#), Scott 2007 [291](#), Lynch 2003 [207](#)]. Deze richtlijn beschrijft Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten van de volgende organen: endometrium, ovarium, nierbekken, ureter, blaas, maag en huis (talgklier).

### Literatuurbespreking

Vanaf 2008 zijn 19 studies gepubliceerd waarin het cumulatief risico op met Lynch-geassocieerde tumoren werd beschreven, berekend met behulp van de Kaplan-Meier methode [Baglietto 2010 [395](#), Barrow 2009 [396](#), Boilesen 2008 [397](#), Bonadona 2011 [398](#), Borràs 2010 [399](#), Capelle 2010 [400](#), Dowty 2013 [401](#), Kempers 2011 [402](#), Kopciuk 2009 [403](#), Ramsoekh 2009 [404](#), Senter 2008 [405](#), Steinke 2011 [406](#), Stoffel 2009 [407](#), Talseth-Palmer 2010 [408](#), Therkildsen 2012 [409](#), Van der Post 2010 [410](#), Watson 2008 [411](#), Wijnen 2011 [412](#)]. De studies werden uitgevoerd in Australië (1 studie), Denemarken (2), Duitsland (1), Frankrijk (1), Israël (1), Nederland (4), Spanje (1), het Verenigd Koninkrijk (1), de Verenigde Staten (1) of in verschillende combinaties van landen zoals Australië, Canada, Denemarken, Duitsland, Finland, Hong Kong, Hongarije, Nederland, Nieuw Zeeland, de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk, Zweden en/of Zwitserland (5). Vijftien studies includeerden alleen patiënten gevonden via Lynch registers of verwijzingen naar genetische centra (clinic-based samples); drie studies includeerden naast clinic-based patiënten ook patiënten die gevonden werden door het screenen van alle recente colon carcinoom gevallen (population-based sample) [Baglietto 2010 [395](#), Dowty 2013 [401](#), Mukherjee 2011 [403](#)].

### Kwaliteit van het bewijs

Voor de schattingen omtrent het vóórkomen van extra colonische, Lynch syndroom geassocieerde tumoren moet rekening gehouden worden met een risico op vertekening door ascertainment bias - de meeste studies zijn gebaseerd op families die zijn geselecteerd op basis van het veelvuldig voorkomen van colon- of endometriumcarcinoom (*clinic-based sample*). Families waarin minder tumoren voorkomen, door een lagere penetrantie of doordat de familie kleiner is, zijn vaak niet in de studies opgenomen. Ascertainment bias zou dan tot een hogere schatting van onder andere het voorkomen van endometriumcarcinoom kunnen leiden. Aan de andere kant kan correctie van ascertainment bias er toe leiden dat het risico in bepaalde hoogrisico families wordt onderschat, omdat er gecorrigeerd wordt voor de modifierende genen die tot een hoger risico leiden. Een studie die patiënten rekruteerde van 1997 tot 2010 vond geen bewijs dat het risico op endometriumcarcinoom afhankelijk was van de setting (*clinic-based vs. population based*) [Dowty 2013 [401](#)]. De auteurs suggereren dat een veranderend (minder stringent) surveillance beleid van klinieken hierbij een rol zou kunnen spelen.

Daarnaast is het mogelijk dat studies die personen en families includeerden op basis van de oude Amsterdam criteria c.q. via een populatie van colorectaal- of endometriumcarcinoom patiënten, een onderschatting geven van de kans op andere met Lynch geassocieerde tumoren. Hierbij zou kunnen meespelen dat er minder aandacht is geweest voor het opsporen van dergelijke met Lynch geassocieerde tumoren in families.

### Risico op endometriumcarcinoom

Voor dragers van een *MLH1* mutatie was het mediane cumulatieve risico op endometriumcarcinoom 19,5% (range: 13-54%); voor dragers van een *MSH2* mutatie 27% (21-49%); en voor dragers van een *MSH6* mutatie 40,7% (16-65%). Bij *MLH1* en *MSH2* dragers werd de mediaan nauwelijks beïnvloed wanneer studies die niet voor ascertainment bias corrigeerden werden weggelaten, in tegenstelling tot *MSH6* dragers, waarbij de mediaan 21% (16-26%) was onder studies die voor ascertainment bias corrigeerden. Het mediane cumulatieve risico op endometriumcarcinoom tot 30 jaar was nul voor zowel *MLH1*, *MSH2* als *MSH6* mutatie dragers. Tot 40 jaar was dat 0,3% (range: 0-0,5%) voor *MLH1* dragers [Bonadona 2011 [398](#),

Dowty 2013 <sup>401</sup>, Stoffel 2009 <sup>407</sup>], 0,5% (0-0,8%) voor MSH2 dragers [Bonadona 2011 <sup>398</sup>, Dowty 2013 <sup>401</sup>, Stoffel 2009 <sup>407</sup>]; en 1% (0-2%) voor MSH6 dragers [Bonadona 2011]. Van de 14 studies die het risico op endometriumcarcinoom evalueerden vermeldden slechts vijf studies [Baglietto 2010, Bonadona 2011 <sup>398</sup>, Dowty 2013 <sup>401</sup>, Ramsoekh 2009 <sup>404</sup>, Senter 2008 <sup>405</sup>] expliciet het censureren van vrouwen nadat zij een hysterectomie hadden ondergaan.

**Tabel 1. Schatting van het cumulatieve risico tot 70 jaar op endometriumcarcinoom voor dragers van een Lynch mutatie**

Mutatie	Cumulatief risico % (95% betrouwbaarheids-interval)	Correctie voor ascertain-ment bias	Censoring na hyste-rectomie	Referentie
MLH1	13 (6,0-28)	Ja	Ja	Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia
	17 (7,9-33)	Ja	Ja	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
	18 (9-34)	Ja	Ja	Dowty 2013 <sup>401</sup> Verenigde Staten
	19,5 (8,5-30,5)	Nee	Nee	Van der Post <sup>410</sup> 2010
	25	Nee	Ja	Ramsoekh <sup>404</sup> 2009
	29,2 (24-34,5)	Nee	Nee	Barrow <sup>396</sup> 2009
	32,5	Ja	Nee	Stoffel <sup>407</sup> 2009
	54 (20-80)	Ja	Ja	Bonadona <sup>398</sup> 2011
	<i>Mediaan (range): 19,5 (13-54)</i>			
MLH1 c.306+5G>a	7,2 (0-16,9)	Ja	Nee	Borràs 2010 <sup>399</sup>
MLH1 c.1865T>a	3,4 (0-10,1)	Ja	Nee	Borràs 2010 <sup>399</sup>
Danish MLH1 Lynch syndrome founder mutation	21	Nee	Nee	Therkildsen 2012 <sup>409</sup>
MSH2	21 (8-77)	Ja	Ja	Bonadona 2011 <sup>398</sup>
	23 (13-37)	Ja	Ja	Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia
	24,4 (20,3-28,6)	Nee	Nee	Barrow 2009 <sup>396</sup>
	26,1 (16,9-35,3)	Nee	Nee	Van der Post <sup>410</sup> 2010
	28 (16-44)	Ja	Ja	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
	30 (18-45)	Ja	Ja	Dowty 2013 <sup>401</sup> Verenigde Staten
	44,7	Ja	Nee	Stoffel 2009 <sup>407</sup>
	49	Nee	Ja	Ramsoekh 2009 <sup>404</sup>
	<i>Mediaan (range): 27 (21-49)</i>			
MSH2 A636P	55,6 (33,1-70,6)	Ja	Nee	Mukherjee 2011 <sup>403</sup>
MSH2 mutation A T nt942+3	82,4 (niet gerapporteerd)	Ja	Ja	Kopciuk 2009
	16 (8-32)	Ja	Ja	Bonadona 2011

				<a href="#">398</a>
	26 (18-36)	Ja	Ja	Baglietto 2010 <a href="#">398</a>
	32,7 (22,3-43,1)	Nee	Nee	Van der Post 2010 <a href="#">410</a>
	48,8 (35,1-62,4)	Nee	Nee	Barrow 2009 <a href="#">396</a>
	61	Nee	Ja	Ramsoekh 2009 <a href="#">404</a>
	65	Nee	Nee	Talseth-Palmer 2010 <a href="#">408</a>
	<i>Mediaan (range): 40,7 (16-65)</i>			
	<i>Mediaan 21% (16-26%) voor studies die corrigeerden voor ascertainment bias</i>			
EPCAM-MSH2	55 (20-90)	Nee	Nee	Kempers 2011
EPCAM	12 (0-27)	Nee	Nee	Kempers 2011
PSM2	7 (0-32)	Nee	Nee	Wijnen 2011 <a href="#">412</a>
	15 (6-35)	Ja	Ja	Senter 2008 <a href="#">405</a>
	<i>Mediaan (range): 11 (7-15)</i>			

### Risico op ovariumcarcinoom

Het mediane risico op ovariumcarcinoom voor MLH1 dragers was 11,5% (range: 7,5-24%); 9,6% (7,5-24%) voor MSH2 dragers en 0-1% bij MSH6 dragers. Wat betreft het risico op ovariumcarcinoom bij MSH6 draagsters zijn weinig studies beschikbaar, voor een goede risico-schatting. Een studie onder MSH6 dragers vond een cumulatief risico van 8% tot 80 jaar. De studie van Bonadona [398](#) was de enige van de 6 studies die vrouwen censureerde nadat zij een dubbelzijdige oophorectomie hadden ondergaan. Het mediane cumulatieve risico op ovarium carcinoom tot 30 jaar was 0,5% (range: 0-0,6%) voor MLH1 dragers [Bonadona 2011 [398](#), Dowty 2013 [401](#)]; 0,4% (0-0,4%) voor MSH2 dragers [Bonadona 2011 [398](#), Dowty 2013 [401](#)]; en 0 voor MSH6 mutatie dragers [Bonadona 2011 [398](#)]. Tot 40 jaar was dat 1,0% (range: 0-1,2%) voor MLH1 dragers [Bonadona 2011 [398](#), Dowty 2013 [401](#)]; 0,9% (0,7-1%) voor MSH2 dragers [Bonadona 2011 [398](#), Dowty 2013 [401](#)]; en 0% voor MSH6 dragers [Bonadona 2011 [398](#)].

**Tabel 2. Schatting van het cumulatieve risico tot 70 jaar op ovariumcarcinoom voor dragers van een Lynch mutatie**

Mutatie	Cumulatief risico % (95% betrouwbaarheidsinterval)	Referentie
MLH1	5,5 (3-8,1)	Barrow 2009 <a href="#">398</a>
	6,3 (3,3-11,8)§	Watson 2008 <a href="#">411</a>
	10 (4,8-21)	Dowty 2013 <a href="#">401</a> Australasia
	13 (6,2-27)	Dowty 2013 <a href="#">401</a> Canada
	13 (6,1-26)	Dowty 2013 <a href="#">401</a> USA
	20 (1-65)	Bonadona 2011 <a href="#">398</a>
	<i>Mediaan (range): 11,5 (5,5-20)</i>	
MSH2	7,5 (5-10)	Barrow 2009 <a href="#">396</a>
	7,5 (3,3-17)	Dowty 2013 <a href="#">401</a> Australasia
	9,5 (4,2-21)	Dowty 2013 <a href="#">401</a> Canada
	9,7 (4,3-21)	Dowty 2013 <a href="#">401</a> USA
	11,6 (6,2-21,1)§	Watson 2008 <a href="#">411</a>
	24 (3-52)	Bonadona 2011 <a href="#">398</a>
<i>Mediaan (range): 9,6 (7,5-24)</i>		
MSH6	0	Barrow 2009 <a href="#">396</a>
	1 (0-3)	Bonadona 2011 <a href="#">398</a>
	8¶	Boilesen 2008 <a href="#">397</a>

§ Voor vrouwen na 1946 geboren

¶ Cumulatief risico tot 80 jaar

### Risico op nierbekken/ureter/blaas carcinoom

Het mediane cumulatieve risico op nierbekken/ureter/blaascarcinoom tot de leeftijd van 70 jaar voor mannelijke MLH1 dragers was 1,2% (range: 1,0-15,6%). De studie die het hoogst cumulatieve risico vond

deed actief navraag naar kanker van de urinewegen [Van der Post 2010 <sup>410</sup>]. Voor vrouwelijke MLH1 dragers was het mediane risico 2,8% (range: 1,1-2,9%). Het gevonden mediane cumulatieve risico was hoger bij MSH2 dragers: bij mannen 7,8% (6,7-27,8%) en bij vrouwen 9,8% (8,4-11,9%). De vier studies die het risico bij MSH6 dragers onderzochten vonden een cumulatief risico tussen de 0 en 2,6%. Het cumulatieve risico op nierbekken/ureter/blaas carcinoom tot 30 jaar was ≤0,06% voor MLH1 dragers; ≤0,2% voor MSH2 dragers; en onbekend voor MSH6 mutatie dragers [Dowty 2013 <sup>401</sup>]. Tot 40 jaar was dat ≤0,06% voor MLH1 dragers; ≤0,7% voor MSH2 dragers; en onbekend voor MSH6 dragers [Dowty 2013 <sup>401</sup>].

**Tabel 3. Schatting van het cumulatieve risico tot 70 jaar op nierbekken/ureter/blaas carcinoom voor dragers van een Lynch mutatie**

Mutatie	Sexe	Cumulatief risico % (95% betrouwbaarheidsinterval)			Referentie
		Urinewegen	Blaas	Nierbekken	
MLH1	Beide	0,2 (0-2,6)‡	-	-	Bonadona 2011 <sup>398</sup>
		2,8 (1,2-4,4)	-	-	Barrow 2009 <sup>396</sup>
	Man	1,0 (0,1-8,3)#	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia
		1,0 (0,1-8,6)#	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
		1,2 (0,1-9,8) #	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> USA
		3,7 (1,7-8,1)	-	-	Watson 2008 <sup>411</sup>
		15,6 (0-39)	10,8 (0-25,2)	4,8 (0-14,0)	Van der Post 2010 <sup>410</sup>
	<i>Mediaan (range): 1,2 (1,0-15,6)</i>				
	Vrouw	1,1 (0,4-3,1)	-	-	Watson 2008 <sup>411</sup>
		2,4 (0-7,2)	0	2,4 (0-7,2)	Van der Post 2010 <sup>410</sup>
		2,8 (0,6-12)#	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia
		2,9 (0,6-12)#	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
		2,9 (0,7-13) #	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> USA
	<i>Mediaan (range): 2,8 (1,1-2,9)</i>				
	MSH2	Beide	2,2 (0,6-8)‡	-	-
4,1 (2,5-5,7)			-	-	Barrow 2009 <sup>396</sup>
Man		6,7 (2,7-16)#	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia
		6,9 (2,8-16)#	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
		7,8 (3,2-19) #	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> USA
		18,2 (5,0-31,4)	12,3 (4,3-20,3)	5,9 (0,7-11,1)	Van der Post 2010 <sup>410</sup>
		27,8 (19,7-38,3)	-	-	Watson 2008 <sup>411</sup>
<i>Mediaan (range): 7,8 (6,7-27,8)</i>					
Vrouw		8,4 (0-15,4)	2,6 (0-3,8)	5,8 (0-11,6)	Van der Post 2010 <sup>410</sup>
		9,5 (4,0-22)#	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia
		9,8 (4,1-23)#	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
		10 (4,2-23) #	-	-	Dowty 2013 <sup>401</sup> USA
	11,9 (7,9-17,6)	-	-	Watson 2008 <sup>411</sup>	
<i>Mediaan (range): 9,8 (8,4-11,9)</i>					
	Beide	0	-	-	Barrow 2009 <sup>396</sup>

		0,7 (0-2,1)‡	-	-	Bonadona 2011 <sup>398</sup>
	Man	2,6 (0-7,8)	1,3 (0-3,9)	1,3 (0-3,9)	Van der Post 2010 <sup>410</sup>
	Vrouw	0	0	0	Van der Post 2010 <sup>410</sup>

‡ Schattingen voor urotheelcel carcinoom

# Schattingen voor blaas-, ureter-, nierbekken- en niercelcarcinoom

#### Risico op maagcarcinoom

De gevonden risico's op maagcarcinoom lagen tussen de 6 en 26% voor MLH1 dragers; tussen de 0,2 en 11% voor MSH2 dragers; en tussen de 0 en 10,4% voor MSH6 dragers. In de studie van Capelle werd een duidelijk hoger cumulatief risico op maagcarcinoom gevonden voor mannen dan voor vrouwen, terwijl dit juist andersom was in de twee studies van Dowty [Capelle 2010 <sup>400</sup>].

Het cumulatieve risico tot 30 jaar lag rond de 0,1%, en tot 40 jaar rond de 0,6%, voor MLH1 en MSH2 dragers [Dowty 2013 <sup>401</sup>].

**Tabel 4. Schatting van het cumulatieve risico tot 70 jaar op maagcarcinoom voor dragers van een Lynch mutatie**

Mutatie	Sexe	Cumulatief risico % (95% betrouwbaarheidsinterval)	Referentie
MLH1	Beide	6 (0,2-17)	Bonadona 2011 <sup>398</sup>
		10,9 (7,7-14,1)	Barrow 2009 <sup>396</sup>
		6,1 (4,3-8,7)	Watson 2008
	Man	22 (12-39)	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
		20 (10-35)	Dowty 2013 <sup>401</sup> USA
	Vrouw	7,6 (2,6-21)	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
7,5 (2,6-20)		Dowty 2013 <sup>401</sup> USA	
MLH1 & MSH2	Man	6,2 (3,2-9,2)	Capelle 2010 <sup>400</sup>
	Vrouw	2,0 (0,6-3,3)	Capelle 2010 <sup>400</sup>
MSH2	Beide	0,2 (0-10)	Bonadona 2011 <sup>398</sup>
		7,8 (5,4-10,1)	Barrow 2009 <sup>396</sup>
		5,2 (0,03-0,08)	Watson 2008 <sup>411</sup>
	Man	2,5 (0,4-13)	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
		2,2 (0,4-12)	Dowty 2013 <sup>401</sup> USA
	Vrouw	9,5 (4,1-21)	Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada
9,3 (4,1-21)		Dowty 2013 <sup>401</sup> USA	
MSH6	Beide	10,4 (3,4-17,3)	Barrow 2009 <sup>396</sup>
		0	Bonadona 2011 <sup>398</sup>
	Man	0	Capelle 2010 <sup>400</sup>
	Vrouw	0	Capelle 2010 <sup>400</sup>

#### Risico op talgkliercarcinoom

Geen van de geselecteerde studies evalueerde het cumulatieve risico op talgkliercarcinoom.

#### Conclusies:

De geschatte cumulatieve risico's tot 70 jaar zijn als volgt:

##### Endometriumcarcinoom

- MLH1: mediaan 19,5% (range: 13-54%)
- MSH2: mediaan 27% (21-49%)
- MSH6: mediaan 21% (16-26%)

##### Ovariumcarcinoom

- MLH1: mediaan 11,5% (range: 7,5-24%)
- MSH2: mediaan 9,6% (7,5-24%)
- MSH6: 0-1% (nb: onvoldoende valide studies beschikbaar)

### Nierbekken/ureter/blaascarcinoom

- MLH1: mannen mediaan 1,2% (range: 1,0-15,6%)
- MLH1: vrouwen mediaan 2,8% (range: 1,1-2,9%)
- MSH2: mannen mediaan 7,8% (6,7-27,8%)
- MSH2: vrouwen mediaan 9,8% (8,4-11,9%)
- MSH6: mannen en vrouwen 0-2,6%

### Maagcarcinoom

- MLH1: 6-26%
- MSH2: 0,2-11%
- MSH6: 0-10,4%

### Talgkliercarcinoom

Niet beschreven in de geselecteerde studies.

### Algemeen:

Tot een leeftijd van 40 jaar is het cumulatieve risico op endometrium-, ovarium-, nierbekken/ureter/blaas- of maagcarcinoom  $\leq 1\%$ .

### **Overwegingen:**

#### Andere aanleg- en omgevingsfactoren

Lynch syndroom heeft binnen families een variabele penetrantie. Of een individuele MMR-genmutatiedrager een met Lynch syndroom geassocieerde vorm van kanker krijgt wordt dus niet uitsluitend door de MMR-genmutatie bepaald. Andere erfelijke en niet-erfelijke (omgevings)factoren kunnen naast toeval een rol spelen bij het wel of juist niet ontstaan van een tumor. Voor polymorfismen in verschillende genen (bijvoorbeeld *CCND1*, *GSTT1*, *GSTM1*, *IGF1*, *RNASEL*, *TP53*) bestaan aanwijzingen dat deze bij MMR-genmutatiedragers de kans op colorectaal carcinoom en/of de leeftijd bij diagnose modificeren. Dit onderwerp kent nog geen klinische toepassing. Voor sporadisch colorectaal carcinoom zijn verschillende factoren bekend die het risico op kanker verhogen, zoals overgewicht, consumptie van rood vlees en roken. Calcium en aspirine lijken het risico op colorectaal carcinoom te verlagen [Lindor 2005 <sup>201</sup>]. Het is nog onbekend of deze of andere omgevingsfactoren ook een rol spelen bij de kans op met Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten.

Voor het bespreken van risico's met patiënten en familieleden zie hoofdstuk [Risicocommunicatie](#),