

Ziekte van Castleman

Auteurs C.B. Hunting, S.T.P. Deloose, B. de Valk en M.J. Kersten

Trefwoorden ziekte van Castleman, lymfklier, humaan immunodeficiëntievirus, humaan herpesvirus 8, interleukine 6.

Samenvatting

De ziekte van Castleman is een ziekte op het grensvlak van de hematologie, immunologie en virologie. De ziekte van Castleman is een lymfoproliferatieve aandoening met twee klinische uitingsvormen die verschillen in prognose: de unicentrische en de multicentrische vorm.

De multicentrische vorm is geassocieerd met het humaan immunodeficiëntievirus en het humaan herpesvirus 8. Naar aanleiding van twee recente casus worden de huidige inzichten in deze ziekte besproken.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2005;2(1):22-27)

Casus

Patiënt 1

Een 55-jarige man presenteerde zich in 2004 met jeuk, gewichtsverlies en een stille icterus. Hij was sinds 1979 bekend met colitis ulcerosa maar deze aandoening was sinds 1996 niet actief. De CT-scan van het abdomen toonde verwijde intrahepatische galwegen door een massa in de leverhilus met uitbreiding naar de linkerleverkwab en enkele portocavale lymfklieren. Onder de werkdiagnose cholangiocarcinoom (Klatskin-tumortype-IIIB) vond een endoscopische retrograde cholangio-pancreatografie (ERCP) plaats. De proximale ductus choledochus toonde onregelmatige stenosen op verschillende niveaus die passen bij een primaire scleroserende cholangitis. Een echogeleid biopsie van de wekedelenafwijking leverde celarm materiaal op met voornamelijk neutrofiële granulocyten en enkele plasmacellen maar geen maligne cellen. De histologie van het leverbiopsie paste bij een langer bestaande cholestase. Op grond van deze bevindingen volgde een diagnostische laparoscopie ter uitsluiting van lever- en peritoneummetastasen. Bij exploratieve laparotomie vond vervolgens hemihepatectomie links met hilusresectie plaats en werd een hepatico-jejunostomie aangelegd op de rechter ductus hepaticus. Histopathologisch onderzoek van lever en galblaas liet geen maligniteit zien maar een chronische ontsteking en fibrose. Het lymfklierpakket ter plaatse van de leverhilus toonde een beeld typisch voor unicen-

trische ziekte van Castleman (zie *Figuur 1*). Perioperatief ontstond een trombose van een tak van de vena portae en postoperatief een lijninfectie. Desondanks knapte de patiënt voorspoedig op.

Patiënt 2

Een 64-jarige homoseksuele man werd verwezen in verband met een ernstige anemie, recidiverende koorts en gewichtsverlies sinds enkele maanden. Het lichamelijke onderzoek toonde een bleke man met een temperatuur van 38,9°C, gegeneraliseerde lymfadenopathie en splenomegalie. Laboratoriumonderzoek liet een sterk verhoogde bezinking zien van >140 mm in het eerste uur, een Coombs-positieve hemolytische anemie, leukocytose met normale differentiatie en een (waarschijnlijk auto-immune) trombocytopenie. Ook werd een polyklonale hypergammaglobulinemie vastgesteld. De HIV-serologie was negatief. Bij aanvullend beeldvormend onderzoek met een CT-scan van de thorax en abdomen werden ascites, pleuravocht en een uitgebreide intra-abdominale lymfadenopathie gevisualiseerd. In verband met de verdenking van een angio-immunoblastair T-cel-non-Hodgkin-lymfoom of de multicentrische vorm van de ziekte van Castleman vond stadiëring plaats. Histopathologisch onderzoek van een verwijderde lymfklier toonde de plasmacellulaire variant van een multicentrische vorm van de ziekte van Castleman aan (zie *Figuur 2* op pagina 24). De tumor was positief voor humaan herpesvirus 8 (HHV-8). In ver-

band met de matige conditie van de patiënt ('WHO-performance status 3') werd afgezien van intensieve chemotherapie. Ondanks behandeling met corticosteroiden gevolgd door interferon- α (IFN- α) verslechterde de conditie van patiënt. Hij overleed twee maanden na opname.

Bespreking

Inleiding

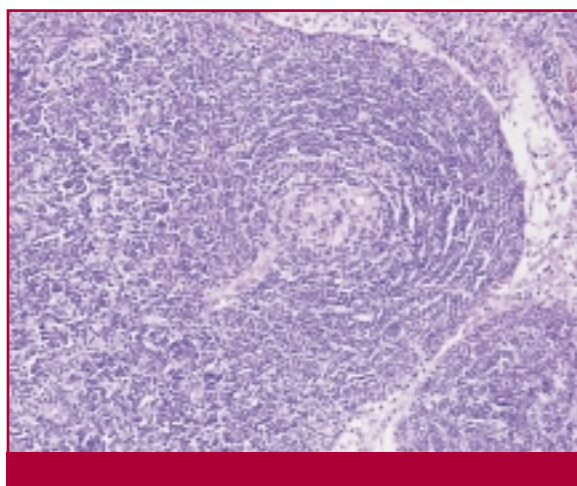
De ziekte van Castleman (CD) is een lymfoproliferatieve aandoening, ook wel bekend als angiofolliculaire lymfklierhyperplasie. In 1956 beschreven Castleman et al. de eerste serie patiënten met solitaire hyperplastische lymfklieren gelokaliseerd in het mediastinum.¹ Histopathologisch onderzoek van deze lymfklieren toonde kleine kiemcentra en prominente proliferatie van kleine, gehyaliniseerde follikels met opvallende interfolliculaire vaatproliferatie. Deze afwijking in de lymfklieren wordt de hyaliene-vasculaire variant van unicentrische CD (UCD) genoemd. Dezelfde onderzoeksgroep ontdekte eind jaren 60 van de vorige eeuw de plasmacellulaire variant van UCD. Naast vaatproliferatie en persistenten van de sinus is er bij deze variant sprake van hyperplastische kiemcentra en plasmacelinfiltratie tussen de follikels.

Vanaf het einde van de jaren 70 van de vorige eeuw werden ook patiënten met een multicentrische vorm (MCD) herkend.^{2,3} Deze vorm van CD wordt gekenmerkt door gegeneraliseerde lymfadenopathie, organomegalie, koorts en nachtzweeten. Het gaat hierbij vrijwel altijd om de plasmacellulaire variant.

CD wordt beschouwd als één van de plasmaceldyscrasieën maar is in tegenstelling tot het multipole myeloom een benigne aandoening gekenmerkt door oligo- en polyklonale immuunglobulineproductie. UCD en MCD vormen twee uitersten van één ziekte met sterk uiteenlopende prognoses. In *Tabel 1* op pagina 25 worden de kenmerken van UCD en MCD samengevat.

Kliniek

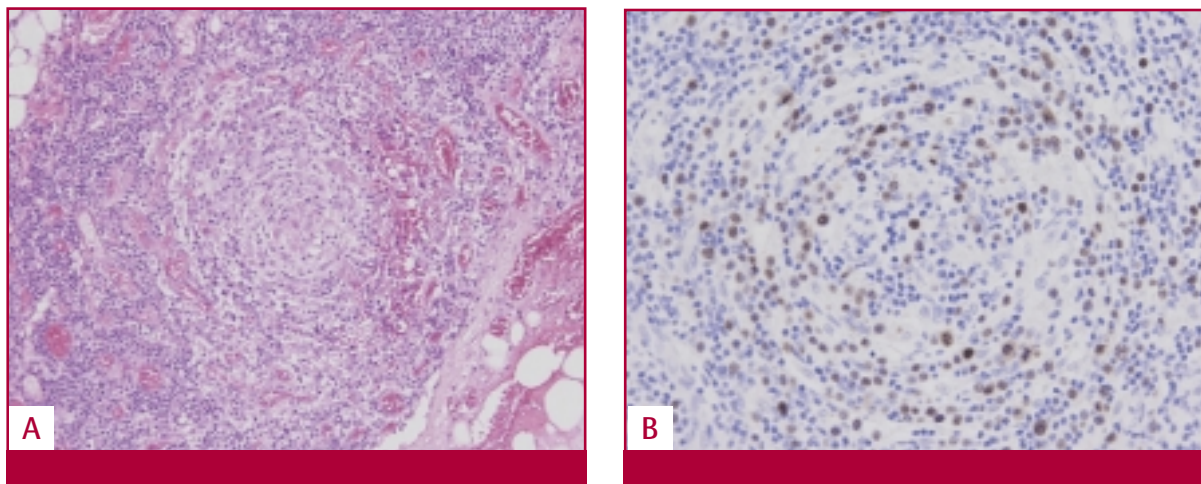
UCD manifesteert zich meestal als een solitaire vergrote lymfklier. De mediane leeftijd van de UCD-patiënt bij diagnose is 35 jaar. UCD komt evenveel voor bij mannen als bij vrouwen. Meestal verloopt de ziekte asymptomatisch en wordt de diagnose gesteld met histopathologisch onderzoek van een vergrote lymfklier die toevallig bij beeldvormend onderzoek wordt gevonden. De grootste gepubliceerde serie beschrijft 81 patiënten met in 70% van



Figuur 1. Microscopisch beeld van de lymfklier van patiënt 1 met de unicentrische vorm van de ziekte van Castleman. In de lymfklier is een groot aantal follikels met een variabele diameter te zien. De follikelcentra worden vrijwel volledig ingenomen door folliculair dendritische cellen en bloedvaatjes vaak met gehyaliniseerd aspect. De follikelcentra worden omgeven door concentrisch gerangschikte lagen van kleine lymfocyten (uienschilaspect of 'lollipop'-aspect). In het interfolliculaire gebied zijn talrijke capillairen aanwezig. Het beeld past bij de hyaliene-vasculaire vorm van de ziekte van Castleman.

de gevallen een lymfklier met een mediane grootte van 5 tot 9 cm in het mediastinum of een van beide longhili. Daarna werd een abdominale lokalisatie het meest frequent vastgesteld zoals ook bij patiënt 1 werd gevonden. Slechts zelden leiden mechanische bezwaren of compressie tot het stellen van de diagnose. De plasmacellulaire variant van UCD kan zich manifesteren door een verhoogde bezinking, anemie, polyklonale hypergammaglobulinemie en plasmacytose van het beenmerg.⁴

MCD kent een piekincidentie tussen 52 en 65 jaar maar bij HIV-positieve patiënten ligt de mediane leeftijd beduidend lager. Mannen zijn iets vaker aangedaan dan vrouwen. Bij de eerste presentatie hebben patiënten specifieke symptomen zoals koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies en moeheid. Het beloop van MCD varieert van indolent tot progressief. Nagenoeg alle patiënten ontwikkelen perifere lymfadenopathie en ongeveer de helft ontwikkelt daarnaast hepatosplenomegalie. Bij het voortschrijden van de ziekte ontstaat bij 50% ook abdominale of mediastinale lymfadenopathie.⁵ MCD kent bij HIV-positieve patiënten een agressiever beloop. De klachten nemen binnen enkele weken toe en bij 60% van de patiënten is er sprake van hoesten of



Figuur 2. Microscopisch beeld van een lymfklier van patiënt 2 met de multicentrische vorm van de ziekte van Castleman. In de lymfklier is een verstoorde architectuur te zien maar met nog herkenbare folliculaire structuren. Het beeld past bij de plasma celvariant van de ziekte van Castleman. A. HE-kleuring. De follicels hebben een abnormaal aspect met deels fibrose en afwezigheid van normale kiemcentra. De lymfklier is vaatrijk, focaal met hyaliene vaatwandveranderingen. Het interfolliculaire gebied toont een populatie kleine lymfoïde cellen, verspreide plasmacellen en rond de atrofische follicels enige blastaire plasmacytoïde cellen. De plasmacellen zijn polykloonaal maar de blastaire plasmacytoïde cellen brengen voornamelijk IgM-lambda tot expressie. B. HHV-8-kleuring. In en rond de follicelcentra is een duidelijke aankleuring met HHV-8-antilichamen te zien, voornamelijk van de plasmacytoïde cellen.

dyspnoe vanwege een lymfocytair interstitiële pneumonie. Ook toont 40% van de HIV-positieve patiënten met HHV-8-geassocieerde MCD een lokalisatie van Kaposi-sarcomen (KS) in de aangedane lymfklieren.⁶ Vrijwel alle patiënten hebben een verhoogde bezinking, anemie, hypoalbuminemie en hypergammaglobulinemie.

Pathogenese

De lymfklieren van MCD-patiënten tonen een beeld dat past bij een reactieve lymfklier: hyperplasie van kiemcentra en B-lymfocyten (immunocyten/immunoblasten) met plasmacelformatie. De B-lymfocyten en plasmacellen in de mantelzone zijn polykloonaal en brengen immuunglobuline M (IgM) of D (IgD) tot expressie.³ Incidenteel vindt ook klonale expansie plaats van plasmacellen in de interfolliculaire ruimtes.⁷ MCD is goed te vergelijken met de Epstein-Barr-virus (EBV)-gerelateerde lymfoproliferatieve ziekten bij immuungecompromitteerde patiënten, bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie. MCD is echter geassocieerd met een HHV-8- en/of HIV-infectie.^{8,9}

HHV-8 is een gammaherpesvirus (net als EBV) dat in alle KS en (HIV-geassocieerde) primaire effusielymfomen (PEL) aanwezig is. De incidenties van KS, PEL en MCD stegen als gevolg van de HIV-pandemie sinds het begin van de jaren 80 van de vorige eeuw

maar zijn onder invloed van de combinatie antiretrovirale therapie (HAART) sinds 1997 weer dalende. Sequentieanalyse heeft de aanwezigheid van HHV-8-DNA in lymfklieren van vrijwel alle HIV-patiënten met MCD bewezen. Bij HIV-negatieve patiënten met MCD is ongeveer de helft van de gevallen HHV-8-positief.¹⁰

Cytokines spelen een belangrijke rol in de pathogenese van MCD. Zowel de HHV-8-virale 'load' als interleukine (IL)-6- en IL-10-spiegels correleren met ziekteactiviteit.¹¹ Bij muizen leidt overexpressie van IL-6 tot een syndroom vergelijkbaar met MCD.¹² Humane IL-6-productie vindt plaats in de kiemcentra maar het is onbekend welk celtype hiervoor verantwoordelijk is. Daarnaast brengt HHV-8 bij replicatie zelf een viraal IL-6 (vIL-6)-gen tot expressie. In vitro activeert ook vIL-6 de humane IL-6-receptor en beide kunnen zo direct bijdragen aan de toename van de proliferatie van plasmacytoïde cellen.¹³

Een tweede pathofysiologische verklaring hiervoor is inductie van 'vascular endothelial growth factor' (VEGF) door vIL-6. VEGF is een groeifactor die direct de vaatproliferatie kan stimuleren en induceert ook endotheelcellen om het humaan IL-6 te produceren waardoor proliferatie optreedt.¹⁴ Op grond van deze pathofysiologische gegevens is gestart met de behandeling van MCD-patiënten met monoklonale antistoffen die gericht zijn tegen

Tabel 1. Samenvatting van de kenmerken van de ziekte van Castleman.

	UCD	MCD, HIV-positief	MCD, HIV-negatief
mediane leeftijd	35 jaar	40 jaar	58 jaar
PA	HV	PC, gemengd PC-HV	PC, gemengd PC-HV
klierlokalisatie	mediastinaal	perifeer	perifeer
symptomen	-	++	+
HHV-8	-	~100%	40-50%
HIV	-	+	-
therapie	resectie	systemisch	systemisch
mediane overleving	~populativeniveau	8-14 maanden	26-30 maanden

PA=pathologisch-anatomisch onderzoek; HHV-8=humane herpesvirus 8; HIV=humane immunodeficiëntievirus; UCD=unicentrische vorm van de ziekte van Castleman; HV=hyaliene-vasculaire variant van de ziekte van Castleman; MCD=multicentrische vorm van de ziekte van Castleman; PC=plasmacellulaire variant van de ziekte van Castleman.

IL-6 en bleek het mogelijk MCD-symptomen te onderdrukken.¹⁵

UCD is in tegenstelling tot MCD niet geassocieerd met HHV-8 en HIV. De pathogenese van UCD en HHV-8-negatieve MCD is nog grotendeels onopgehelderd.

Pathologie

Karakteristiek voor CD is de verstoring van de lymfklierarchitectuur in drie varianten:

1. De hyaliene-vasculaire variant kenmerkt zich door een duidelijke toename van afwijkende follicels met atrofische kiemcentra en een brede mantelzone bestaande uit kleine lymfocyten die meestal in concentrische lagen (uenschilaspect of 'lollipop'-aspect) zijn gerangschikt rond de follicel.¹ Een voorbeeld van de hyaliene-vasculaire variant is weergegeven in *Figuur 1* op pagina 23. Het kiemcentrum bevat folliculaire dendritische cellen en de interfolliculaire ruimte bevat kleine, prolifererende bloedvaten genaamd 'high endothelial venules'. Bij UCD is in 80-90% van de gevallen sprake van de hyaliene-vasculaire variant.
2. De plasmacellulaire variant heeft hyperplastische kiemcentra waarbij de interfolliculaire ruimte bestaat uit bloedvaatjes maar ook uit lagen plasmacellen. In tegenstelling tot de hyaliene-vasculaire variant blijft de sinus behouden.⁴ Bij MCD

toont histopathologisch onderzoek voornamelijk deze variant of een gemengd beeld met tevens kenmerken van de hyaliene-vasculaire variant.

3. In HHV-8-geassocieerde CD blijft de nodale architectuur grotendeels behouden. Er is sprake van proliferatie van de follicels in verschillende stadia. Deze variant lijkt op de plasmacellulaire variant met uitzondering van de toename van immunoblasten in de mantelzone en soms ook in de kiemcentra.¹³ Een voorbeeld van HHV-8-geassocieerde CD wordt gegeven in *Figuur 2*. De immunoblasten komen niet voor bij UCD of HHV-8-negatieve MCD. Ze zijn IgM-lambda-positief en brengen in wisselende mate CD20 tot expressie. Uit deze cellen kan zich een maligne lymfoom ontwikkelen.¹⁶

Complicaties

Uit gepubliceerde casuïstiek blijkt dat bij UCD er een verhoogde kans is op lymfomen (zowel non-Hodgkin-lymfoom (NHL) als de ziekte van Hodgkin) en amyloïdose, ook na complete resectie. De meeste MCD-patiënten overlijden ten gevolge van infecties, progressieve ziekte of hieraan gerelateerde maligniteiten. Van de HIV-positieve MCD-patiënten ontwikkelt 70% KS terwijl van de HIV-negatieve patiënten 13% KS ontwikkelt. Ook hooggradige NHL (voornamelijk immunoblastaire

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De ziekte van Castleman is een zeldzame ziekte op het grensvlak van de hematologie, immunologie en virologie.
2. De pathogenese van de ziekte van Castleman is nog niet opgehelderd maar humaan herpesvirus 8 en cytokines (vooral interleukine 6) spelen in de multicentrische vorm een belangrijke rol.
3. Behandeling van de unicentrische vorm van de ziekte van Castleman bestaat uit chirurgische resectie, eventueel in combinatie met lokale radiotherapie in geval van partiële verwijdering.
4. Behandeling van de multicentrische vorm van de ziekte van Castleman is afhankelijk van de symptomen, de klinische conditie en HIV-status van de patiënt. Voor de behandeling kan een keuze gemaakt worden uit corticosteroiden, (poly-)chemotherapie, of experimentele therapie in de vorm van monoklonale antistoftherapie, antivirale therapie en angiogeneseremmers.

lymfomen) komen relatief vaak voor (in 15-20% van de MCD-patiënten, onafhankelijk van HIV-status), vaak met een letale afloop. De ziekte van Hodgkin en het polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, M-protein en huidveranderingen (POEMS)-syndroom, zijn eveneens met MCD geassocieerd.

Therapie en prognose

UCD heeft een uitstekende prognose. Complete resectie van de laesie leidt tot genezing en verdwijnen van eventuele B-symptomen. Recidieven komen niet voor. Indien volledige resectie niet mogelijk is, leidt radiotherapie (30-45 Gray) tot complete remissie (CR) en partiële remissie (PR) bij respectievelijk 40 en 10% van de patiënten.¹⁷

MCD kent een goede prognose in de kleine groep HIV- en HHV-8-negatieve patiënten. De overige patiënten hebben een matige tot slechte prognose. Voordat het HIV-tijdperk was aangebroken, was de mediane overleving 26-30 maanden. Nu is de mediane overleving van HIV-positieve patiënten 8-14 maanden ondanks de antiretrovirale therapie.

Bij de behandeling van MCD is geen plaats voor chirurgie. Systemische behandeling kan bestaan uit corticosteroiden al dan niet in combinatie met chemotherapie.¹⁷ Corticosteroiden geven een remissiepercentage van 60-70%. In ongeveer 15% van de gevallen is er een CR maar die is meestal van beperkte duur. Chemotherapieregimes zoals CHOP en CVAD leiden tot langdurige CR bij 50% van de patiënten.

Ook de combinatie van chloorambucil met prednison is bij ongeveer de helft effectief. Vinblastine en etoposide geven een PR met een verlichting van de symptomen maar geen langdurige remissie. Experimentele therapie bij individuele patiënten geeft hoop op verbetering van de behandelresultaten. Antivirale therapie (cidofovir, ganciclovir, IFN- α , HAART) en monoklonale antistoffen tegen IL-6 of de IL-6-receptor leiden slechts tot kortdurende remissie.^{15,18} Rituximab (monoklonale anti-CD20-antistof) wordt meestal goed verdragen en heeft in enkele casus langdurige CR bewerkstelligd.¹⁹ Thalidomide is met succes toegepast bij enkele patiënten.²⁰ De keuze van de therapie hangt af van de klinische conditie en comorbiditeit van de patiënt.

Dankwoord

Dr. M.I. van Berge Henegouwen was de behandelend chirurg van patiënt 1 en heeft de klinische informatie van de eerste casus verstrekt.

Referenties

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
2. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
3. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993;20:636-47.

4. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29:670-83.

5. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998;128:657-62.

6. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du MQ, Dupin N, Diss TC, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 2002;99:2331-6.

7. Radaszkiewicz T, Hansmann ML, Lennert K. Monoclonality and polyclonality of plasma cells in Castleman's disease of the plasma cell variant. *Histopathology* 1989;14:11-24.

8. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332:1186-91.

9. Du MQ, Diss TC, Liu H, Ye H, Hamoudi RA, Cabecadas J, et al. KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder. *Blood* 2002;100:3415-8.

10. Gessain A, Sudaka A, Briere J, Fouchard N, Nicola MA, Rio B, et al. Kaposi sarcoma-associated herpes-like virus (human herpesvirus type 8) DNA sequences in multicentric Castleman's disease: is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus-infected patients? *Blood* 1996;87:414-6.

11. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, Boulanger E, Maillard A, Clauvel JP, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000;96:2069-73.

12. Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE, Nienhuis AW. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J Clin Invest* 1990;86:592-9.

13. Hengge UR, Ruzicka T, Tying SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002;2:344-52.

14. Nishi J, Maruyama I. Increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in Castleman's disease: proposed pathomechanism of vascular proliferation in the affected lymph node. *Leuk Lymphoma* 2000;38:387-94.

15. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000;95:56-61.

16. Dupin N, Diss TL, Kellam P, Tulliez M, Du MQ, Sicard D, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000;95:1406-12.

17. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001;92:670-6.

18. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004;103:1632-4.

19. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, Gyan E, Gorin I, Viard JP, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood* 2003;102:2786-8.

20. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004;75:176-7.

Ontvangen 22 oktober 2004, geaccepteerd 14 december 2004.

Correspondentieadres

Mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog
Drs. C.B. Hunting, internist i.o.

Academisch Medisch Centrum
 Afdeling Hematologie, F4-224
 Postbus 22660
 1100 DD Amsterdam
 Tel.: 020 566 57 85
 Fax: 020 691 97 43
 E-mail: m.j.kersten@amc.uva.nl

Drs. S.T.P. Deloosse, patholoog i.o.

Academisch Medisch Centrum
 Afdeling Pathologie

Dr. B. de Valk, internist-oncoloog

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis
 Afdeling Hematologie/Medische Oncologie
 Postbus 95500
 1090 HM Amsterdam

*Correspondentie graag richten aan
 mw. dr. M.J. Kersten.*

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.