

Lever

Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



I N H O U D

- ✓ Congresagenda
- ✓ Bestuurszaken
- ✓ Basaal onderzoek
- ✓ Klinisch onderzoek
- ✓ Mededelingen
- ✓ Nieuws



Jaargang 30, nr.3
September 2006

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Verschijnt vier maal per jaar. De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie is opgericht op 30 september 1977.

Redactie:

Dr. K.J. van Erpecum
Dr. L.W.J. Klomp

Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH
M.J. van Gijtenbeek
Postbus 657
2003 RR Haarlem
Fax: 023 - 5513087

Bestuur:

Prof. dr. P.L.M. Jansen, voorzitter
Dr. L.W.J. Klomp, secretaris
Dr. J.T. Brouwer, penningmeester
Dr. K.J. van Erpecum
Dr. H.L.A. Janssen
Dr. R.J. de Knegt
Prof. dr. F. Kuipers
Dr. J. Kwekkeboom
Dr. J.R.M. van der Sijp

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Dr. L.W.J. Klomp
Postbus 657
2003 RR Haarlem
tel.: 023-5513016

Omslagfoto:

Imperial College London

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding.

Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres. De redactie behoudt zich het recht voor om te bewerken.

Vormgeving:

X-bow media - Diemen

ISSN nr.: 1574-7867

Deze uitgave is mogelijk gemaakt met steun van **Tramedico** en **Roche**



Organisatoren van congressen/symposia worden verzocht data tijdig door te geven en zoveel mogelijk rekening te houden met reeds geplande activiteiten.

5-6 oktober

Najaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie, Congrescentrum Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE/NVH, Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Telefoon (023) 5513016,
e-mail: secretariaat@nvge.nl

27-31 oktober

AASLD – The Liver Meeting 2006
Boston – Massachusetts
Inlichtingen via de website:
www.aasld.org

23 november

21e Erasmus Liver Day
Locatie: World Trade Center Rotterdam
Inlichtingen: Secretariaat Hepatologie, Erasmus MC, Rotterdam
Tel: 010 - 4635942 / 3793
E-mail: m.hoogendoorn@erasmusmc.nl
of m.leeuwesteijn@erasmusmc.nl

23 november

4e Post AASLD Symposium (gecombineerd met de Erasmus Liver Day)
Locatie: World Trade Center Rotterdam

Inlichtingen: Care Cure & More communication services, de heer E. Sickmann
Tel: 035-695 5000
e-mail: erik.sickmann@cc-en-m.nl

12 december

Symposium 25 jaar Maag Lever Darm Stichting
Locatie: Beurs van Berlage
Inlichtingen: MLDS, Postbus 340, 3430 AK Nieuwegein, telefoon 030 - 605 5881
e-mail: jubileum@mlds.nl

14 december

Musis Symposium 2006
Locatie: Musis Sacrum, Arnhem
Inlichtingen: Dr. R.A. de Vries en Dr. P.J. Wahab, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem, telefoon 026-3788952

22-23 maart 2007

Voorjaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE, Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 5513016 Fax: 023 - 5513087
E-mail: secretariaat@nvge.nl

Inhoud

Congresagenda 2006-2007 2

Bestuurszaken 3

- Van het bestuur
- Vacature

Sectie Basale Hepatologie 4

- 'Hoe gaat het eigenlijk met.....'

Sectie Klinische Hepatologie 7

- In de schijnwerpers:
Prof. dr. P.L.M. Jansen
- Hepatologie alert
- Terugblik Cursus Klinische Hepatologie 2006

Mededelingen 12

- Inschrijving najaarsvergadering 2006
- NVH onderzoeksprijs

- Agenda casuïstische conferenties
- Zambon reisbeurs 2006
- NVGE-NVH reisstipendia
- Lidmaatschap NVH
- Proefschriftsponsoring

Proefschriften 13

- Samenvatting proefschrift Rick Greupink:
'The hepatic stellate cell in sight: targeting antiproliferative drugs to the fibrotic liver'
- Samenvatting proefschrift Janine Kruit:
'Emerging roles of the intestine in reverse cholesterol transport'

Proefschriftenservice 15



Van het bestuur

Het eerste nummer na een hopelijk voor iedereen goed verlopen vakantie en de eerste maal dat dit stuk wordt geschreven door uw nieuwe secretaris. Een aantal ontwikkelingen verdienen hier een korte toelichting.

Bestuurswisselingen.

Helaas heeft Joost van der Sijp aangegeven het bestuur te willen verlaten. Omdat we van mening zijn dat een afvaardiging vanuit de chirurgie belangrijk is voor onze vereniging, is het bestuur druk bezig om weer een jonge enthousiaste chirurg voor het bestuur te interesseren. Momenteel is het nog iets te vroeg voor namen, maar we hopen een kandidaat te kunnen presenteren tijdens de ledenvergadering tijdens het voorjaar. Om verder de samenwerking tussen de klinische sectie en basale sectie te verbeteren hebben wij intussen Joost Drenth gepolst voor een bestuursfunctie. Joost heeft hiermee ingestemd en in de najaarsvergadering zal zijn kandidatuur aan de ledenvergadering worden voorgelegd. Joost kan als actief clinicus en fundamenteel onderzoeker bij uitstek de voorgestelde brugfunctie vervullen.

Ledenvergadering.

Doordat de ledenvergaderingen tot nog toe steeds waren gepland in de pauzes tussen de wetenschappelijke sessies in, bleek er steeds te weinig tijd te zijn. Alhoewel het bestuur streeft naar zo kort mogelijke ledenvergaderingen, dienen deze wel effectief te zijn; dit laatste is niet altijd het geval. Gezien de strakke planning van de wetenschappelijke vergaderingen blijft dit een lastig punt. Als oplossing hebben we er nu voor gekozen om de ledenvergadering op vrijdagochtend voor de wetenschappelijke vergadering te laten plaatsvinden. Ook geen ideale oplossing, maar voorlopig het best haalbare.

Versterking basale sectie.

Het fundamenteel hepatologisch onderzoek in Nederland is (van oudsher) sterk. Gedurende de afgelopen decade heeft dit onderzoek zich steeds meer geconcentreerd in een aantal grote centra. Het Amsterdam levercentrum is hier een goed voorbeeld van. Verder zien we de tendens dat de traditionele basisvakken (anatomie, biochemie, celbiologie, fysiologie etc.) zich steeds minder richten op orgaanspecifieke vraagstukken. Het hepatologisch onderzoek is van deze concentratie op bepaalde fronten nog wel sterker geworden, maar het heeft onder andere ook geleid tot een sterke vermindering van het aantal groepen dat actief participeert in onze wetenschappelijke vergaderin-

gen. Om onze wetenschappelijke sessies aantrekkelijk te houden onderzoekt het bestuur momenteel de mogelijkheden om beter samen te werken met de sectie experimentele gastroenterologie. Bewust hebben we daarom bijvoorbeeld dit jaar gekozen om een symposium te organiseren over nucleaire receptoren, een onderwerp dat ook voor de gastroenterologen erg aansprekend is. Daarnaast willen we de relatie met de Vlaamse hepatologen versterken. Antwerpen en Gent liggen nu eenmaal niet verder van Veldhoven dan Groningen. In België zijn ook een aantal centra die excellent fundamenteel onderzoek op hepatologisch terrein doen. Wellicht kunnen we zo de kritische massa wat vergroten. Tot slot hopen wij op een spoedige realisatie van de federatieve structuur, zodat wij meer vrijheid hebben bij het inrichten van onze wetenschappelijke sessies.

Tot ziens bij de najaarsvergadering!

Leo Klomp

NVH bestuur zoekt mdl-arts i.o. voor NVH cursuscommissie

Evenals voorgaande jaren, was de NVH cursus ook dit jaar een groot succes. De cursus vond plaats in Leiden. Volgend jaar zal de cursus in Utrecht plaatsvinden. De lokale organisatiecommissie wordt aangevoerd door dr. Karel van Erpecum en dr. Jan Monkelbaan, de NVH wordt vertegenwoordigd door dr. Rob de Knegt. Omdat de cursus toch vooral bedoeld is voor arts-assistenten in opleiding, zoekt de NVH een mdl-arts in opleiding (met speciale interesse voor hepatologie) die met enthousiasme zitting wil nemen in de NVH cursuscommissie.

Stuur bij interesse een mailtje naar Rob de Knegt, mdl-arts in het Erasmus MC-Rotterdam (r.deknegt@erasmusmc.nl)

Sectie Basale Hepatologie

coördinatoren: - Dr. L.W.J. Klomp, Utrecht - Dr. J. Kwekkeboom, Rotterdam - Prof. dr. F. Kuipers, Groningen

In deze aflevering van Lever starten we met een nieuwe rubriek. We willen graag Nederlandse onderzoekers die hun heil voor korte of langere tijd in een hepatologisch laboratorium in het buitenland hebben gezocht, aan het woord laten over hun ervaringen in den verre. Op deze manier hopen wij een blik te werpen in de keuken van verschillende hepatologische laboratoria elders in de wereld. Daarnaast geeft het ons de mogelijkheid om te lezen hoe het “verder is gegaan” met die personen die we al enige tijd uit het oog verloren zijn. Daarom noemen we deze rubriek dan ook: ‘Hoe gaat het eigenlijk met’. Naast een inhoudelijk verhaal over het onderzoek waarmee men bezig is, mogen in deze rubriek ook best leuke anekdotes over het leven in een vreemde stad aan de orde komen. Uiteindelijk is het doel om middels deze verhalen jonge onderzoekers te stimuleren na te denken of ook zij hun hepatologisch horizon willen verleggen. Aan iedereen verzoek ik om namen van onderzoekers die in aanmerking komen voor deze rubriek aan de redactie door te geven.

In deze eerste aflevering van ‘Hoe gaat het eigenlijk met’ komt Saskia van Mil aan het woord, die momenteel een postdoc doet in Imperial College in Londen.

Tot slot: natuurlijk plaatsen wij ook nog steeds inzendingen in de categorie “onderzoek in actie”.

Leo Klomp

Nieuwe rubriek: ‘Hoe gaat het eigenlijk met’

Post-doc in Londen

Aan mij de eer om voor de eerste maal deze rubriek te vullen. Voordat ik ga vertellen waar ik nu aan werk, zal ik eerst uitleggen hoe ik op het Imperial College Londen terecht ben gekomen.

Al geruime tijd ben ik geïnteresseerd in galhomeostase en de verstoring daarvan: cholestase. Dit begon tijdens mijn BSc-stage bij Dr. Leo Klomp, toen ik meewerkte aan de karakterisatie van mutaties in het FIC1 gen in Benigne Recurrente Intrahepatische Cholestase (BRIC) en Progressieve Familiaire Intrahepatische Cholestase (PFIC) patiënten. Tijdens mijn AIO-project werkte ik aan de karakterisatie van de functie van FIC1, en vond ik in een subgroep van BRIC-patiënten mutaties in BSEP (bile salt export pump).

De rol van FXR in galzout homeostase.

Galzouten (GZ) binden aan FXR, waarop FXR wordt geactiveerd en vervolgens transloceert naar de kern. Daar heterodimeriseert FXR met RXR en dit complex bindt specifieke promoter regio's in het DNA, de zogenaamde FXR responsive elements (FXRE). Dit activeert transcriptie van genen die betrokken zijn bij:

- transport van gal componenten: **BSEP, MDR3, MRP2**
- eliminatie van galzouten: **UGT2B4, SULT2A1**

Tevens wordt transcriptie van SHP geactiveert. SHP functioneert als een promotor-specifieke repressor die zorgt voor inhibitie van:

- galzout synthese: **CYP7A1, CYP8B1, CYP27A1**
- galzout import: **NTCP, OATP1B1**

Op deze manier reguleert FXR de galzout concentratie in de hepatocyt.



Omdat galzouten zeer toxisch zijn, is het van het grootste belang dat zowel de aanmaak, metabolisme en het transport van galzouten door de lever, galwegen en darmen goed gereguleerd worden. Voor een belangrijk gedeelte worden deze processen gereguleerd door de galzout sensor FXR (farnesoid X receptor). Galzouten binden aan FXR, waarop FXR naar de nucleus transloceert en bindt aan promotor sequenties. Op deze manier reguleert FXR de genen die betrokken zijn bij transport, metabolisme en de synthese van galzouten (zie figuur).

Vanwege mijn interesse in de regulatie van galzout homeostase door nucleaire hormoon receptoren, heb ik contact gezocht met Professor Malcolm Parker en Dr. Catherine Williamson. Beide zijn verbonden aan het instituut voor Reproductive and Developmental Biology aan Imperial College in Londen.

Dr. Williamson is geïnteresseerd in de aetiologie van intrahepatische zwangerschaps cholestase. Dit is een aandoening die zich voordoet in 1 op 200 zwangere vrouwen in Europa. De ziekte presenteert zich meestal gedurende het derde trimester van de zwangerschap met pruritus en

soms geelzucht door verhoogde galzout en lever transaminases in serum. Vaak treden er fetale complicaties op: kinderen worden te vroeg geboren, er is een verhoogde kans op sterfte rond de bevalling, en de kans op het krijgen van een doodgeboren kind neemt toe. De aetiologie van de aandoening is complex. In drie canaliculaire transporter eiwitten (MDR3, BSEP en FIC1) zijn in een klein aantal patiënten mutaties gevonden in DNA van zwangers cholestase patiënten. Estrogenen en progesteronen spelen ook een belangrijke rol in de aetiologie van deze aandoening. De symptomen beginnen wanneer de concentraties van deze hormonen erg hoog zijn in het derde trimester en de cholestase verdwijnt spontaan 1 of 2 dagen na de geboorte, als deze concentraties weer zakken. Ook hebben 27% van zwangerschaps cholestase patiënten last van pruritus wanneer ze de anticonceptiepil gebruiken of tijdens de tweede helft van de menstruatie cyclus. Tenslotte gaat het krijgen van twee- of drielingen ook gepaard met hogere hormoon levels en een grotere kans op zwangerschaps cholestase.

Professor Parker is directeur van het instituut en is geïnteresseerd in nucleaire receptor biologie. Zijn groep focust zich op het ophelderen van mechanismen van transcriptie regulatie door nucleaire co-factoren en co-repressoren. Naast moleculaire studies genereren ze ook muismodellen om de biologische functies van deze eiwitten te onderzoeken. Een ideale combinatie dus voor mij om nieuwe ideeën omtrent de rol van nucleaire hormoon receptoren en endocriene regulatie van transporters in galhomeostase te onderzoeken.

Mijn eerste proeven in London waren gebaseerd op de hypothese dat mutaties in FXR zouden kunnen leiden tot



cholestase, omdat verminderde functie van FXR zou kunnen leiden tot verhoogde concentraties van galzouten in de hepatocyt. Daarom hebben we de promotor, exonen en intron/exon overgangen van FXR gesequenced in 92 zwangerschaps cholestase patiënten. We vonden drie verschillende mutaties/polymorfismen, die niet eerder zijn beschreven. De eerste variant die we vonden was M173T, waar een methionine is vervangen door een threonine residu door een mutatie in het DNA. Deze variant is gelocaliseerd in het DNA bindings domein van FXR. Alhoewel deze variant zowel in patiënten als controles (vrouwen die normale zwangerschappen hebben doorlopen) werd gevonden, was de allel frequentie twee maal zo hoog in patiënten. In een functionele assay, een zogenaamde reporter assay, vonden we dat deze variant resulteert in 60% verminderde activiteit vergeleken met wildtype FXR.

Een mutatie in de Kozak sequentie (-1g>t), één basepaar voor het start codon, werd met vergelijkbare frequenties in zowel patiënten als controles gevonden, wat aangeeft dat deze mutatie, of liever gezegd polymorfisme, niet geassocieerd is met de ziekte. In functionele assays lieten we zien dat -1g>t wel een 40% verminderde translatie capaciteit heeft. Misschien speelt dit polymorfisme een modificerende rol in de aetiologie van zwangerschapscholestase in combinatie met andere loci. Voor derde variant, W80R, konden we geen functioneel defect detecteren.

Niet alleen is dit de eerste keer dat functionele variatie in FXR is gevonden, maar omdat FXR een centrale rol heeft in het reguleren van gal- en lipidhomeostase zouden deze polymorfismen ook een rol kunnen spelen in andere galzout/vet stoornissen.

In mijn vervolgonderzoek probeer ik op te helderen met welke mechanismen estrogenen en progesteronen gal homeostase beïnvloeden. Voor dit onderzoek heb ik een Marie Curie intra-European fellowship gekregen. Wanneer ik aan het einde van dit jaar weer terugkeer naar de groep Metabole en Endocriene Ziekten in Utrecht zal ik dit onderzoek daar verder voort zetten.

Saskia van Mil, post-doc
Imperial College Londen

PEGASYS®

bij de behandeling van hepatitis B en C



Voor productinformatie zie elders in dit blad

Gemak dient de patiënt

- standaarddosering **180 µg** ongeacht lichaamsgewicht
- kant en klare oplossing in **voorgevulde spuit**
- zonder extra handelingen **meteen klaar** voor gebruik.



PEGASYS® COPEGUS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

Roche

Different by design



In de schijnwerpers: Peter Jansen

Achtste in een serie interviews met spraakmakende hooggeleerden in de Maag-, Darm- en Leverziekten door Jan Monkelbaan en Karel van Erpecum.



Op een zwoele zomeravond spreken we met professor Peter Jansen op een fraaie locatie aan de Oude Gracht in Utrecht over zijn diepste gevoelens en meest intense ervaringen. Hij is in 2003 uit Groningen naar Amsterdam verhuisd. Dat wil zeggen, door de week woont en werkt hij in Amsterdam. Maar in het weekend zit hij nog steeds in Haren (Groningen). “Mijn huis in Haren lijkt steeds mooier te worden, ondanks mijn fraaie appartement in Amsterdam bij het Concertgebouw”. Zo heeft hij ‘the best of both worlds’, en hoeft zijn echtgenote haar werk in Groningen niet op te geven. De kinderen zijn ondertussen afgestudeerd en hebben allemaal hun eigen keuzes gemaakt. “Mijn zoon is econoom en werkt in Londen, mijn ene dochter is juriste in Amsterdam en mijn andere dochter is communicatiewetenschapper en werkt bij een Amerikaans bedrijf. Ik ben erg tevreden over mijn huidige situatie.”

Stafleden: een gevoelige snaar

“In Amsterdam zijn er twee speerpunten voor de hepatologie: de virale hepatitis en de metabole leverziekten. Wat de virale hepatitis betreft, daar concentreren we ons op nieuwe virus-replicatierepressoren zoals Vertex 950. Dat lijkt een doorbraak op hepatitis C gebied te worden. Binnenkort verschijnt hierover een publicatie van onze groep in ‘Gastroenterology’. Er lopen nu drie trials met Vertex: een daarvan betreft combinatie therapie met Interferon. De eerste resultaten zijn veelbelovend. Ook zijn we bezig met een aantal interessante projecten in de public health sfeer, dit in samenwerking met de GG en GD. Wat de metabole leverziekten betreft: we onderzoeken vooral genetische aspecten van cholestatische leverziekten, en natuurlijk ook het lipiden metabolisme. Daar zijn drie postdoc’s mee bezig: twee heb ik van het zieken-

huis gekregen, en een op subsidiebasis. Ik heb zelf geen analisten in dienst. Rob Chamuleau is sinds 1 mei met pensioen. We hebben nu maar drie stafleden: Dat zijn Henk Reesink, Christine Weegink, en niet te vergeten ikzelf. Ook hebben we een à twee assistenten van de MDL voor hun leverstage. Er is op zich genoeg belangstelling voor de hepatologiestage. Maar ik heb helaas nog geen assistenten ontdekt die zich alleen op de hepatologie willen gaan toeleggen. Ondanks de groeiende behandelingsmogelijkheden voor hepatologische aandoeningen.”

Druk poli bestaan

“Ik heb een vrij druk polibestaan sinds Rob Chamuleau weg is: drie dagdelen per week maar liefst. De Hepatologie is natuurlijk vooral een poliklinisch gebeuren. In totaal doen onze drie stafleden 7 dagdelen poli in het AMC. De fellow hepatologie doet drie dagdelen en in het kader van onderzoek worden nog eens vier dagdelen poli gedaan. In totaal dus 14 dagdelen poli. Christine Weegink doet ook nog poli bij de GG&GD in het centrum van de stad. We hebben dat samen met Roel Coutinho en Maria Prins opgezet. We zijn daar beiden zo enthousiast over, dat we deze samenwerking verder gaan uitbouwen naar twee hele dagen polikliniek per week. We hebben in het AMC 8 bedden voor de ‘HPB-Hepatologie’, zeg maar voor de lever- en de galweg problematiek. Precieze getallen over productie- en patiëntenaantallen heb ik niet zo in mijn hoofd. Ik ben dokter, geen manager. Als je daar echt geïnteresseerd in bent, moet je me maar een mailtje sturen.”

Nieuwe hoogleraar hepatologie

“We hebben inmiddels een zeer goede opvolger voor Rob Chamuleau gevonden. Ik kan er nog niet alles over zeggen, maar ik wil al wel alvast een tipje van de sluier oplichten. Zelf heb ik trouwens de indruk dat iedereen in Nederland het al weet. Maar voor diegene die nog onwetend zijn: het is een internationaal bekende hepatoloog uit het nabije buitenland.

Hij spreekt goed Nederlands en heeft er veel zin in. En, hij wordt de tweede hoogleraar Hepatologie in het AMC! Ik ben gelukkig nog erg jong, zodat ik samen met deze nieuwe collega nog een hoop spannende dingen kan gaan ondernemen. Daarnaast neemt hij veel nieuw onderzoek mee naar Amsterdam. Ik kan helaas nog geen naam noemen, omdat nog niet alle contracten rond zijn. Het personele gebied blijft trouwens toch nog wat zorge-

lijk. We leven hier in de schaduw van een grote MDL-afdeling. De hepatologie moet ontzettend goed opletten om niet ondergesneeuwd te raken. Gelukkig hebben we met de nieuwe aanwinst dus een goede move gemaakt. Daar ben ik het nieuwe driemanschap ook zeer dankbaar voor. Er is overigens een uitermate prettige samenwerking met de drie nieuwe hoogleraren in de MDL”.

Radiologie

“De Radiologiegroep van Laméris heeft een grote dynamiek. We hebben de afspraak dat alle kandidaten voor een TIPS ook door ons worden gezien. Daarnaast doen ze nog chemoembolisatie en alle niet-endoscopische ingrepen van de galwegen. We hebben in samenwerking met hun de aanpak van patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) geprotocolleerd. HCC's groter dan 5 cm krijgen chemoembolisatie. De kleinere HCC's krijgen radiofrequentie ablatie (RFA), wat hier door de radiologie percutaan wordt gedaan. Radiologie is een echt doevak geworden. Op dit punt doen we trouwens geen onderzoek. Waar we wel onderzoek naar doen met de radiologie is de steatose van de lever. Jaap Stoker doet proton-MR-spectroscopie. Dat lijkt een goede methode om vet in de lever mee vast te stellen. We vergelijken deze methode met biopten. Voor de fibroscan zie ik op dit punt geen toekomst: dat lijkt bij mensen met steatose een onbetrouwbare methode te zijn. Voor de virale hepatitis zie ik er wel wat in.”

Certificering

“De co-infecties met HIV en hepatitis C of B worden hier door de infectiearts gedaan. Wij doen de mono-infecties. Dit gebeurt in goed overleg, waarbij de patiënten met co-infecties met ons worden besproken. Als het over virale hepatitis gaat hebben wij gewoon de meeste expertise. Voor HIV is dat net andersom. Hier in huis is daar weinig discussie over, ook al hebt je hier ook wel eens een infectioloog die wat roept. Ik ben voor certificering van virale hepatitis. We zijn vanuit de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) en het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen bezig om dit met het Nationaal Hepatitis Centrum te organiseren. Als behandelaar moet je een grondige kennis hebben van dit veld en regelmatig worden bijgeschoold, als je deze complexe en snel veranderende therapeutische mogelijkheden allemaal goed op een rijtje wilt hebben. Voor je het weet ben je met een achterhaald therapeutisch schema bezig. Daar zijn deze therapieën te duur voor. Ook benadeelt de patiënt met een niet optimale therapie. Deze therapie is niet zomaar een of ander pilletje geven. Ik ga dat binnenkort ook nog eens uitleggen aan de NVH leden. Dat had ik ook beloofd op de laatste ledenvergadering. In principe ben ik meer voor certificering van centra dan van personen. Deze centra moeten een voldoende patiëntenvolume hebben en voldoen aan een aantal kwaliteitseisen. Bijvoorbeeld op het gebied

van de relatie met de virologische laboratoria waarmee zij samenwerken. Je kunt je voorstellen dat één van de eisen de snelheid zal zijn waarmee het laboratorium een uitslag kan produceren waarmee de clinicus een early viral response kan detecteren. De centra moeten over gespecialiseerde verpleegkundigen kunnen beschikken, die de behandeling begeleiden en een belangrijke rol bij de instructie van patiënt kunnen spelen. De centra moeten dus onderdeel vormen van een zorgketen. Daarnaast is het evident dat er specifieke nascholingsseisen zullen komen voor de personen die zich met behandeling van virale hepatitis bezighouden. Het zal dus niet meer zo zijn, dat iemand het er zo maar even bij doet. Er is en blijft natuurlijk een spanningsveld. Zoals Solko Schalm zegt: ‘we behandelen nog veel te weinig’. En: ‘dat we het niet moeilijker moeten gaan maken dan dat het al is’. Dat is op zich juist. Aan de andere kant is het een moeilijke therapie met veel haken en ogen die niet zomaar door iedereen gegeven kan worden.”

Er bestaat binnenkort geen standaard therapie meer.

“De patiënt moet er blindelings op kunnen vertrouwen, dat het centrum waar hij/zij binnenloopt om zijn/haar virale hepatitis te laten behandelen, de beste en meest adequate zorg geeft. De certificering moet daarvoor de garantie bieden. Volgens mij bestaat er binnenkort overigens geen standaardtherapie meer. Iedereen krijgt een op maat gesneden therapie die past bij zijn/haar virale status en leverconditie. Dit aspect en een groter wordend volume aan patiënten zal uiteindelijk gaan bepalen hoeveel centra zich met hepatitisbehandeling bezig kunnen houden. Gezien de grote aantallen zullen dat niet alleen de academische centra kunnen zijn. Een aspect wat een goede organisatie in de weg staat is het ontbreken van het overzicht wie, waar en hoeveel virale hepatitis behandelt. Dit moeten we eerst goed in kaart brengen voordat we kunnen bepalen waar en door wie er behandeld gaat worden. De grenzen zullen worden bepaald door de kwaliteitseisen. Daarna kunnen we gaan stellen: ‘dit hebben we nodig en dat moet er gaan komen’.”

Levertransplantatie in het AMC blijft een vurige wens.

“Met twee hoogleraren Hepatologie in het AMC in de nabije toekomst zal het je niet verbazen dat levertransplantatie een grote wens is. We hebben er genoeg patiënten voor en de chirurgen willen volgens mij graag meedoen. De radiologen zijn uitstekend. Helaas kunnen we het zelf nog niet waarmaken. Zeker met de andere ambities die we hebben. Zo zijn we bezig met celtransplantatie. We zitten in een werkgroep samen met experts uit Hannover. Daar is al een aantal patiënten behandeld. Het gaat hierbij nog niet over blijvend succes maar wel over iets wat op de langere termijn perspectief biedt. Ook zijn we al ver met gentherapie voor metabole ziekten. Bij John Kastelein loopt een

gentherapie trial voor patiënten met lipoproteinelipasedeficiëntie. Wij willen een trial organiseren voor de ziekte van Crigler Najjar, een onderwerp waar we al vele jaren onderzoek aan doen. Van artificiële levers heb ik weinig verstand. Rob Chamuleau zal daar nog een tijdje mee doorgaan. Wat voor toekomst dat heeft, dat weet ik niet. Als hij die bioartificiële lever met humane hepatocyten zou kunnen vullen, zou dat zeer helpen dit verder te ontwikkelen. Voor de levertransplantaties hebben we gelukkig een prettige samenwerking met Rotterdam. Per jaar zijn er zo'n 20 patiënten die die kant op gaan. We hebben een standaard 'opwerkprotocol' voor een levertransplantatie dat in twee dagen in het AMC kan worden afgerond. Ook op andere gebieden werken we met Rotterdam samen."

DBC's invoeren is flauwekul

"Ik ben een groot voorstander van de federatieve structuur. Daardoor kan de NVH goed functioneren naast de NVGE, en niet onder de NVGE. Ik denk dat we wetenschappelijk zeker aan elkaar gewaagd zijn. Wij hebben een groot contingent aan basale wetenschappers wat ons als vereniging heel sterk maakt. Wat de zorg betreft zou er een gezonde competitie moeten komen tussen de centra. Ook nationaal gezien zou ik het een goede zaak vinden, als er enige vorm van competitie in de zorg zou komen. Er moeten kwaliteits-indicatoren komen waardoor ziekenhuizen met elkaar vergeleken kunnen worden. Ook efficiëntie moet in maat en getal worden uitgedrukt. De zorg kan volgens mij efficiënter. Maar de beleidsmakers moeten zich wel realiseren dat de zorg steeds duurder gaat worden naarmate er steeds meer mogelijkheden komen. We zullen patiënten die vroeger gewoon dood gingen goede perspectieven kunnen bieden. Denk maar niet dat de kous af is met celtransplantatie of gentherapie. Nee, dat worden langdurige en dure behandelingen. Ook het ontwikkelen van medicijnen wordt steeds moeilijker. Dat mondt uit in dure medicijnen die vaak levenslang gegeven moeten worden. De DBC's vind ik persoonlijk een verschrikking. Het is oneigenlijk werk voor een arts. Als ik DBC's aan het invullen ben, dan heb ik het gevoel met flauwekul bezig te zijn. Misschien zitten er ook goede kanten aan, maar die zie ik nog niet. Elke keer vraag ik me af waar ik mee bezig ben als ik vrijwel willekeurig moet bepalen welke DBC ik de patiënt toebedeel. Vooral op levergebied kan ik minstens de helft van de diagnoses niet kwijt. Meer wil ik er niet over zeggen laat men mij eerst maar eens uitleggen waar dit, in een academisch ziekenhuis, goed voor is. Ik vind wel dat kwaliteit betaald moet worden. Goede kwaliteit moet beter en slechte kwaliteit moet minder betaald worden. In die zin maak ik me grote zorgen over het Nederlandse gezondheidszorgstelsel. Maar eigenlijk stellen jullie me vragen waar ik geen verstand van heb: kunnen we het niet over wetenschap hebben?"

Ik ben nog veel te jong om met pensioen te gaan

"Ik houd van muziek luisteren en in de tuin werken. Daarnaast ben ik een groot liefhebber van Engelstalige literatuur. Op dit moment lees ik een boek van Amitav Ghosh, een Indiase Tolstoi. De Aziatische cultuur trekt me erg. Vooral de Indiase. Ik ga daar ook vaak naar toe. Wat dit betreft ben ik blij hoofdredacteur van *Liver International* te mogen zijn. Dit is een opkomend levertijdschrift dat het vooral erg goed doet in de Aziatische landen, Japan, Taiwan, China, Korea. De wereld van morgen dus. Wat sport betreft: ik ben een beetje een beroerde golfer. Daar werk ik wel aan maar met weinig resultaat. Wat ik nog wel even kwijt wil: het Europese perspectief is volgens mij nog onderbelicht. Er is zoveel kwaliteit in het buitenland op het gebied van wetenschap en gezondheidszorg! Ik vind dat we daar in Nederland veel te weinig gebruik van maken. We zouden daar ons voordeel mee kunnen doen: bijvoorbeeld Duitse wetenschappers naar Nederland te halen. Natuurlijk is er de taalbarrière. Maar wat salaris betreft, kunnen we met onze Nederlandse inkomens heel wat Europese artsen en wetenschappers interesseren. We moeten dus onze grenzen opengooien. Ik voel me geen Nederlander, maar Europeaan. Het Nederlandse perspectief vind ik uitermate bekrompen: Europa heeft de toekomst zeker als dit afzet tegen de ontwikkelingen in Azië. Alleen het Europese perspectief geldt. Op onze vragen over hoogtepunten en dieptepunten in zijn carrière is Peter Jansen heel kort: 'daar ben ik nog veel te jong voor, dat komt wel in mijn memoires, na mijn pensioen.'"

Curriculum Vitae:

Naam:	Peter Jansen
1946	Geboren te 's-Hertogenbosch
1964	Eindexamen HBS-B St. Janslyceum te 's-Hertogenbosch
1964 - 1970	Medische studie K.U. te Nijmegen
1971 - 1973	Farmacologie K.U. te Nijmegen.
1973 - 1976	Hepatology, Albert Einstein College of Medicine, New York
1977	Artsexamen KU Nijmegen
1977 - 1982	Opleiding tot Internist; Academisch Ziekenhuis te Nijmegen.
1982 - 1984	Opleiding tot MDL-arts; Academisch ziekenhuis te Nijmegen.
1984 - 1986	Universitair docent/hoofddocent Afdeling gastro-enterologie Academisch Ziekenhuis te Nijmegen
1986 - 1993	Universitair hoofddocent gastro-enterologie AMC te Amsterdam.
1993 - 2003	Gewoon hoogleraar gastro-enterologie en hoofd afdeling MDL van UMC te Groningen.
2003	Hoogleraar hepatologie AMC te Amsterdam

Ursofalk® 250mg

Indicaties

Dosering mg/kg/dag

PBC Stadium I-III 12 - 15 ^[1,2]
Stadium IV 6 - 8

Oplossen van
cholesterolgalstenen 8 - 10 ^[1]

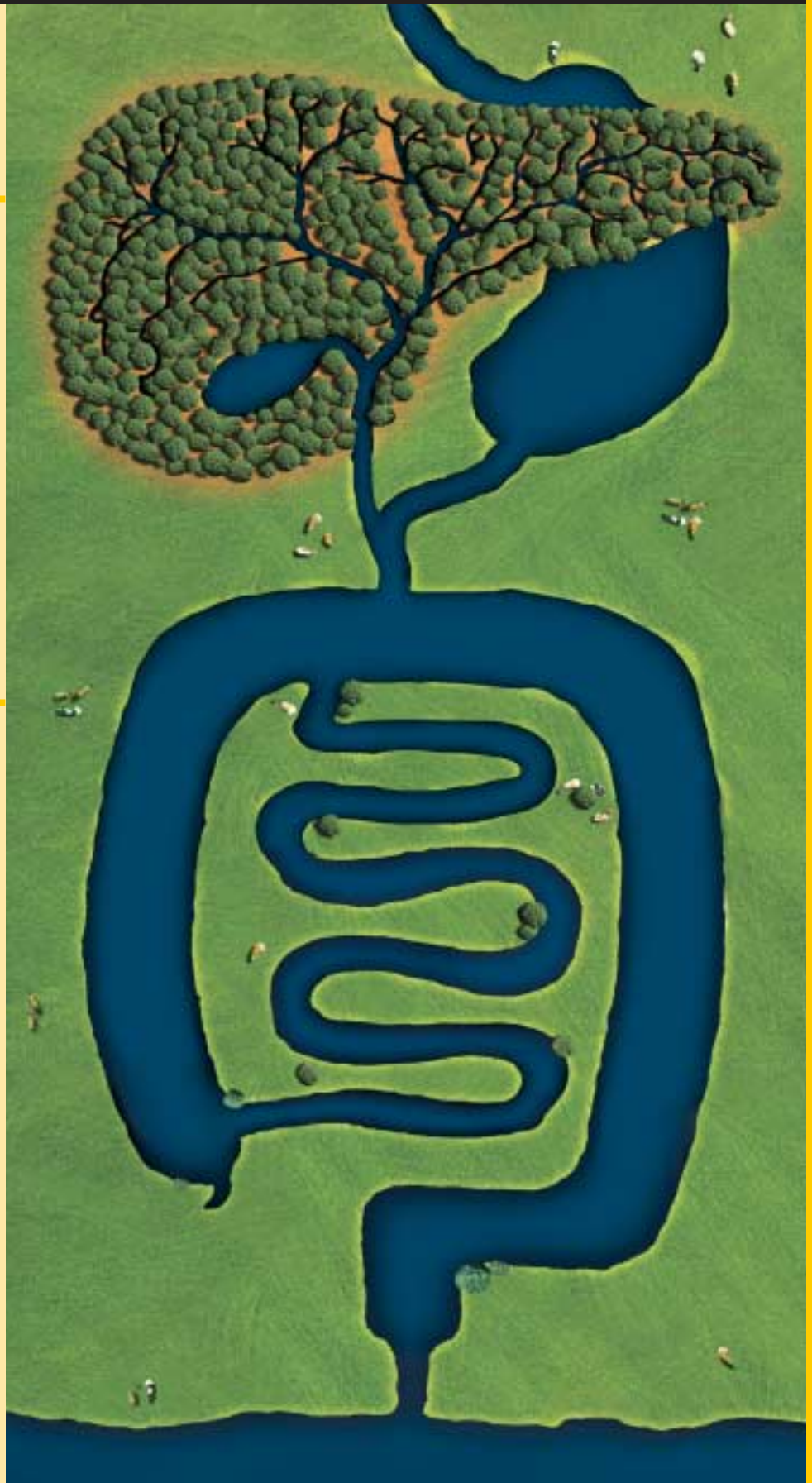
Cystic Fibrosis 15 - 20 ^[1,3,4,5,6]
(bij kinderen, vanaf 6 mnd,
en jong volwassenen)

Aan de literatuur ontleende doseringen

PSC 25 - 30 ^[7]
Hepatitis C 10 - 15 ^[8,9]
Auto-immuun hepatitis 13 - 15 ^[10]

Referenties:

1) 1B1-tekst. 2) Lindor KD et al. Gastroenterol 1996; 110: 1515-18.
3) Colombo C et al. Hepatology 1996; 23:1484-90. 4) O'Brien SM et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:477-83. 5) v.d. Meeberg PC et al. Scan J Gastroenterol 1997; 32:369-73. 6) Lindblad A. et al. Hepatology 1998; 27:166-74. 7) Harnois DM et al. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1558-62. 8) Angelico M et al. Am J Gastroenterol 1995; 90:2:263-69. 9) Poupon RE et al. Scand J Gastroenterol 2000; 35(6):642-9. 10) Czaja AJ et al. Hepatology 1999; 30(6):1381-86.



Gastro-enterologie
is ons terrein



HEPATOLOGY ALERT

Ursodeoxycholzuur en primaire scleroserende cholangitis; het blijft een ongelukkige combinatie

De mediane transplantatie-vrije overleving van patiënten met primaire scleroserende cholangitis (PSC) bedraagt circa 15 jaar. Naast leverfalen is het optreden van cholangiocarcinoom de meest gevreesde complicatie van PSC. Cholangiocarcinoom is de frequentst optredende doodsoorzaak bij PSC. Veel verschillende medicamenten, waaronder D-penicillamine, methotrexaat, corticosteroiden en nicotine zijn zonder positief resultaat getest in klinische trials. Het enige medicament dat in meerdere, meestal kleine, gerandomiseerde studies een verbetering van de serum leverenzymstoornissen liet zien is ursodeoxycholzuur (UDCA). Een verlenging van transplantatie-vrije overleving of preventie van het optreden van cholangiocarcinoom door behandeling met UDCA is echter nog nooit aangetoond.

Recent is de grootste tot op heden uitgevoerde UDCA-PSC studie in *Gastroenterology* gepubliceerd¹. In totaal 219 Zweedse, Noorse en Deense "UDCA-naïeve" PSC patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd naar behandeling met placebo of een relatief hoge dosis UDCA (17-23 mg/kg lichaamsgewicht). De behandeling werd gedurende een periode van vijf jaar gegeven. Het gecombineerde eindpunt "dood of levertransplantatie" trad in 7.2% van de patiënten in de UDCA-groep en 10.9% van de patiënten in de placebo-groep op ($p=0.37$). Zeven patiënten ontwikkelden een cholangiocarcinoom; drie in de UDCA-groep, vier in de placebo-groep. Verder was er evemin een verschil in kwaliteit van leven tussen beide groepen. Al met al werden in deze studie helaas wederom teleurstellende effecten van UDCA op het beloop van PSC gevonden.

Ligt dit aan UDCA of ligt dit aan de opzet van de studie? Een tevoren uitgevoerde statistische power-analyse toonde aan dat 346 patiënten geïncludeerd hadden moeten worden om een reductie van het optreden van dood of levertransplantatie met 50% aan te kunnen tonen. Slechts 219 van de berekende 346 patiënten konden worden opgenomen in de studie. Het was dus bij voorbaat al onmogelijk een verbetering van 50%, wat op zich al een zeer optimistisch resultaat is, statistisch significant te kunnen aantonen.

De conclusie van de auteurs dat er geen groot effect van UDCA op transplantatie-vrije overleving is, kan ik derhalve dan ook niet delen. In zes tevoren gepubliceerde placebo-gecontroleerde studies met UDCA werden in totaal 282 patiënten geïncludeerd. Samen met de 219

patiënten van de huidige studie levert dit 501 patiënten op die gerandomiseerd zijn tussen UDCA en placebo. Is het niet tijd voor een meta-analyse?

Frank Vleggaar
Afdeling MDL-ziekten
UMC Utrecht

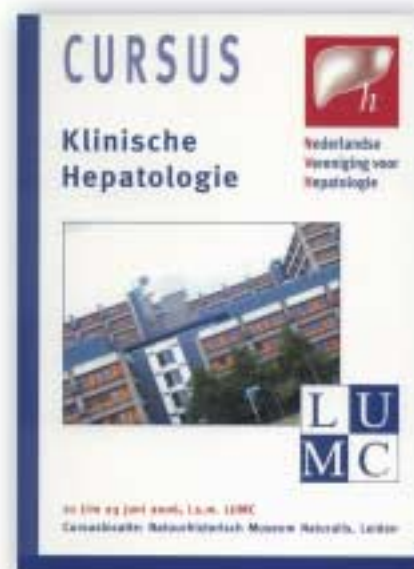
1. Olsson R, Boberg KM, Schaffalitsky de Muckadell O, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.

Cursus Klinische Hepatologie 2006 te Leiden

De onlangs te Leiden georganiseerde cursus Klinische Hepatologie is door de deelnemers in de evaluatie uitstekend beoordeeld.

De cursus werd als leerzaam, praktisch en motiverend ervaren. De voordrachten gaven een goed overzicht van belangrijke onderdelen op diverse vakgebieden. Bijna 60% van de deelnemers was assistent in opleiding voor maag-darm-leverarts of internist. De overige deelnemers

waren voornamelijk mdl-artsen en internisten die deze cursus als bij/nascholing gebruiken. Het bij deze cursus uitgegeven cursusboek werd door de deelnemers zeer gewaardeerd. Leden van de NVH kunnen dit cursusboek opvragen via het secretariaat te Haarlem. Zie rubriek mededelingen op pagina 12.



NVGE-NVH reisstipendia (o.a. ter beschikking gesteld door AstraZeneca en Altana Pharma)

De firma's AstraZeneca en Altana Pharma hebben een aantal reisbeurzen ter beschikking gesteld voor leden van de NVGE en NVH. Daarnaast zijn er eigen middelen t.b.v. reisbeurzen voor leden die daarvoor in aanmerking komen. Aanvraagformulieren kunnen worden opgevraagd bij het secretariaat van de NVGE-NVH via fax (023) 5513087 of postbus 657, 2003 RR Haarlem.

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

Het doel van de vereniging is het bevorderen van de hepatologie in de meest ruime zin van het woord. Er zijn twee secties: basale hepatologie en klinische hepatologie, ten einde ontwikkelingen en activiteiten te stimuleren en coördineren. In voor- en najaar wordt in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie een congres gehouden in Veldhoven. Voor de beste vrije voordracht wordt de Hepatologie-prijs uitgereikt.

Er zijn intensieve contacten met zusterverenigingen, met de patiëntenverenigingen en met de Maag Lever Darm Stichting.

Het lidmaatschap van de vereniging heeft ook directe voordelen zoals reductie op de toegangsprijs van de congressen in Veldhoven, korting van € 50,- op lidmaatschap EASL (dit bedrag wordt door de penningmeester van de NVH aan u overgemaakt na overleggen van een bewijs van betaling van uw contributie aan de EASL) en het geeft u tenslotte recht op mededinging naar reisbeurzen.

De contributie bedraagt € 25,- per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Dr. L. Klomp, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087.

Het lidmaatschap wordt automatisch verlengd tenzij schriftelijk bericht van opzegging is ontvangen vóór 1 november van het lopende jaar.

Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie levert, onder bepaalde voorwaarden, een bijdrage aan de drukkosten van proefschriften. De maatregel is bedoeld om AIO's/OIO's (of onderzoekers met een vergelijkbaar salaris) te ondersteunen. Zie voor voorwaarden: www.hepatologie.org U vindt hier ook samenvattingen van eerder verschenen proefschriften van NVH-leden.

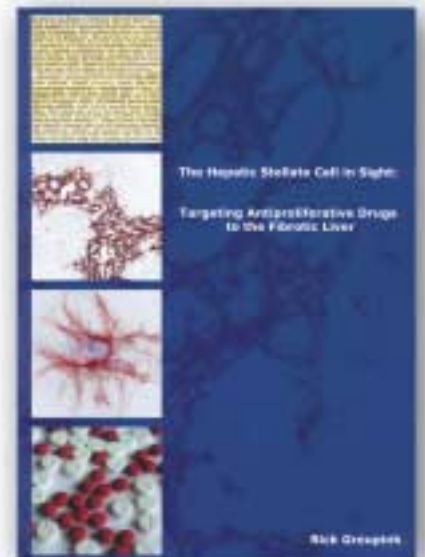
Promoties

Samenvatting proefschrift Rick Greupink: 'The hepatic stellate cell in sight: targeting antiproliferative drugs to the fibrotic liver'

Promotie 23 juni 2006, Rijksuniversiteit Groningen, afdeling farmacokinetiek en drug delivery
Promotores: Prof. dr. K. Poelstra, Prof. dr. D.K.F. Meijer
Copromotor: Dr. L. Beljaars

Leverfibrose kent een progressief verloop en heeft uiteindelijk lever falen en andere levensbedreigende complicaties tot gevolg. Tot op heden is de enige curatieve methode het uitvoeren van een levertransplantatie, met alle risico's van dien. Een toegenomen collageenproductie door hepatische stellaat cellen (HSC) is de oorzaak van de kenmerkende overmatige ophoping van littekenweefsel in de fibrotische lever en tijdens het fibrose proces neemt het aantal HSC bovendien sterk toe als gevolg van een toegenomen celdeling. Het remmen van de proliferatie van deze cellen met geneesmiddelen vertegenwoordigt daarom een relevante behandelingsstrategie, maar dit is nog nooit goed onderzocht. Een belangrijke reden hiervoor is dat deze antiproliferatieve geneesmiddelen veel ongewenste bijwerkingen kunnen veroorzaken doordat de stoffen zich na toediening niet alleen ophopen in de HSC, maar ook accumu-

leren in allerlei andere (lever)cellen en organen. Greupink (Rheden, 1976) heeft daarom onderzocht of het mogelijk is om antiproliferatieve stoffen selectief af te leveren in HSC door de geneesmiddelen te koppelen aan een HSC-selectief dragermolecuul. Dit moet leiden tot een verhoogde concentratie van de geneesmiddelen in HSC, terwijl de accumulatie in andere organen en cellen wordt vermindert. Greupink toonde van de middelen doxorubicine en mycophenolzuur aan dat zij de deling van HSC zeer effectief kunnen remmen. De HSC-selectiviteit van deze middelen werd vervolgens succesvol verhoogd door de stoffen te koppelen aan een eiwit, albumine, dat tevens met mannose-6-fosfaat (M6P) suikergroepen is gemodificeerd. De M6P-

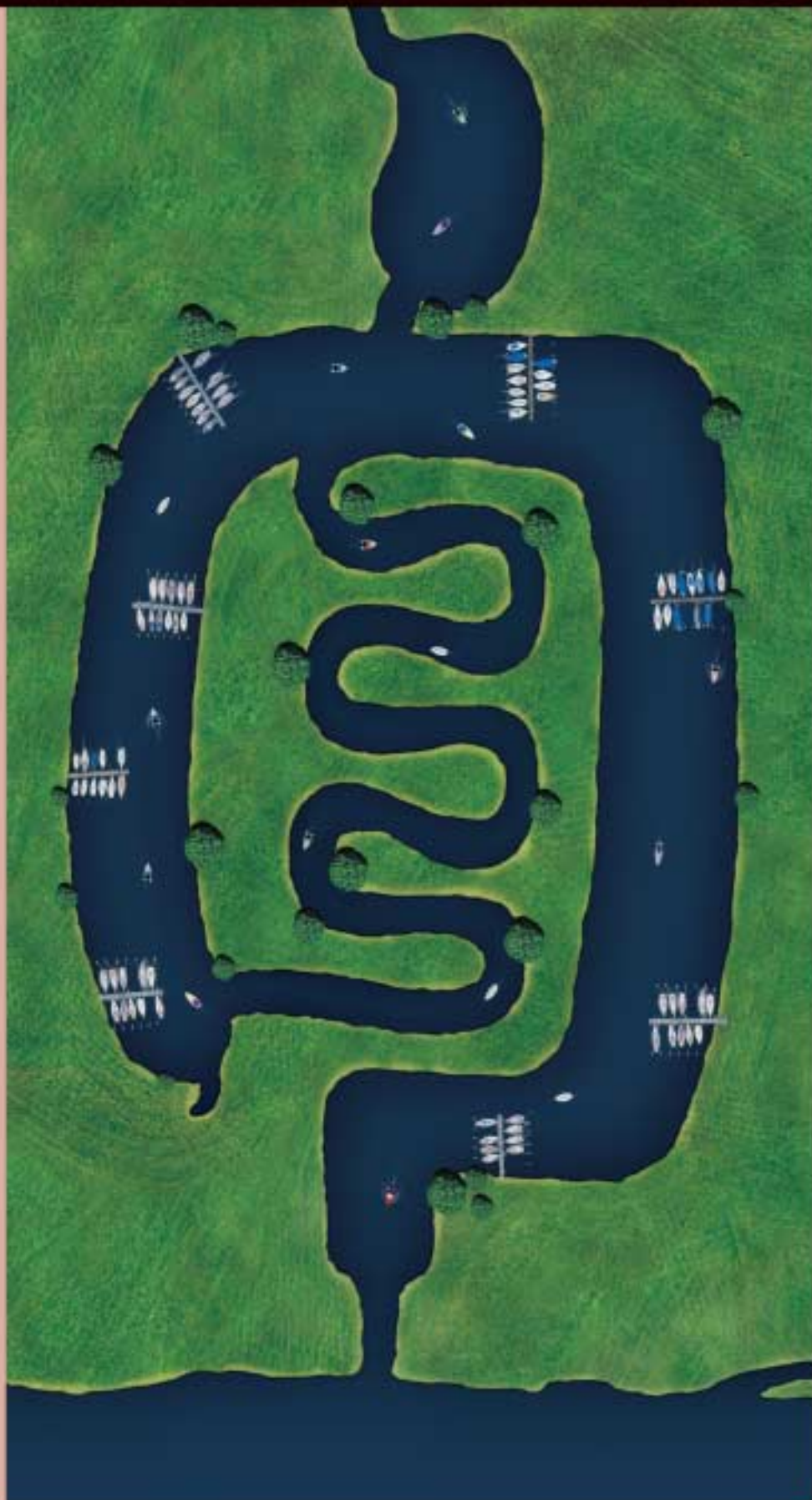


Budenofalk®

- Hét budesonide bij milde tot matige Morbus Crohn
- Effectiviteit vergelijkbaar met prednison^[1,2]
- Werkzame concentraties beginnend in het terminale ileum^[2]
- Aangetoonde effectiviteit tot aan het rectum^[2]
- Significant minder frequent corticosteroid gerelateerde bijwerkingen^[2]

Referenties

- [1] De Weert, S. et al.; Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease; *Gastroenterology* 110, 625-640 (2000)
- [2] Dross, V. et al.; Oral pH-modified budesonide (budesonide versus 6-methylprednisolone) in active Crohn's disease; *Dtsch. J. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 905-909 (1998)



Gastro-enterologie
is ons terrein



albumine conjugaten van zowel doxorubicine als mycophenolzuur *in vitro* bonden selectief aan receptoren op HSC. Dit resulteerde in een effectieve opname van de geneesmiddelen in de doelwit cel wat bovendien leidde tot een krachtige remming van de celdeling. Daarnaast is het ook *in vivo*, in het "galgang ligatie" model voor leverfibrose, mogelijk gebleken beide middelen selectief, en in een farmacologisch actieve vorm af te leveren in HSC. De ontwikkelde constructen vertegenwoordigen de eerste generatie van geneesmiddelen die selectief kunnen worden afgeleverd in hepatische stellaat cellen. Hiermee is de basis gelegd voor het verder uitwerken van een antifibrotische farmacotherapie die selectief aangrijpt op dit celtype.

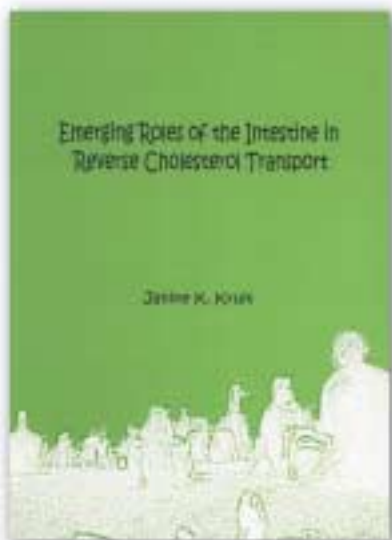
Samenvatting proefschrift Janine K. Kruit: 'Emerging roles of the intestine in reverse cholesterol transport'

Promotie: 12 juli 2006 aan de Rijksuniversiteit Groningen

Promotor: Prof. dr. F. Kuipers, RUG, Groningen

Co-promotor: Dr. A.K. Groen, AMC, Amsterdam

Cholesterol vervult een aantal essentiële fysiologische functies in dierlijk leven, als belangrijk bestanddeel van celmembranen en precursor voor steroïde hormonen en galzouten. Bronnen van cholesterol zijn het dieet en endogene synthese. Een goede balans van cholesterol opname, aanmaak en uitscheiding in het lichaam is erg belangrijk, aangezien hoge plasma cholesterol concentraties, specifiek hoog in de Low-Density-Lipoprotein (LDL) fractie, worden geassocieerd met een verhoogd risico voor hart en vaatziekten. Daarnaast wordt hoge cholesterol concentraties in de High-Density-Lipoprotein (HDL) fractie juist geassocieerd met een lager risico voor hart en vaatziekten. De beschermende werking van HDL cholesterol berust voor een belangrijk gedeelte op de rol van HDL als transport deeltje van cholesterol uit perifere cellen (inclusief macrofagen) naar de lever, waar cholesterol wordt uitgescheiden in gal en het lichaam verlaat via de ontlasting. Deze route wordt de "reverse cholesterol transport" (RCT) genoemd. De lever wordt gezien als verreweg het belangrijkste orgaan in deze route, doordat de lever HDL produceert en cholesterol uitscheidt naar de gal. Werk beschreven in dit proefschrift laat zien dat dit



concept moet worden veranderd. In dit proefschrift is de rol van de darm in de RCT route onderzocht gebruik makend van verschillende muis modellen en farmacologische stoffen voor (orgaan-specifieke) activatie van nucleaire receptoren. De resultaten laten zien dat de darm een grote rol speelt in de "reverse cholesterol transport" route als cholesterol uitscheidend orgaan en als HDL producerend orgaan. Hierdoor moet de darm worden gezien als potentieel target voor de ontwikkeling van anti-atherosclerotische medicijnen die behalve de cholesterol absorptie remmen ook de cholesterol uitscheiding bevorderen en bloed HDL cholesterol concentraties verhogen.

Proefschriftenservice

Het is voor leden van de vereniging mogelijk om via het secretariaat recente proefschriften aan te vragen. Aan toekomstige promovendi wordt verzocht om een exemplaar van hun proefschrift toe te zenden aan het secretariaat onder vermelding van correspondentie-adres, zodat aanvragen doorgestuurd kunnen worden naar de promovendus.

Recente proefschriften:

- Hereditary tyrosinemia type 1 revisited
Saskia Jacobs, Utrecht
- Essential fatty acid absorption and metabolism in hepatic disorders
Anniek Werner, Groningen
- Insulin sensitivity of hepatic glucose and lipid metabolism in animal models of hepatic steatosis
Aldo Grefhorst, Groningen
- Molecular changes in hepatobiliary function and injury after human liver transplantation
Erwin Geuken, Groningen
- Emerging roles of the intestine in reverse cholesterol transport
Janine K. Kruit, Groningen
- The hepatic stellate cell in sight: targeting antiproliferative drugs to the fibrotic liver
Rick Greupink, Groningen

Samenvattingen van deze - en eerder verschenen proefschriften - kunt u nalezen op www.hepatologie.org (-> onderzoek).

Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



Adres van het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie:
Postbus 657,
2003 RR HAARLEM

