

Gezondheidsraad

**Wet bevolkingsonderzoek:
ERGO uitgebreid met lever- en
huidonderzoek**



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: ERGO*
uitgebreid met lever- en huidonderzoek

Uw kenmerk : PG/OGZ 3055804

Ons kenmerk : I-782-11/LvR/pm/272-L12

Bijlagen : 1

Datum : 16 november 2011

Geachte minister,

Op 11 maart 2011 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam. De aanvraag betreft twee nieuwe deelstudies van het langlopende Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO): een naar leverafwijkingen en een naar huidafwijkingen. Het bijgaande advies is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

De deelstudie naar leververvetting is volgens het oordeel van de commissie niet als vergunningplichtig bevolkingsonderzoek aan te merken. Het hoeft daarom ook niet getoetst te worden aan de wettelijke criteria. In het advies is dit beschreven en hoe de commissie tot dit oordeel kwam.

Bevolkingsonderzoek naar (huid)kanker is vergunningplichtig en de deelstudie naar huidafwijkingen (waaronder huidkanker) is daarom getoetst aan de wettelijke criteria. Hierbij ontvangt u het advies van de commissie over deze deelstudie. Zij staat positief tegenover het voorgestelde onderzoek en adviseert u om het Erasmus MC de vergunning te verlenen om dit onderzoek uit te voeren. Zij wil u meegeven om aan de onderzoekers te vragen elementen van nut en risico te registreren, zodat de aanvrager daar in de toekomst over kan rapporteren.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. L.J. Gunning-Schepers,
voorzitter

Bezoekadres

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

Telefoon (070) 340 67 34

E-mail: l.van.rossum@gr.nl

Postadres

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Telefax (070) 340 75 23

www.gr.nl

**Wet bevolkingsonderzoek:
ERGO uitgebreid met lever- en
huidonderzoek**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2011/30, Den Haag, 16 november 2011

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: ERGO uitgebreid met lever- en huidonderzoek. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/30.

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-867-3

Inhoud

Samenvatting 7

Executive summary 10

-
- 1 Inleiding 13
 - 1.1 Wet op het bevolkingsonderzoek 13
 - 1.2 ERGO en de WBO 14
 - 1.3 Leeswijzer 15
 - 2 Deelstudie naar leverafwijkingen 16
 - 2.1 Context 16
 - 2.2 Vergunningplicht 17
 - 3 Deelstudie naar huidafwijkingen 18
 - 3.1 Context 18
 - 3.2 Vergunningplicht 19
 - 3.3 Onderzoeksvoorstel 19
 - 3.4 Toetsing van de aanvraag aan de wettelijke criteria 21
 - 3.5 Conclusie 24
-

4	Advies	25
4.1	Deelstudie naar leverafwijkingen	25
4.2	Deelstudie naar huidafwijkingen	25

Literatuur 27

	Bijlagen	29
A	De adviesaanvraag	30
B	De commissie	31

Samenvatting

In dit advies beschrijft de Commissie Wet bevolkingsonderzoek de beoordeling van een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. De aanvraag betreft twee deelstudies van het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO): een naar leverafwijkingen en een naar huidafwijkingen. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd hierover te adviseren in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

Achtergrond

ERGO is een langlopend epidemiologisch bevolkingsonderzoek met als doel om nieuwe kennis te vergaren over de gezondheid en risicofactoren voor ziekten van ouderen.¹ Het heeft al tot veel belangrijke resultaten geleid.^{2,3} ERGO heeft eigenschappen van een bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO: mannen en vrouwen van 55 jaar en ouder zonder klachten of symptomen worden onderzocht op risicofactoren en aandoeningen en de resultaten worden teruggekoppeld. Sommige delen van ERGO zijn tevens vergunningplichtig bevolkingsonderzoek.^{4,5} Bijvoorbeeld daar waar het gericht is op risicofactoren voor kanker.

Leverafwijkingen

Deze deelstudie is er niet op gericht, maar leververvetting zou via een aantal stappen geassocieerd kunnen zijn met leverkanker. De samenhang is echter zo onduidelijk dat de commissie leververvetting niet als risicofactor voor kanker kan beschouwen. Leverkanker is daarbij zo zeldzaam, dat er geen sprake is van een gerede kans is om leverkanker te vinden bij de ERGO-deelnemers. De conclusie van de commissie is dat de deelstudie van ERGO naar leververvetting niet als vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is aan te merken en dus ook niet getoetst hoeft te worden aan de wettelijke criteria.

Huidafwijkingen

De tweede deelstudie van ERGO richt zich op huidafwijkingen. Het onderzoek omvat de prevalentie, incidentie en risicofactoren voor huidkanker en andere huidafwijkingen, zoals psoriasis, eczeem, actinische keratose. Hoewel ERGO niet primair gericht is op het ontdekken van huidkanker is de kans op het vinden van huidkanker erg groot. Bevolkingsonderzoek naar (huid)kanker is vergunningplichtig en deze deelstudie is daarom getoetst aan de wettelijke criteria.

In het verleden heeft de commissie al geoordeeld dat de wetenschappelijke deugdelijkheid van bevolkingsonderzoek als onderdeel van primair epidemiologische studies zoals ERGO moet worden getoetst in brede zin. Het gaat immers niet om de werkzaamheid van (toekomstig) bevolkingsonderzoek.

De WBO is ontwikkeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor hun gezondheid. Daarom is de verhouding tussen nut en risico en de informatie daarover aan de beoogde deelnemers zeer belangrijk bij de toetsing van de wettelijke criteria.

Het nut van ERGO is gericht op kennisvermeerdering. Onderzoek naar (risicofactoren voor) huidkanker heeft hooguit beperkt nut voor de deelnemers zelf. De overleving van huidkanker is al zo goed (de gemiddelde vijfjaarsoverleving is hoger dan 90 procent), dat bevolkingsonderzoek daarop nauwelijks nog positief effect kan hebben. Wel kan er sprake zijn van gezondheidswinst als een tumor eerder wordt ontdekt en er zo met een kleinere ingreep kan worden volstaan. Anderzijds zou naar verwachting lang niet iedere tumor ooit tot klinische of cosmetische problemen leiden. Er zijn geen aanwijzingen voor belangrijke risico's voor de deelnemers aan dit onderzoek: veelal volstaat voor vervolgdagnostiek een klein huidbiopt en ook chirurgische behandeling leidt vrijwel nooit tot complicaties, laat staan ernstige complicaties. Voorstadia (zoals actinische keratosen)

kunnen, als ze al behandeld worden, met nog beperktere middelen en nog minder risico's worden behandeld.

In verband met het vereiste van 'overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen' is het van belang dat de beoogde deelnemers goed worden geïnformeerd over het voor hen beperkte nut en de geringe risico's. En dat is volgens de commissie inderdaad het geval.

Advies

De commissie ziet geen redenen om de vergunning te weigeren, omdat de risico's zeer gering zijn en zowel nut als risico goed zullen worden gecommuniceerd met de beoogde deelnemers.

De commissie adviseert de minister van VWS om de aanvrager een vergunning te verlenen voor de ERGO-deelstudie naar huidkanker en voorstadia daarvan voor de duur van vijf jaar. Zij adviseert de minister om voor te stellen dat nut en risico worden geregistreerd zodat daarover bij een eventueel verzoek om verlenging van de vergunning kan worden gerapporteerd.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: Rotterdam Study expanded to include liver and skin screening. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/30.

In this advisory report, the Committee on the Population Screening Act discusses the assessment of an application for authorisation submitted by the Erasmus Medical Centre in Rotterdam. The application concerns two sub-studies within the Erasmus Rotterdam Health Study (ERGO, also called ‘Rotterdam Study’): one related to liver disorders and the other related to skin conditions. The Minister of Health, Welfare and Sport requested an advisory report from the Health Council of the Netherlands within the scope of the Population Screening Act.

Background

The Rotterdam Study is a long-term epidemiological population study aimed at accumulating knowledge about the health of and the risk factors for disease among the elderly.¹ The study has already generated many significant results.^{2,3} The Rotterdam Study has features of population screening in the sense of the Population Screening Act: men and women aged 55 and older with no complaints or symptoms are screened for risk factors and disorders and they receive medical advice about the screening results. Some parts of the Rotterdam Study also involve population screening for which authorisation is required,^{4,5} *e.g.* when the focus is on risk factors for cancer.

Liver diseases

Though this is not the focus of this sub-study, fatty liver disease might be associated with liver cancer via a number of steps. However, the connection is unclear to such an extent that the Committee cannot regard fatty liver as a risk factor for cancer. What's more, liver cancer is so rare there is no reasonable chance of finding liver cancer among participants in the Rotterdam Study. The Committee concludes that the sub-study on fatty liver disease cannot be regarded as population screening for which authorisation is required and therefore does not need to be tested against the legal criteria.

Skin diseases

The second sub-study of the Rotterdam Study pertains to skin conditions. The study addresses the prevalence and incidence of and risk factors for skin cancer and other skin conditions, such as psoriasis, eczema and actinic keratosis. Though the Rotterdam Study is not primarily focused on screening for skin cancer, the chance of finding skin cancer is very high. Authorisation is required for population screening for (skin) cancer and this sub-study has therefore been tested against the legal criteria.

In the past, the Committee already ruled that the scientific validity of population screening as a part of primary epidemiological studies, such as the Rotterdam Study, must be assessed in a broad sense. After all, it is not about the efficacy of future population screening.

The Population Screening Act was designed to protect people against population screening that could pose a risk to their health. For this reason, the relationship between benefit and risk and the information provided to the prospective participants in this regard is an extremely important aspect in assessing the legal criteria.

The benefit of the Rotterdam Study is its focus on increasing knowledge. For the participants themselves, there is at most a limited benefit in being screened for (risk factors for) skin cancer. The survival rate for skin cancer is already so favourable (the average five-year survival rate is higher than 90 percent) that population screening can hardly have any positive effect on this. However, there is a health benefit when a tumour is discovered earlier and thus requires a lesser surgical procedure. On the other hand, it is by no means the case that every screen detected tumour would ultimately have led to clinical or cosmetic problems. There is no indication that participants in this study are subjected to signif-

icant risks: a small skin biopsy usually suffices for the follow-up diagnosis, and surgical procedures almost never lead to complications, let alone serious complications. If premalignant conditions (such as actinic keratosis) are being treated at all, they can be treated with even more limited resources and at even less risk.

With respect to the requirement of 'compliance with legal rules for medical procedures', it is important that prospective participants be properly informed about the limited benefit and minimal risks the study entails for them. The Committee finds this indeed to be the case.

Recommendation

The Committee sees no reason to refuse authorisation, since the risks are very minimal and both the benefit and risk will be properly communicated to the prospective participants.

The Committee recommends that the Minister of Health, Welfare and Sport grant the applicant authorisation for the sub-study on skin cancer and its preliminary stages for a period of five years. The Committee recommends, that the Minister suggests to register the benefits and risks to enable a report on these issues when a request to extend the authorisation is submitted.

Inleiding

Op 11 maart 2011 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) – in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) – advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam. Deze aanvraag betreft twee nieuwe deelstudies van ERGO: een naar leverafwijkingen en een naar huidafwijkingen. ERGO staat voor Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek, een langlopend (al meer dan 20 jaar) epidemiologisch bevolkingsonderzoek naar risicofactoren voor de gezondheid van ouderen.^{1,2} ERGO heeft eigenschappen van een bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO: mannen en vrouwen van 55 jaar en ouder zonder klachten of symptomen worden onderzocht op risicofactoren en aandoeningen en onderzoeksresultaten worden teruggekoppeld. ERGO begon in 1990 en om de drie jaar volgt een nieuwe onderzoeksrunde. Er hebben nu ongeveer 15.000 mensen deelgenomen aan het onderzoek.² Het onderzoek heeft al tot veel belangrijke resultaten geleid.^{2,3}

1.1 Wet op het bevolkingsonderzoek

De WBO trad op 1 juli 1996 in werking⁶ en is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid; de wet voorziet daarom in een vergunningstelsel. Dit betekent dat bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek verboden zijn zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De minister moet de Gezondheidsraad horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9,

derde lid); daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A), hierna te noemen: de commissie.

De WBO is alleen van toepassing op 'bevolkingsonderzoek', in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

De WBO heeft pas gevolgen als het gaat om 'vergunningplichtig' bevolkingsonderzoek, in de wet (artikel 2, eerste lid, WBO) gedefinieerd als:

Bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling mogelijk is.

Een vergunning wordt 'geweigerd' (artikel 7, eerste en tweede lid, WBO) als:

- het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- of het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- of het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 3, derde lid, WBO), kan bovendien een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid).

1.2 ERGO en de WBO

De commissie heeft al eerder over ERGO geadviseerd.⁴ In 1999 was ERGO tevens aanleiding voor een advies over de reikwijdte van de WBO.⁵ De commissie concludeerde dat studies als ERGO met eigenschappen van bevolkingsonderzoek vergunningplichtig kunnen zijn, ook als die primair vermeerdering van kennis tot doel hebben. Daarvan kan sprake zijn als de doelgroep als geheel of voor een groot deel wordt onderzocht met ioniserende straling, of als een gereede kans bestaat dat er kanker en/of een ernstige ziekte of afwijking waarvoor geen

behandeling mogelijk is aan het licht zal komen als gevolg van de studie.⁶ Dit betekent dat ook voor dergelijke studies de wettelijke beoordelingscriteria voor vergunningplichtig bevolkingsonderzoek moeten worden toegepast.

De in de vergunningaanvraag beschreven onderdelen van ERGO, moeten volgens de commissie worden getypeerd als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. In de eerste plaats is er sprake van ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c: mannen en vrouwen van 50 jaar en ouder zonder bekende klachten of symptomen worden uitgenodigd voor bevolkingonderzoek. Dit onderzoek is ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’, want de deelnemers krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen en zo nodig volgt behandeling.

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 gaat de commissie in op de deelstudie naar leverafwijkingen, in hoofdstuk 3 bespreekt zij de deelstudie naar huidafwijkingen. De commissie beoordeelt of de aanvragen vergunningplichtig zijn en voor zover dat het geval is, toetst zij de aanvraag aan de wettelijke criteria. Hoofdstuk 4 bevat het advies aan de minister van VWS.

Deelstudie naar leverafwijkingen

Dit hoofdstuk gaat over de ERGO-deelstudie naar leverafwijkingen. Na een korte schets van de context besluit de commissie of volgens haar dit deel moet worden geïnterpreteerd als bevolkingsonderzoek met vergunningplicht onder de WBO.

2.1 Context

Leververvetting (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) zou (al vanaf jonge leeftijd) bij ongeveer een op de vijf tot een op de drie volwassenen voorkomen.^{7,8} Het kan worden vastgesteld met een echografie van de bovenbuik. Het is de meest voorkomende chronische leveraandoening in de westerse wereld en neemt naar verwachting de komende jaren verder toe. NAFLD omvat een breed scala aan chronische leveraandoeningen, variërend van ongecompliceerde steatose (vetstapeling) in de lever tot leververvetting met ontsteking en fibrosevorming (niet-alcoholische steatohepatitis, NASH) en cirrose met leverfalen. Aangenomen wordt dat een op de drie mensen met leververvetting NASH ontwikkelt en dat tien tot vijftien procent van de NASH-patiënten uiteindelijk levercirrose krijgt.

Hoewel leververvetting onlangs is geassocieerd met een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit,⁹ is ongecompliceerde leververvetting over het algemeen een goedaardige aandoening. Vooral als het beeld progressief

is naar NASH, bestaat er een verhoogde levergerelateerde morbiditeit en mortaliteit.^{10,11}

Sommige risicofactoren voor NAFLD zijn bekend, zoals diabetes mellitus type 2 (ouderdomsdiabetes) en obesitas. Maar er is nog veel onbekend over het vóórkomen en het natuurlijk beloop van NAFLD. Ook bestaat er geen compleet zicht op de risicofactoren en de mate waarin die voorkomen. ERGO wil met deze deelstudie bijdragen aan nieuwe kennis hierover.

Chronische leververvetting en levercirrose kunnen leiden tot leverfalen en in zeldzame gevallen uiteindelijk tot hepatocellulair carcinoom (HCC). HCC is een vorm van primaire leverkanker (<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>). Alleen kanker die in de lever zelf ontstaat wordt primaire leverkanker genoemd. Is het een uitzaaiing van een tumor elders in het lichaam, dan wordt het secundaire leverkanker genoemd. Primaire kanker van de lever en de intrahepatische galwegen komt in Nederland vrij weinig voor. In Nederland werd in 2009 bij 462 mensen de diagnose gesteld (www.cijfersoverkanker.nl). Bijna de helft betrof patiënten ouder dan 70 jaar. Hoeveel gevallen HCC betreft en hoeveel zijn toe te schrijven aan NASH als gevolg van NAFLD is onbekend. Meestal zal er een andere oorzaak zijn: chronisch alcoholmisbruik, chronische hepatitis B of C, ijzerstapeling, blootstelling aan giftige stoffen of een chronische ontsteking van de galwegen.

Leverkanker heeft zelfs in vroege stadia een zeer slechte prognose. Vrijwel iedereen die het krijgt overlijdt eraan. In Nederland is de gemiddelde vijfjaars-overleving voor patiënten met leverkanker slechts zeven procent.

2.2 Vergunningplicht

De samenhang tussen NAFLD en leverkanker is te onzeker om te kunnen spreken van een risicofactor voor kanker. Daarbij komt deze vorm van leverkanker erg weinig voor. Volgens de commissie is er dan ook niet sprake van een 'gerede kans' om bij deelnemers aan deze ERGO-deelstudie leverkanker te vinden. Daarom heeft de commissie geoordeeld dat de ERGO-deelstudie naar leverafwijkingen niet vergunningplichtig is.

Deelstudie naar huidafwijkingen

Dit hoofdstuk gaat over de ERGO-deelstudie naar huidafwijkingen. Eerst geeft de commissie een korte schets van de context en besluit dan of volgens haar dit deel moet worden geïnterpreteerd als vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Daarna volgt een korte omschrijving van de deelstudie naar huidafwijkingen en toetst de commissie de aanvraag aan de wettelijke criteria van de WBO.

3.1 Context

De tweede nieuwe deelstudie van ERGO richt zich op een eveneens steeds vaker voorkomend gezondheidsprobleem: huidafwijkingen. Onderzocht worden de prevalentie, incidentie en risicofactoren voor huidkanker en andere huidafwijkingen, zoals psoriasis, eczemen en actinische keratose.

Huidkanker komt in Nederland veel voor en neemt na borst- en darmkanker de derde positie in van de meest voorkomende kankersoorten met 11.400 nieuwe patiënten in 2009 (www.cijfersoverkanker.nl). In dit cijfer zijn basaalcelcarcinomen niet meegerekend, omdat hierover geen landelijke gegevens bekend zijn. Het aantal nieuwe gevallen van basaalcelcarcinoom wordt geschat op zeker nog eens 35.000 per jaar. Qua vóórkomen is huidkanker dus duidelijk een groot gezondheidszorgprobleem. Wat overleving betreft is het probleem niet zo groot. De gemiddelde vijfjaarsoverleving voor huidkanker exclusief melanoom en basaalcelcarcinoom is 93 procent; voor de meest agressieve huidtumoren – de melanomen – is de vijfjaarsoverleving gemiddeld 87 procent. In 2009 stierven

888 mensen aan huidkanker. Dat neemt niet weg dat huidkanker leidt tot een aanzienlijke ziektelast en zorgconsumptie, bijvoorbeeld door de cosmetische problemen van huidkanker in het gelaat en de behandeling daarvan.

3.2 Vergunningplicht

Het huidonderzoek in deze deelstudie van ERGO is niet bedoeld als bevolkingsonderzoek om huidkanker te vinden in een beter te genezen stadium. Er is ook geen bewijs dat bevolkingsonderzoek naar huidkanker zou kunnen leiden tot verminderde sterfte aan huidkanker.¹²⁻¹⁴ Het doel van ERGO is daarmee anders dan bijvoorbeeld het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker, dat wel primair gericht is op het vinden van kanker in een beter te genezen stadium. Dat neemt niet weg dat voor de deelnemers aan ERGO de uitkomst van het onderzoek gelijk kan zijn. Wanneer het onderzoek huidafwijkingen, waaronder huidkanker, aan het licht brengt, zullen de deelnemers nader onderzoek en eventueel behandeling aangeboden krijgen. De kans hierop is groot, want huidkanker komt veel voor: de incidentie is ook zonder gerichte screening al hoog. Bovendien geven huidafwijkingen en huidkanker nauwelijks klachten en wordt het vaak niet gezien of niet als storend ervaren. Daardoor is de kans groot, dat veel mensen ermee rondlopen zonder het te weten.

Huidkanker is een belangrijk onderdeel van de deelstudie naar huidafwijkingen. Volgens de commissie moet deze deelstudie als vergunningplichtig worden aangemerkt.

De deelstudie is tevens wetenschappelijk onderzoek zoals bedoeld in de WBO (artikel 3, derde lid). Huidafwijkingen worden geregistreerd en er wordt bestudeerd in hoeverre bekende en niet bekende risicofactoren al dan niet samenhangen met het voorkomen of ontstaan van huidkanker.

3.3 Onderzoeksvoorstel

3.3.1 Het doel van het huidonderzoek

Het hoofddoel van ERGO is het vergaren van nieuwe kennis over risicofactoren voor ziektes en aandoeningen die vooral ouderen treffen.² In deze deelstudie naar huidafwijkingen richt ERGO zich op huidafwijkingen waaronder huidkanker en de risicofactoren daarvoor in de algemene bevolking. ERGO wil daarbij onderzoek doen naar risicofactoren waarmee onderscheid kan worden sprak gemaakt tussen mensen die één huidtumor ontwikkelen en mensen die (uiteindelijk) meer huidtumoren ontwikkelen. ERGO verwacht dat met dergelijke

kennis een meer geïndividualiseerde follow-up na huidkanker mogelijk wordt, door intensievere follow-up te beperken tot patiënten met een verhoogde kans om opnieuw huidkanker te ontwikkelen.

3.3.2 *Bevolkingsonderzoek*

De huid van de deelnemers wordt op het ERGO-onderzoekscentrum geïnspecteerd op huidafwijkingen die verdacht zijn voor huidkanker of voorstadia daarvan. Een speciaal daarvoor geïnstrueerde dermatoloog in opleiding inspecteert met behulp van een zogenoemde dermatoscoop zo veel mogelijk het gehele lichaam. De mate van huidpigmentatie wordt vastgesteld met een spectrofotometer en er wordt een driedimensionale foto van hoofd en nek gemaakt. In een apart interview krijgen de deelnemers vragen voorgelegd aan de hand van een vragenlijst. De ERGO-deelnemers worden gevolgd over de tijd om te registreren wie alsnog of opnieuw huidkanker of voorstadia daarvan krijgen. Per individu is het interval tussen opeenvolgende huidonderzoeken binnen ERGO ongeveer vijf jaar.

Huidafwijkingen zijn klinisch vrij eenvoudig met het oog vast te stellen. Ondersteund met de dermatoscoop wordt de sensitiviteit voor melanomen in de klinische setting geschat op 88 procent en de specificiteit op 86 procent.¹⁵ Hoe dat in een bevolkingsonderzoek zal uitpakken en vooral ook voor de andere huidtumoren zoals basaalcelcarcinoom is onbekend.¹⁶ De aanvrager schat dat bij twintig procent van de deelnemers een digitale foto nodig zal zijn, die eerst door een dermatoloog wordt beoordeeld. Na die beoordeling zal iets minder dan de helft worden verwezen naar de dermatoloog. Dat wil zeggen dat uiteindelijk acht tot tien procent van de deelnemers verwezen zal worden voor vervolgonderzoek naar een vorm van huidkanker.

Vorstadia, zoals actinische keratose, zullen volgens de aanvrager bij ongeveer 15 procent van de deelnemers voorkomen. Maar alleen als er sprake is van vijf of meer van dergelijke plekje's, zal een deelnemer verwezen worden. Als er minder plekje's zijn blijft het bij adviezen om de leefstijl te wijzigen en de plekje's een beetje in de gaten te houden. Hoe vaak dit zal leiden tot verwijzing is onbekend.

3.3.3 *Vervolgdiagnostiek*

Deelnemers bij wie een of meer verdachte plekje's op de huid worden gevonden, krijgen een verwijzing voor nadere diagnostiek en zo nodig behandeling. Bij deelnemers met actinische keratose (dat een voorstadium van huidkanker kan

zijn) gebeurt dit alleen als er bij een deelnemer vijf of meer van dergelijke huidafwijkingen worden aangetroffen. Dit stemt overeen met de richtlijnen van het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG). Deelnemers met minder dan vijf plekje met actinische keratose krijgen uitleg over de betekenis van zonnebeschadiging en het advies de plekjes in de gaten te houden en bij veranderingen contact op te nemen met de huisarts.

Nadere diagnostiek bestaat uit het afnemen van wat huidweefsel (biopsie) met een doorsnee van drie millimeter dat daarna door een patholoog wordt beoordeeld. In het geval van verdenking op een melanoom vindt, in overeenstemming met de richtlijnen, geen biopsie plaats, maar een zogenoemde diagnostische excisie: het mogelijke melanoom wordt op voorhand al volledig verwijderd. De uiteindelijke diagnose en eventueel het tumorstadium wordt daarna vastgesteld door de patholoog.

Behandeling

De behandeling bestaat voornamelijk uit het verwijderen van het plekje op de huid. Meestal gebeurt dit chirurgisch (met veelal een kleine operatie), maar afhankelijk van het type huidafwijking zijn er ook andere mogelijkheden: laserbehandeling, bevriezing of chemische verwijdering. Vooral bij een melanoom met verdenking op metastasen kan daar nog verdere behandeling bij komen, maar de kans daarop is in dit bevolkingsonderzoek klein.

De prognose

Ook zonder bevolkingsonderzoek is de vijfjaarsoverleving al ongeveer 90 procent (www.cijfersoverkanker.nl). In ERGO zal de overleving zeker niet minder zijn, maar ruimte voor verbetering is er nauwelijks.

Vroegtijdige behandeling heeft mogelijk wel aanzienlijke invloed op het verminderen van morbiditeit. Aangezien meer dan tachtig procent van deze tumoren zich in het gelaat bevinden en behandeld worden door chirurgische excisie, valt te verwachten dat een eerdere ingreep van een dan nog kleinere tumor functioneel en cosmetisch gemiddeld een beter resultaat zal hebben.

3.4 Toetsing van de aanvraag aan de wettelijke criteria

In haar eerdere advies over deelstudies binnen ERGO heeft de commissie geconcludeerd dat de wettelijke beoordelingscriteria moeten worden toegepast, ook al betreft het een epidemiologisch bevolkingsonderzoek. De commissie koos in lijn

met haar eerdere advies voor een praktische benadering van de toetsing aan de wettelijke criteria en concentreerde zich hierbij op de aspecten die zwaar wegen in het licht van het beschermingsdoel van de WBO: de voorlichting aan, de bejegening van en de veiligheid voor de deelnemers. De commissie ziet geen aanleiding van deze benadering af te wijken.

3.4.1 *Wetenschappelijke deugdelijkheid*

De beschrijving van de gebruikelijke beoordeling van de effectiviteit van screeningsstrategieën houdt de commissie beperkt tot een beoordeling in brede zin, omdat zij het niet juist acht om ERGO op punten als bijvoorbeeld testkarakteristieken te onderwerpen aan een beoordeling als ware het een bevolkingsonderzoek dat primair gericht is op gezondheidswinst door het opsporen van kanker. ERGO heeft, zoals in de inleiding al beschreven, al geleid tot vele belangrijke resultaten in de vorm van kennis, inzichten en publicaties. Ook deze deelstudie kan een bijdrage leveren aan de kennis over (risicofactoren voor) huidkanker en de behandeling en prognose van (voorstadia van) huidkanker. De commissie vindt de wetenschappelijke deugdelijkheid daarom goed.

3.4.2 *Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen*

Omdat ERGO veel deelonderzoeken behelst, is het niet eenvoudig om de beoogde deelnemers op alle onderdelen van voldoende informatie te voorzien. Toch moet de informatievoorziening zo zijn dat het aannemelijk is dat de beoogde deelnemers begrijpen wat de bedoeling is en dat ze goed worden voorlicht over het nut en de risico's van deelname aan het onderzoek. De oorspronkelijke opzet van het onderzoek voldeed naar het oordeel van de commissie niet aan deze eis. De aanvrager heeft vervolgens op aanwijzing van de commissie de informatievoorziening aangepast. In de nieuwe opzet wordt deelnemers wel voldoende duidelijk gemaakt dat het nut van deelname hooguit zeer beperkt is, omdat de prognose van de onderzochte huidafwijkingen al heel goed is. Duidelijk is dat er slechts sprake is van algemene wetenschappelijke vooruitgang.

Ook is verduidelijkt wat de (beperkte) risico's zijn. En de beoogde deelnemers worden met onder andere met een speciale folder op de hoogte gesteld van de achtergronden, diagnostiek, de mogelijke vormen van behandeling en de prognose. Daarvoor wordt gebruik gemaakt van een folder van het KWF Kankerbestrijding (www.kwfkankerbestrijding.nl). Daarnaast wordt er mogelijkheid geboden om mondeling vragen te stellen.

3.4.3 Nut en risico

ERGO is primair epidemiologisch bevolkingsonderzoek en heeft niet als doel nuttig te zijn voor de deelnemers. Eventueel nut is een bijkomend effect van meer of eerdere aandacht voor aandoeningen of risicofactoren (voordat symptomen optreden). Bezien vanuit het perspectief van een bevolkingsonderzoek naar huidkanker is het nut voor de deelnemers zeer beperkt. De prognose van huidkanker is al zo goed, dat er nauwelijks marge is voor verbetering door een bevolkingsonderzoek.

Echter, voor gezondheidswinst is niet alleen overleving van belang. Veel huidtumoren (meer dan tachtig procent van de basaalcelcarcinomen) ontstaan in het gelaat of op de hoofdhuid. Waarschijnlijk komt dit doordat de huid daar relatief vaak in de zon komt. Een huidtumor kan daar als vervelend worden ervaren, ook als het geen directe klinische consequenties zou hebben. Huidtumoren in het gelaat kunnen door screening vroeger worden ontdekt, voordat de deelnemer deze zelf had ontdekt of relevant vond worden. Het valt te verwachten dat de huidtumor dan nog kleiner is en dat een ingreep dan minder invasief en uitgebreid kan blijven met een (cosmetisch) beter resultaat.

Over de kans op gezondheidswinst (grotere overlevingskans of alleen cosmetisch voordeel) door vroege ontdekking via screening zijn weinig cijfers beschikbaar; het nut van screening is dan ook niet aangetoond. Anderzijds bestaat de kans dat door screening gevonden en behandelde huidtumoren nooit tot cosmetische of klinisch relevante problemen zouden hebben geleid voor de deelnemer (zogenoemde overdiagnose en -behandeling). Hoewel de commissie daarover geen schattingen kon vinden in de literatuur, verwacht zij dat er meer deelnemers verwezen zullen worden dan de schattingen van de aanvrager en acht zij de kans op overbehandeling groot.

Hoewel de commissie weinig concrete gegevens heeft kunnen vinden, vindt zij de risico's van (over)diagnose en (over)behandeling zeer klein. De diagnose huidkanker kan tot bezorgdheid leiden, maar vanwege de gunstige prognose (zoals goed wordt uitgelegd in de informatie) kan dat meevallen. Ook de risico's van de ingrepen verbonden aan nadere diagnostiek en behandeling zijn heel klein. Voor de nadere diagnostiek is slechts een biopt van 3 mm doorsnee nodig. Ook bij de chirurgische behandeling van de volledige huidtumor is de ingreep veelal zeer beperkt en is de kans op infecties of blijvende schade uiterst zeldzaam.¹⁷ Zelfs van de patiënten met wat grotere tumoren is nog steeds 97 procent naderhand zeer tevreden over het resultaat.¹⁸ Daarbij zullen door screening binnen ERGO vooral de kleinere afwijkingen aan het licht komen, waarvoor een-

voudige ingrepen kunnen volstaan. Ook gebrek aan ervaring zal geen rol spelen¹⁹, aangezien in het Erasmus MC ervaren dermatologen werkzaam zijn. De commissie verwacht daarom dat de toch al bescheiden risico's binnen ERGO waarschijnlijk zeer klein zullen zijn. De commissie is daarom van mening dat dit deel van ERGO op dit criterium voldoet aan de bedoeling van de WBO.

De commissie vindt wel dat binnen ERGO de eerder genoemde aspecten van nut en risico kunnen worden geregistreerd. ERGO had oorspronkelijk bijna 15.000 deelnemers waarvan er nu nog ruim 9.000 in leven zijn. Elk jaar worden 1.600 tot 1.800 mensen opnieuw opgeroepen. Het duurt zo ongeveer vijf jaar voordat alle deelnemers zijn opgeroepen. ERGO kan zo na ongeveer vijf jaar een schatting maken van nut en risico van de deelstudie naar huidafwijkingen. Bij een (eventueel) verzoek om verlenging van de vergunning kan de aanvrager hierover dan rapporteren.

3.4.4 *Het belang van de volksgezondheid*

Een vergunning kan geweigerd worden als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'. Van deze omstandigheid is volgens de commissie geen sprake. Het in de aanvraag beschreven onderzoek is gericht op een serieus gezondheidsprobleem. De resultaten van dit wetenschappelijk onderzoek kunnen in de toekomst van belang zijn voor de preventie, diagnostiek, behandeling en prognose van huidafwijkingen en huidkanker in het bijzonder.

3.5 **Conclusie**

Het belang voor de volksgezondheid van ERGO en in het bijzonder deze deelstudie naar huidafwijkingen is, mede doordat ERGO al zeer lang loopt en al tot veel belangrijke resultaten heeft geleid, boven twijfel verheven. Maar, de WBO is ontwikkeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor hun gezondheid. Daarom keek de commissie vooral naar de verhouding tussen nut en risico en de informatie daarover aan de beoogde deelnemers. Al met al oordeelt de commissie dat, volgens de bedoeling van de WBO en vooral vanwege de naar verwachting zeer beperkte risico's, een vergunning om deze reden niet hoeft te worden geweigerd. In verband met het vereiste van 'overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen' worden de beoogde deelnemers voldoende geïnformeerd over nut en risico van dit deelonderzoek. De commissie vindt dat het mogelijk moet zijn om aspecten van nut en risico (3.4.3) te registreren. De aanvrager heeft toegezegd hieraan mee te willen werken.

Advies

4.1 Deelstudie naar leverafwijkingen

De commissie heeft voor de deelstudie naar leverafwijkingen besloten dat het niet hoeft worden aangemerkt als vergunningplichtig bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Zij heeft deze deelstudie daarom niet getoetst aan de wettelijke criteria.

4.2 Deelstudie naar huidafwijkingen

De deelstudie naar huidafwijkingen is voor een groot gedeelte gericht op huidkanker en moet wel worden aangemerkt als vergunningplichtig bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. De commissie heeft deze deelstudie daarom getoetst aan de wettelijke criteria.

Door gebrek aan wetenschappelijk bewijs kon de commissie geen volledig onderbouwd oordeel vormen over de verhouding tussen nut en risico voor de beoogde deelnemers. Zij vindt dat vooralsnog geen reden om de vergunning te weigeren: de risico's zijn zeer klein en daarover wordt goed gecommuniceerd met de beoogde deelnemers.

De commissie adviseert de minister het Erasmus MC de gevraagde vergunning voor de deelstudie naar huidafwijkingen te verlenen voor de duur van vijf jaar. Gedurende die tijd kan de aanvrager als onderdeel van deze deelstudie in ieder geval de in dit advies beschreven elementen van nut en risico registreren.

Als de aanvrager aan het eind van de looptijd een verlenging van de vergunning aan wil vragen, kan hij rapporteren over nut en risico binnen deze deelstudie van ERGO.

Literatuur

- 1 Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991; 7(4): 403-422.
 - 2 Vernooij M. The Rotterdam Study: 20 years of reinvention and reinforcement. In: *Inspiratie in de epidemiologie: Een bloemlezing van de Nederlandse epidemiologische studies van het eerste uur*. Rotterdam: Vereniging voor Epidemiologie; 2011: 133-158.
 - 3 Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM, Janssen HL, Krestin GP, Kuipers EJ et al. The Rotterdam Study: 2010 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2009; 24(9): 553-572.
 - 4 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: ERGO. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: 1999/03WBO.
 - 5 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek : de reikwijdte (5) : epidemiologisch bevolkingsonderzoek. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: publicatiennr.1999/02WBO. Internet: www.gr.nl.
 - 6 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996;(nr 335).
 - 7 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: knelpunten in de toepassing - voorstellen ter verbetering. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/04WBO.
 - 8 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Croce LS, Tiribelli C et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology* 2007; 46(5): 1387-1391.
 - 9 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42(1): 44-52.
-

- 10 Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1341-1350.
- 11 Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49(4): 608-612.
- 12 Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51(2): 595-602.
- 13 Summaries for patients. Screening for skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2009; 150(3): 140.
- 14 Screening for skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150(3): 188-193.
- 15 Wolff T, Tai E, Miller T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150(3): 194-198.
- 16 Rajpara SM, Botello AP, Townend J, Ormerod AD. Systematic review of dermoscopy and digital dermoscopy/ artificial intelligence for the diagnosis of melanoma. *Br J Dermatol* 2009; 161(3): 591-604.
- 17 Baade PD, Youl PH, Janda M, Whiteman DC, Del Mar CB, Aitken JF. Factors associated with the number of lesions excised for each skin cancer: a study of primary care physicians in Queensland, Australia. *Arch Dermatol* 2008; 144(11): 1468-1476.
- 18 Lewis KG, Dufresne RG, Jr. A meta-analysis of complications attributed to anticoagulation among patients following cutaneous surgery. *Dermatol Surg* 2008; 34(2): 160-164.
- 19 Eberle FC, Schippert W, Trilling B, Rocken M, Breuninger H. Cosmetic results of histographically controlled excision of non-melanoma skin cancer in the head and neck region. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3(2): 109-112.
- 20 Felcht M, Faulhaber J, Linder AS, Goerdts S, Koenen W. Impact of the surgeon's experience on the postoperative outcome--a retrospective analysis of non-melanoma skin cancers of the head and neck region. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(3): 167-173.

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 11 maart 2011 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad van de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport de onderstaande adviesaanvraag in verband met de WBO voor twee deelstudies binnen ERGO:

Op 21 februari 2011 ontving ik een aanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek. Het betreft een deelonderzoek naar de prevalentie en determinanten van non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) en leverfibrose. Daarnaast wordt het ERGO-onderzoek uitgebreid met huidonderzoek. Beide toevoegingen aan het bestaande ERGO-onderzoek zijn onderzoeken naar kanker, dan wel kennen een gerede kans dat er tumoren worden ontdekt.

Ik ben van oordeel dat er sprake is van een vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en acht de aanvraag voldoende gedocumenteerd. Ik leg u de aanvraag hierbij daarom voor ter toetsing aan de wettelijke criteria.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Hoogachtend,
de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport, namens deze,
de directeur Publieke Gezondheid,
prof. dr. M.C.H. Donker

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - drs. R.J. Boumans, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - mr. dr. J.C.J. Dute
gezondheidsjurist, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. M.H. Prins (tot 6 juli 2011)
hoogleraar klinische epidemiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. F. Sturmans (tot 6 juli 2011)
emeritus hoogleraar epidemiologie, Geertruidenberg
 - dr. M.F.M. Langelaar, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

Geraadpleegde deskundige

- W.A. van Veen, arts, Delft

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.