

ITP-Patiëntendag België *PTI-Journée des patients Belgique*

16 - 11 - 2024

Met de medewerking van:
En collaboration avec :



Met de steun van:
Avec le soutien de :

AMGEN

 **NOVARTIS**

 **sobi**

 **BHS**

The background of the slide is a solid light blue color. It is decorated with a pattern of stylized, hand-drawn starfish in a slightly darker shade of blue. There are approximately 10 starfish scattered across the slide, some larger and more prominent than others, creating a subtle, aquatic-themed background.

Leven met mijn ITP

Prof. Ann Janssens & Prof. Catherine Lambert

ITP patiëntendag



Immune Thrombocytopenie

Brussels 16 november 2024

PROF. DR. ANN
JANSSENS

HEMATOLOGIE
UZ LEUVEN

PROF. DR. CATHERINE
LAMBERT

HEMATOLOGY
UCL BRUXELLES



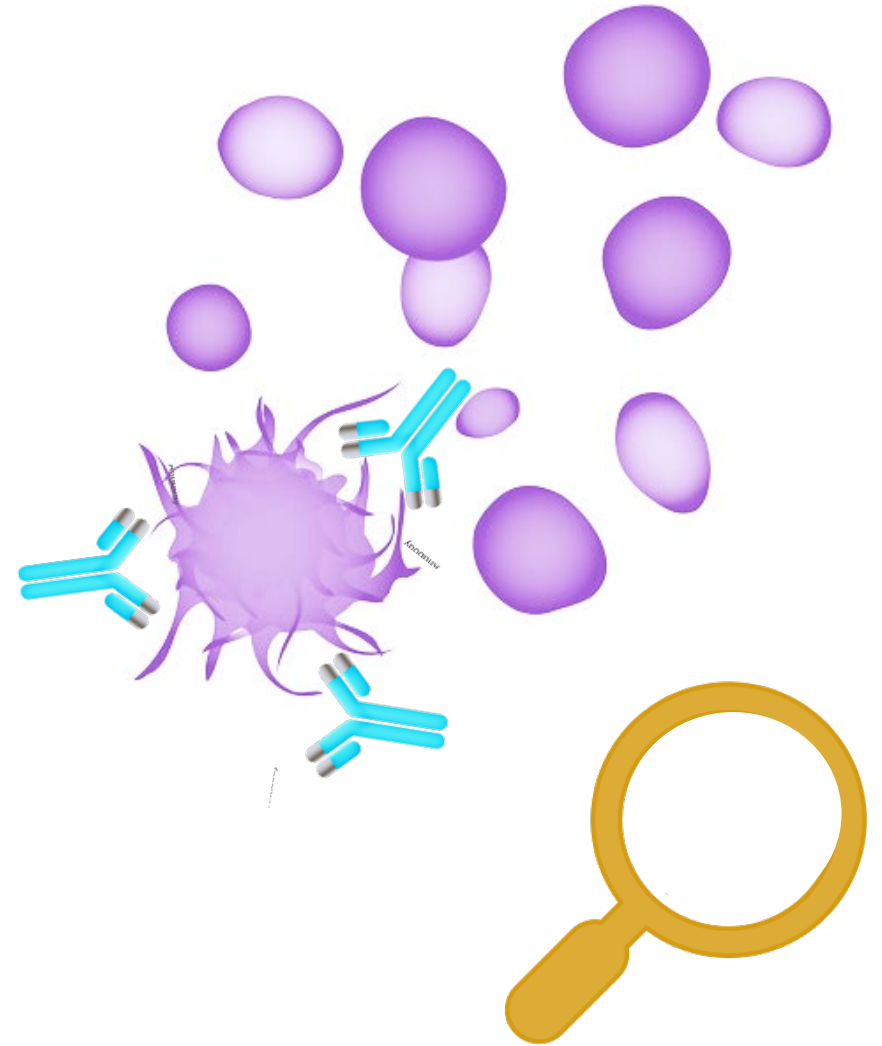
ITP ontcijferd:

“verkenning van de ziekte”

- PROF. DR. ANN JANSSENS
 - HEMATOLOGIE
 - UZ LEUVEN
-

Wat is ITP ?

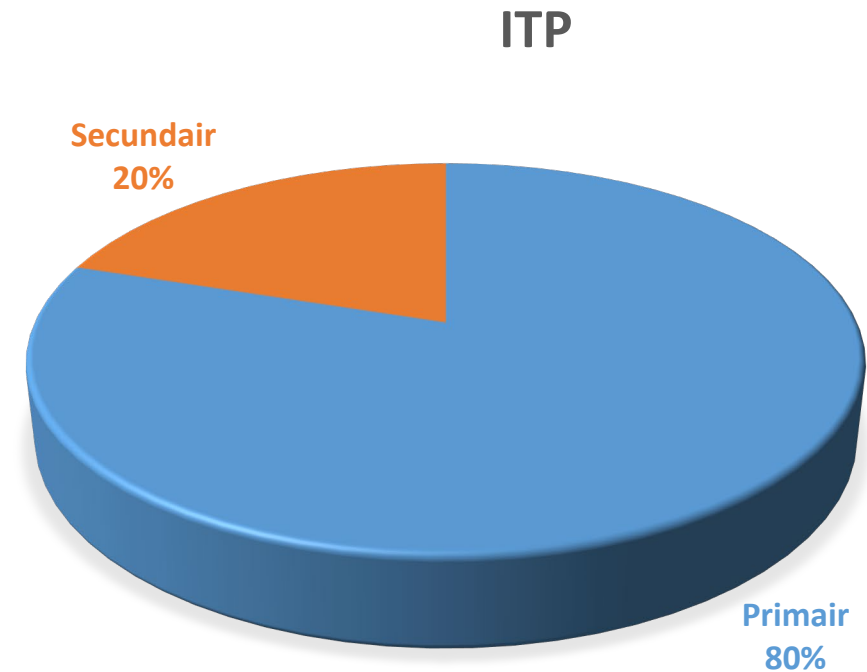
- **Primaire Immune Thrombocytopenie**
 - vroeger Idiopathische Thrombocytopenische Purpura
- is een autoimmuune aandoening die een **tekort aan bloedplaatjes** veroorzaakt met eventueel tekenen van bloeding
- het immuunsysteem maakt **antistoffen** gericht tegen **bloedplaatjes** waardoor deze **vernietigd** worden



Wat is de oorzaak van ITP?

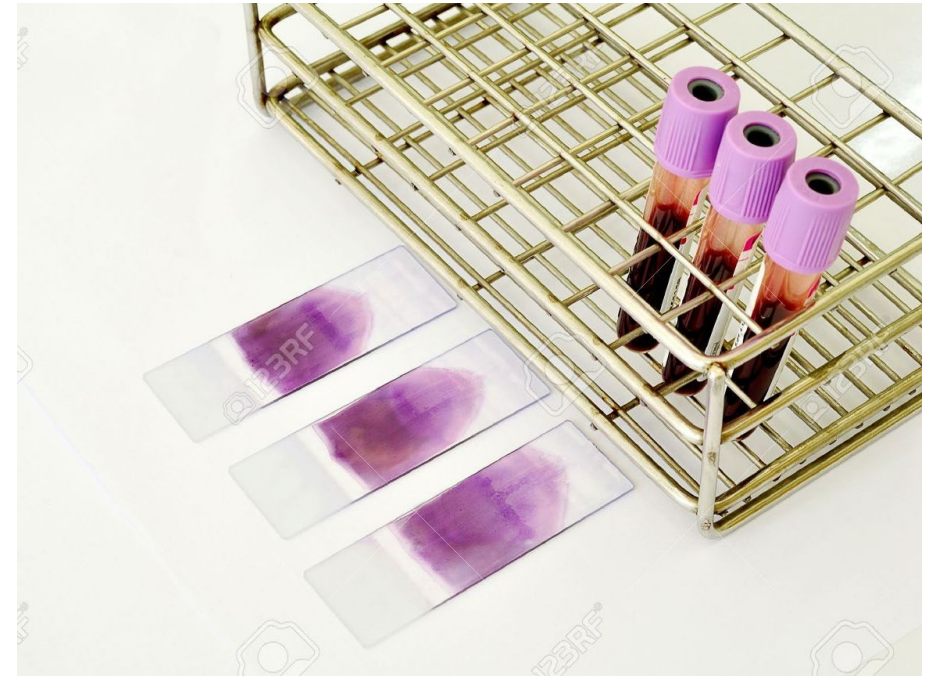
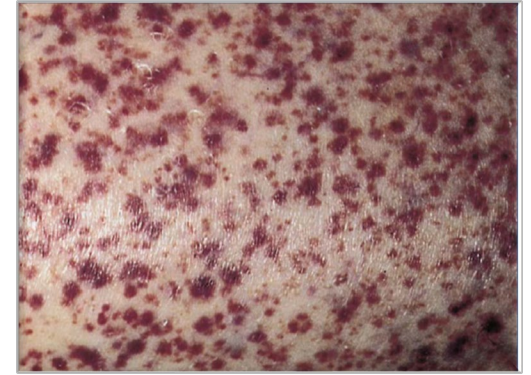


- het immuunsysteem maakt **antistoffen** gericht tegen **plaatjes** waardoor deze **vernietigd** worden
- dit kan veroorzaakt worden door een virus, medicatie, vaccin, andere auto-immuunziekte, ... Dit noemt men een **secundaire ITP**
- meestal kan de oorzaak niet teruggevonden worden en spreekt men van een **primaire ITP**

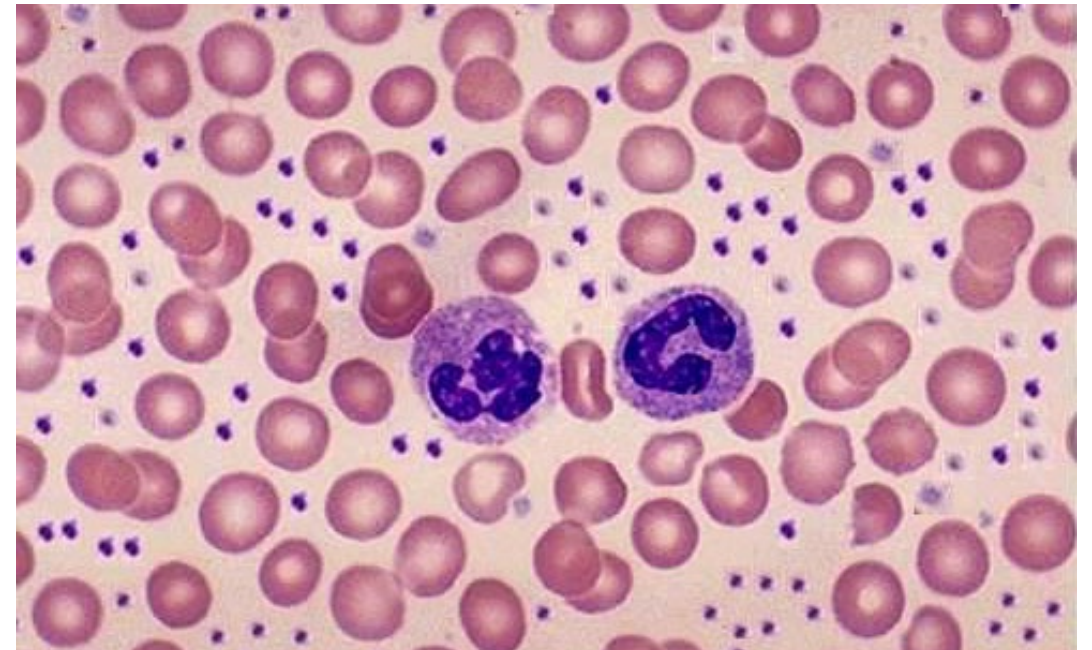
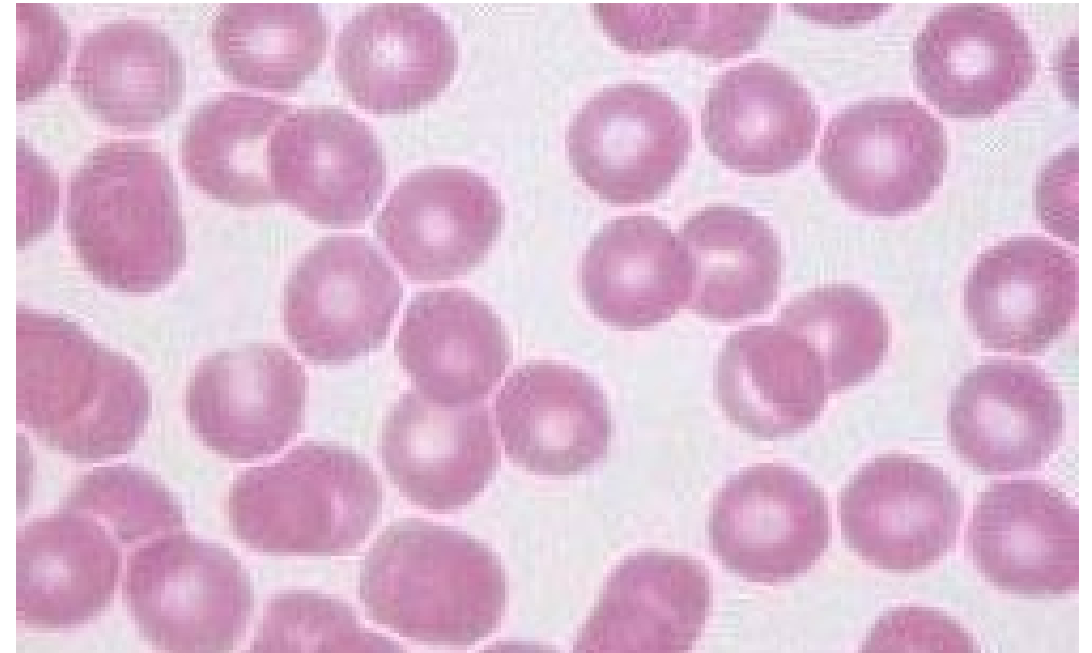
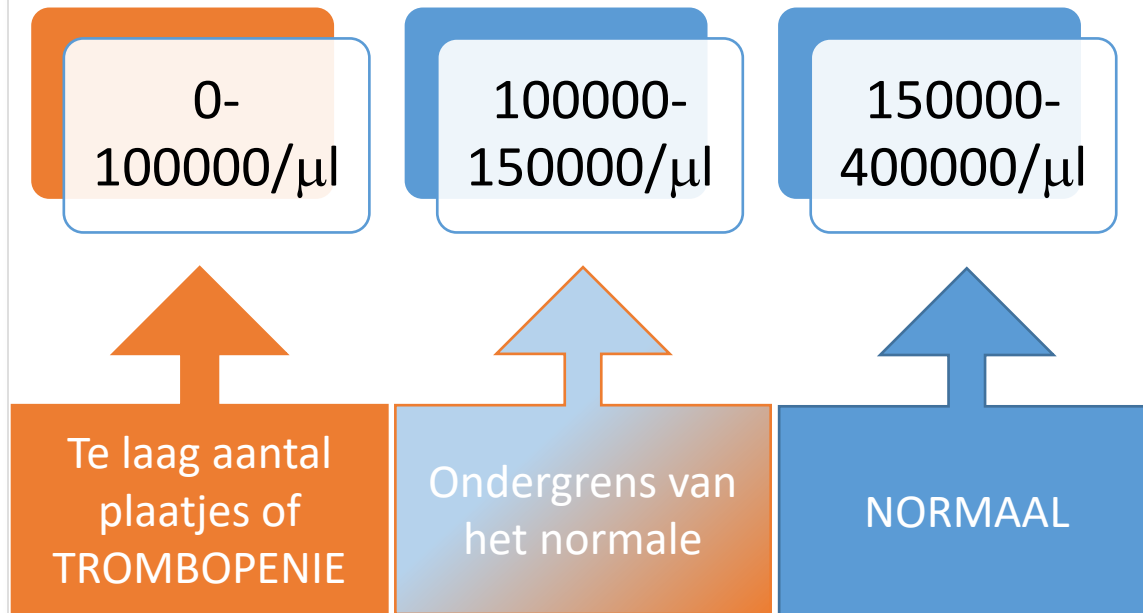


Wanneer vermoeden ITP?

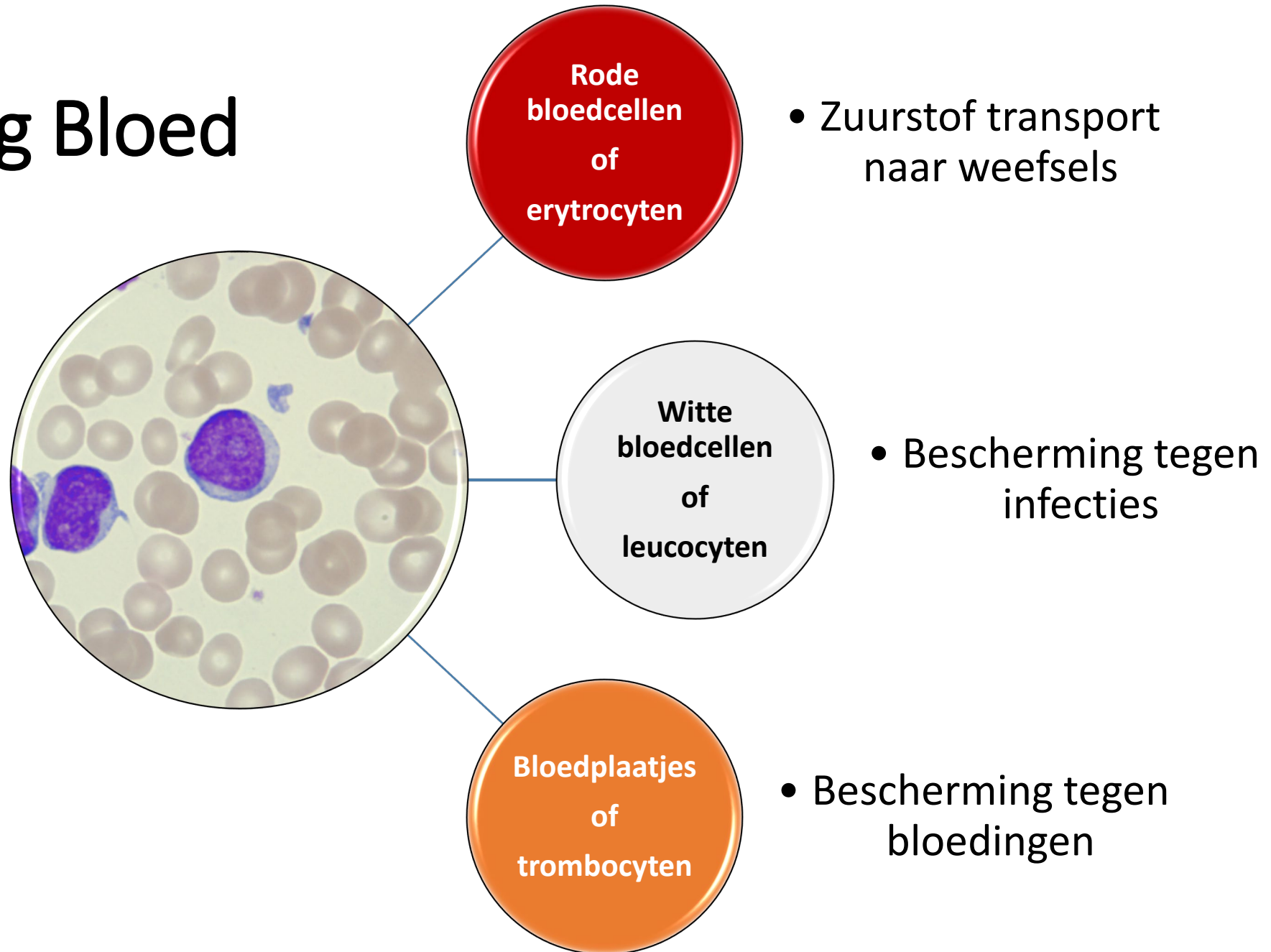
- Symptomen van bloedingen
 - niet altijd aanwezig!
- Bloedonderzoek
 - enkel bloedplaatjes tekort
 - andere bloedcellen normaal

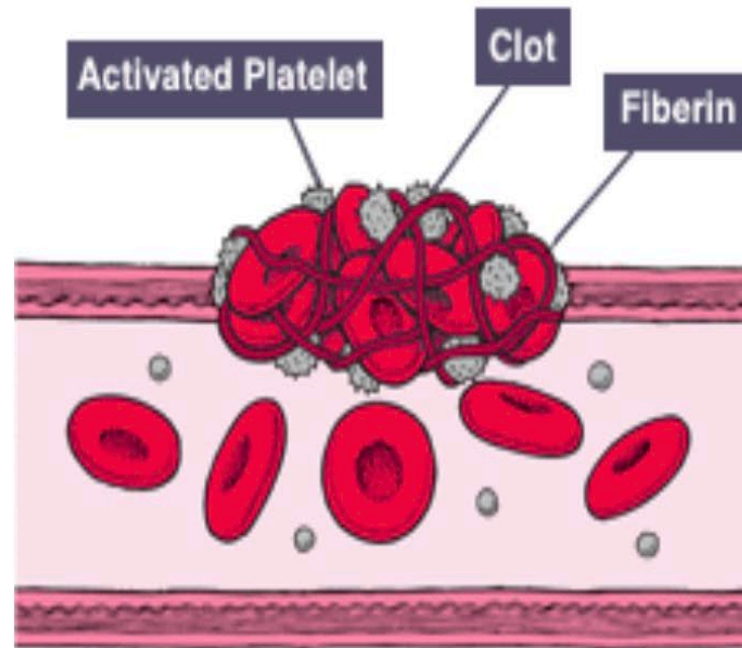
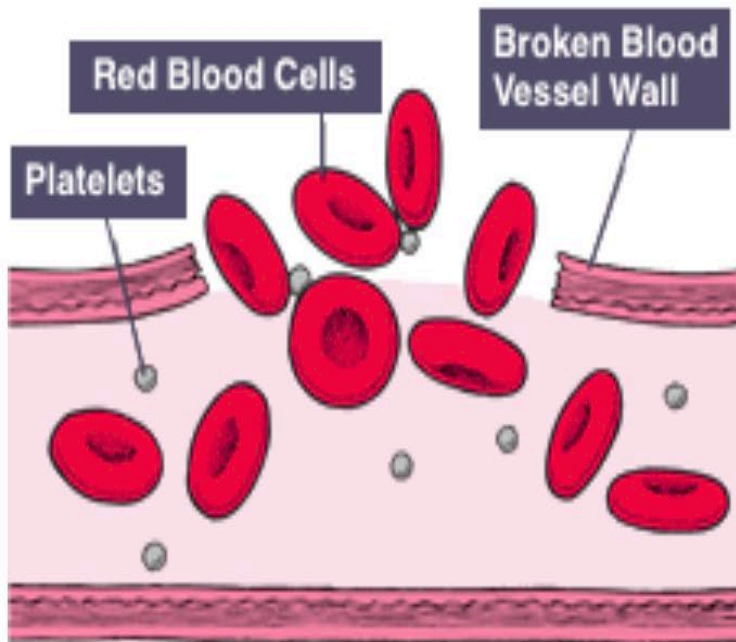


Bloedplaatjesaantal bij ITP?



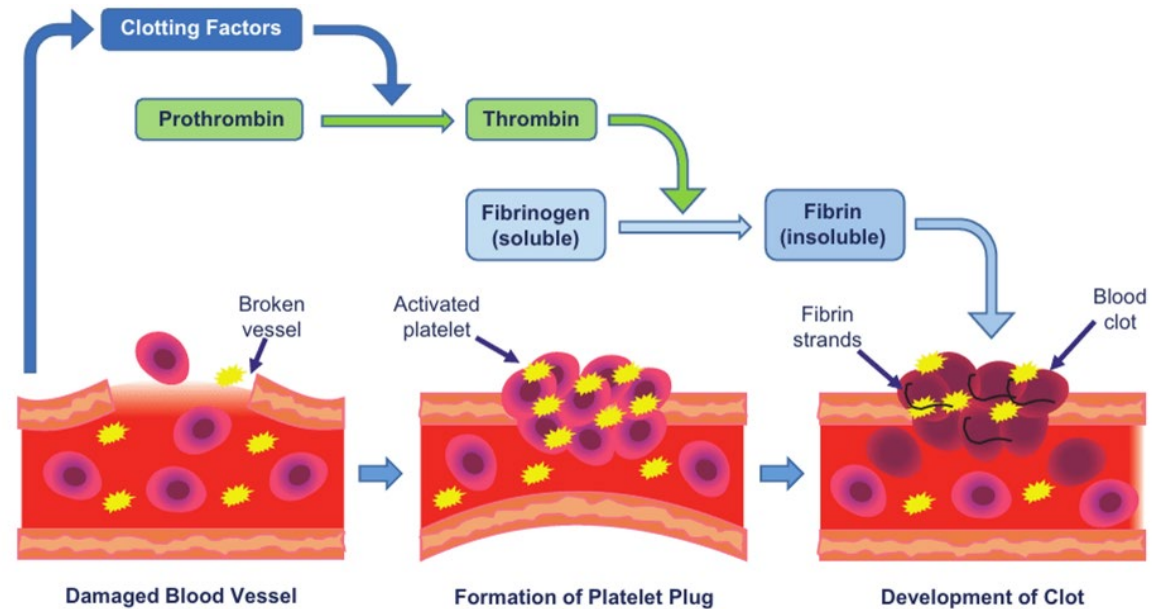
Samenstelling Bloed

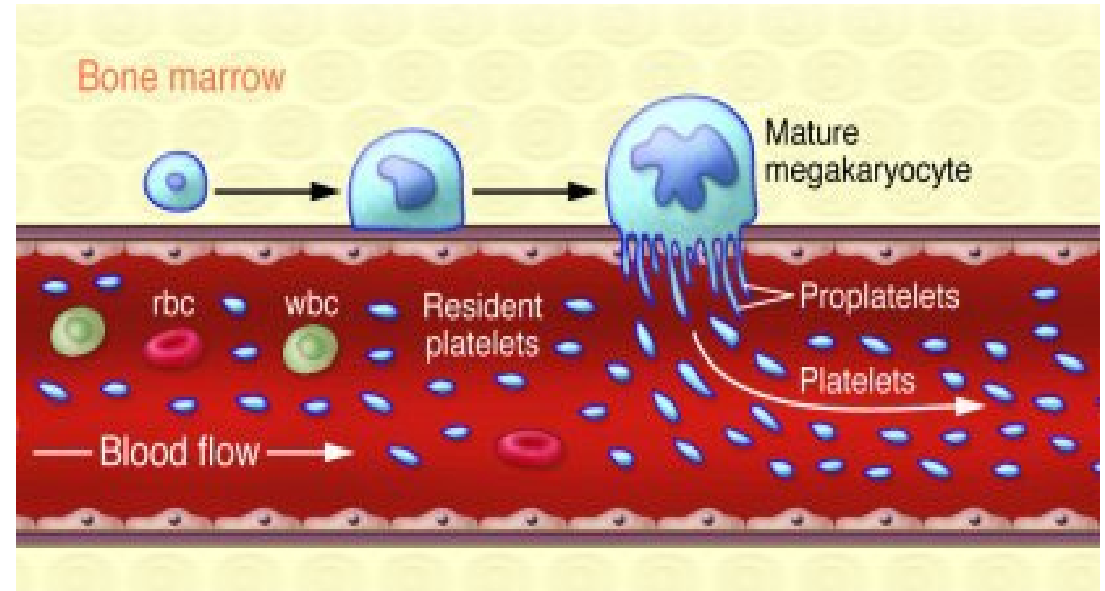
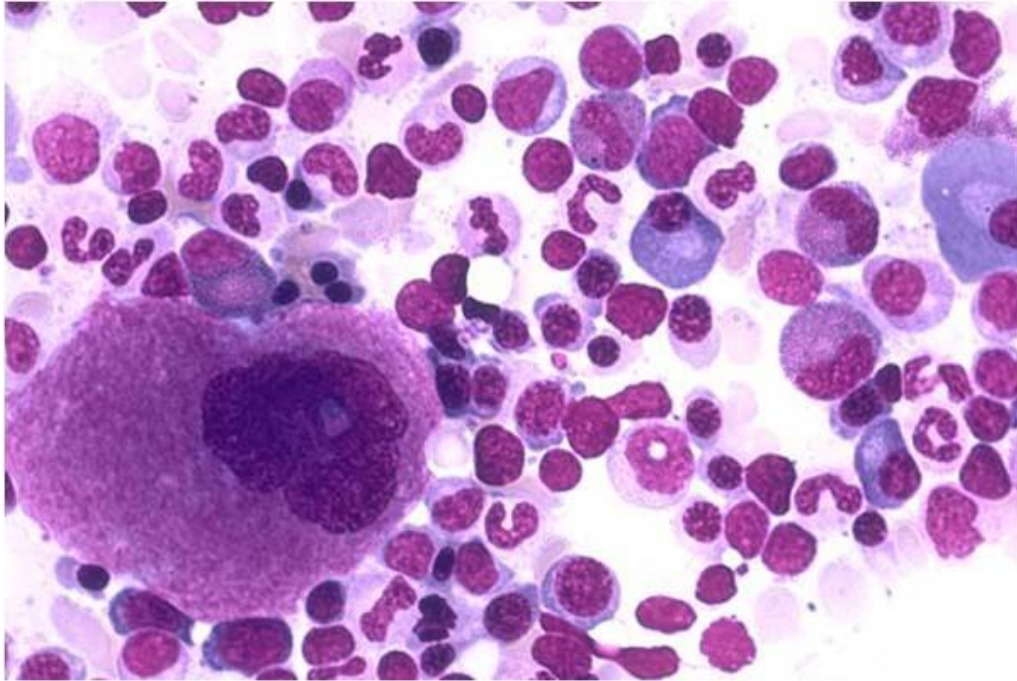




Functie van de
bloedplaatjes

Wat is het verschil
tussen bloedingen
bij ITP en
bloedingen bij een
stollingsziekte?

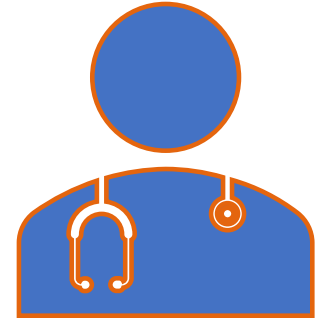
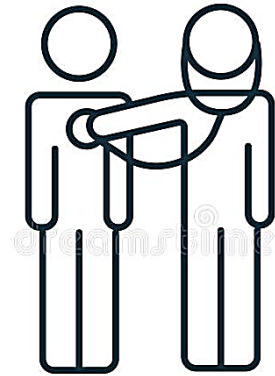




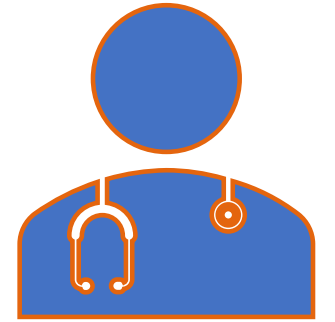
Bloedplaatjes worden gevormd in het beenmerg

Hoe stellen we de diagnose van ITP?

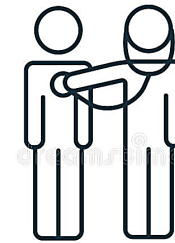
- **Grondige anamnese**
 - Persoonlijk en familiaal
- **Klinisch onderzoek**
- **Bloedonderzoek**
 - Uitsluiten pseudo-trombopenie



Hoe stellen we de diagnose van ITP?



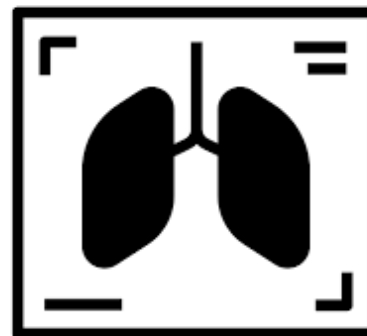
- Grondige anamnese
 - Persoonlijk en familiaal
- Klinisch onderzoek
- Bloedonderzoek
 - Uitsluiten pseudo-trombopenie



PHYSICAL EXAMINATION



- **Beeldvorming** (Rx - echo - ...): vaak uitgevoerd
- **Beenmergonderzoek:** enkel als twijfel over diagnose

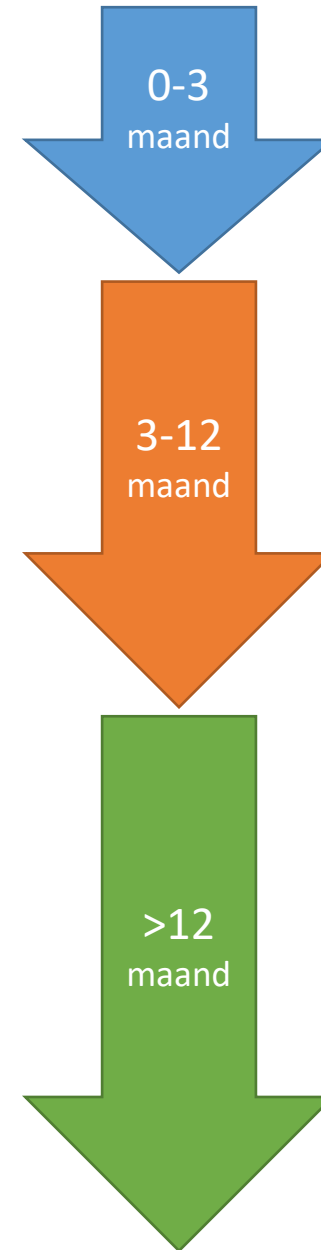


Fazen ITP na diagnose

Acute ITP

Persisterende ITP

Chronische ITP





Epidemiologie ITP?

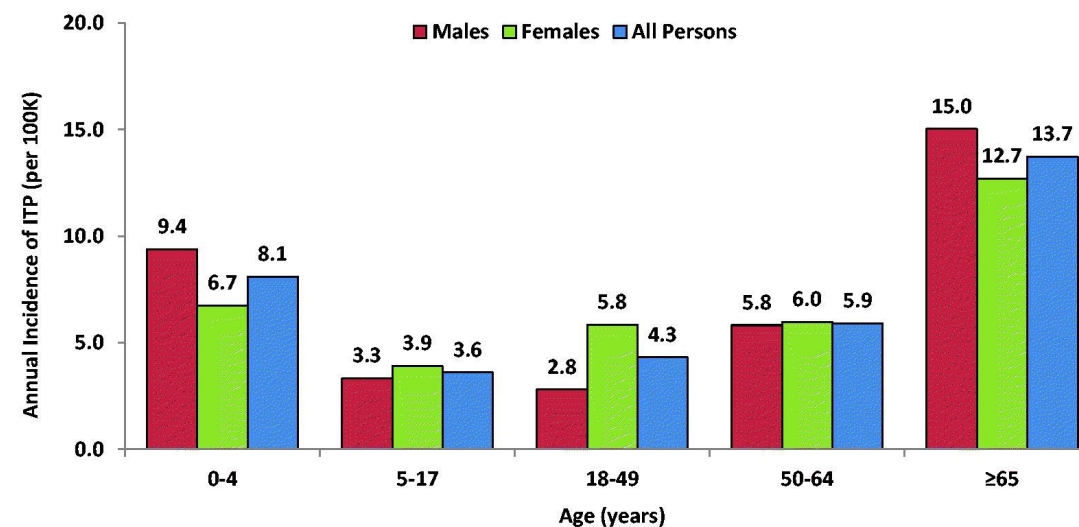
- ITP is een weesziekte

(prevalentie <5/10000 inwoners)

Incidentie ITP (aantal nieuwe diagnoses /jaar)



- ITP wordt op elke leeftijd gezien
- M/V verhouding wisselt volgens leeftijdsgroep
- ITP komt voor bij alle rassen of etnische groepen
- ITP is niet erfelijk
- VS: 6.1/100000 personen (M 5.5 vs. V 6.7)

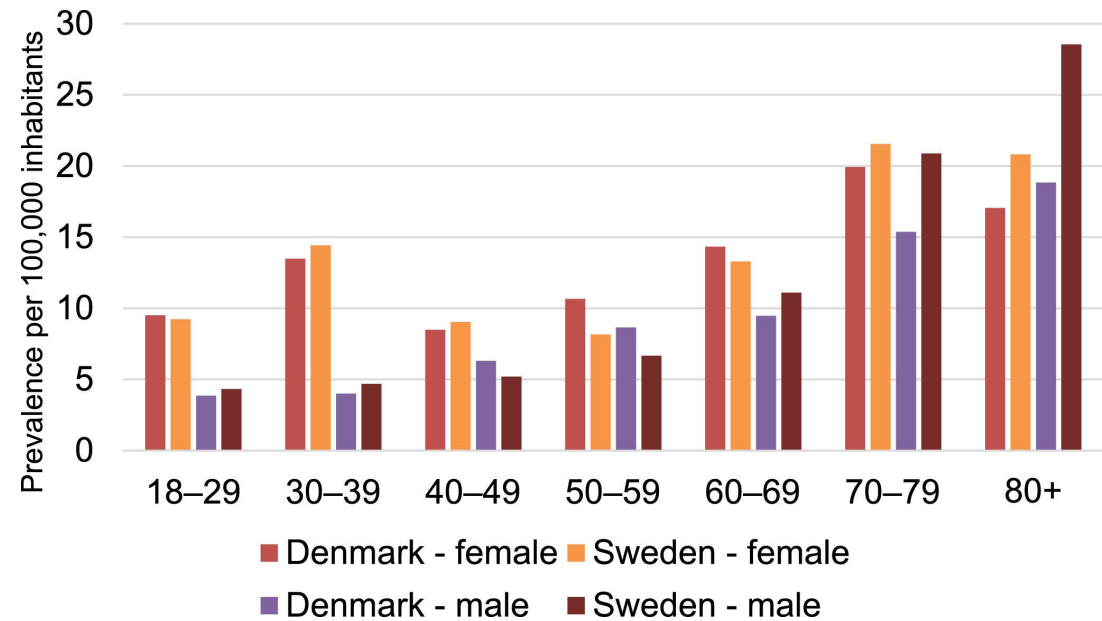


Prevalentie chronische ITP bij volwassenen

(aantal ITP patienten op een bepaald tijdstip)

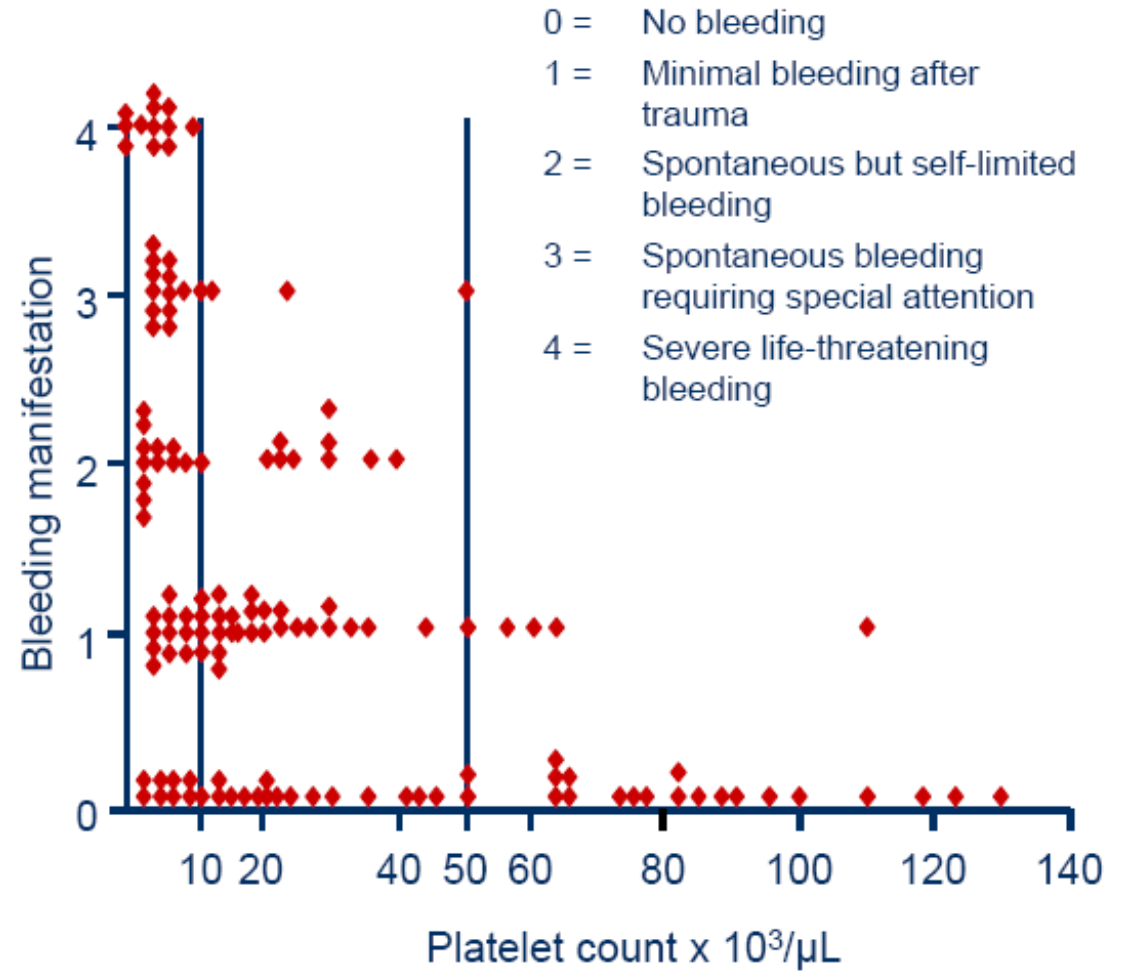


- Prevalentie 2009: $\approx 10/100000$ personen
- 30% > 70 jaar





Plaatjesaantal en ernst van bloedingen



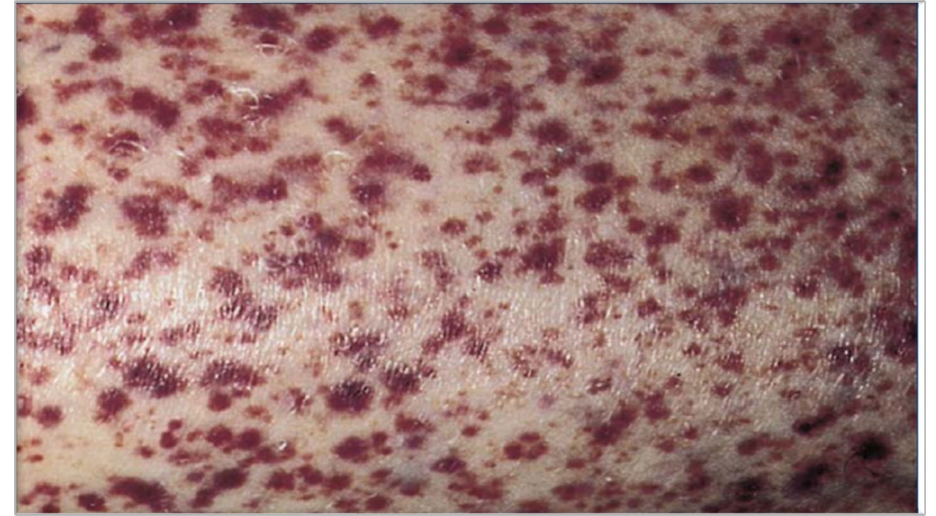
Alert zijn bij
volgende...

 Bloedingsteken



Puntbloedingen

Petechieën-Purpura





Blauwe
plekken
spontaan
of na
beperkt
trauma

hematomen

Blauwe plekken na trauma (val, onderhuidse injecties)



Neusbloedingen

epistaxis



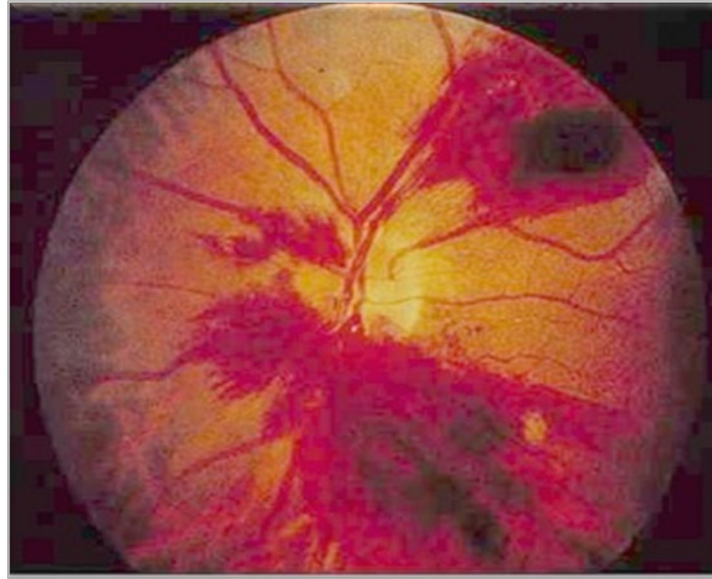
Mondbloedingen



Tandvlees- bloedingen

(spontaan of bij het poetsen)

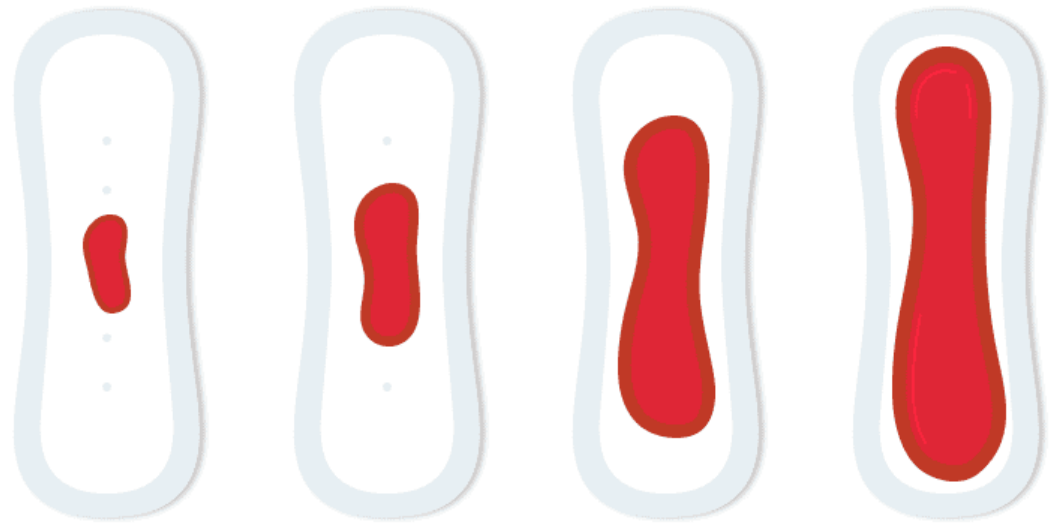




Oogbloedingen



Hevige maandstonden



Bloed in urine

hematurie



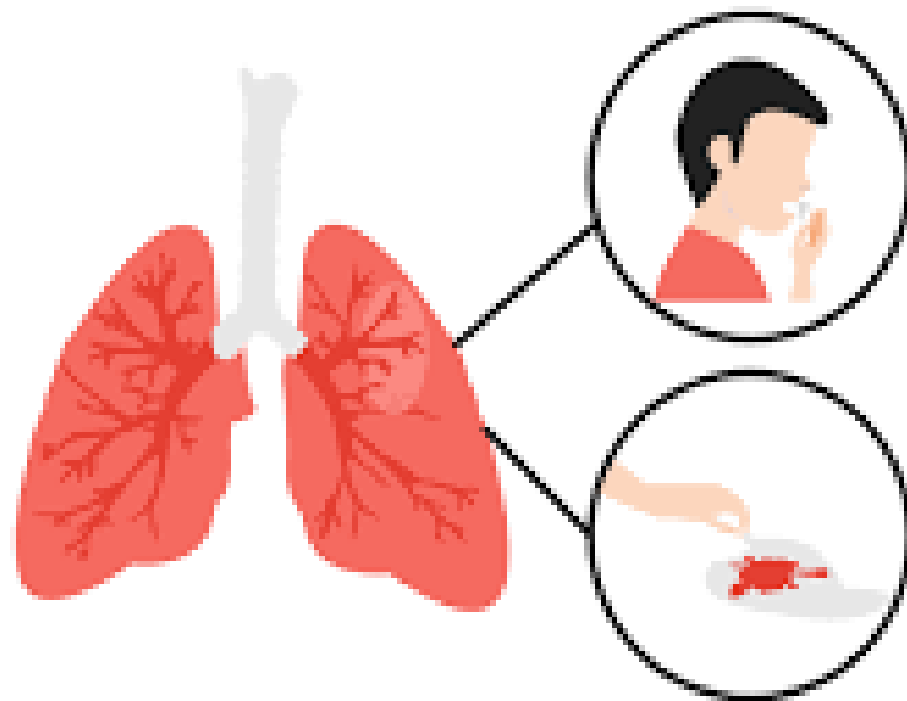
Bloed bij de stoelgang

*rood bloedverlies
vs.
zwarte stoelgang*



Bloed ophoesten

hemoptoë

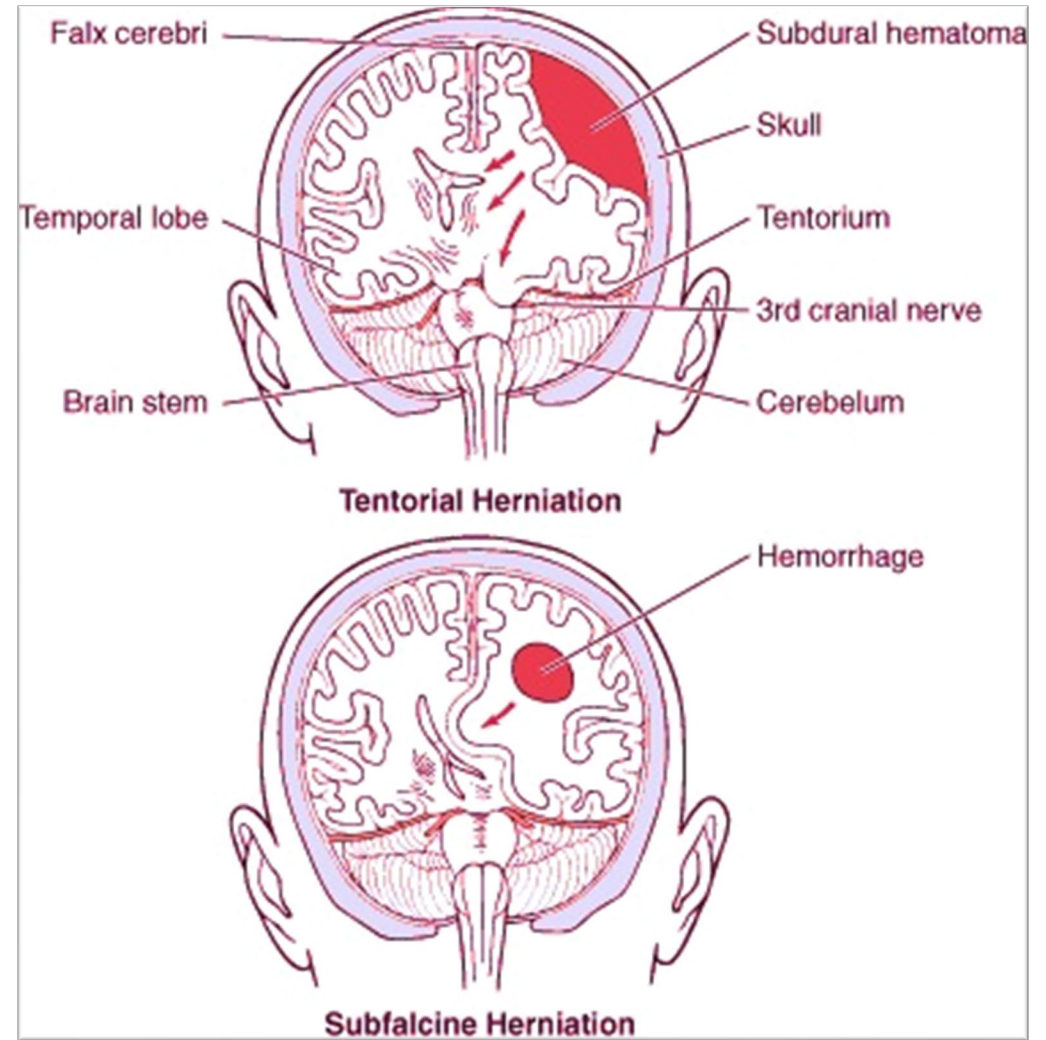


Bloedbraken

hematemesis



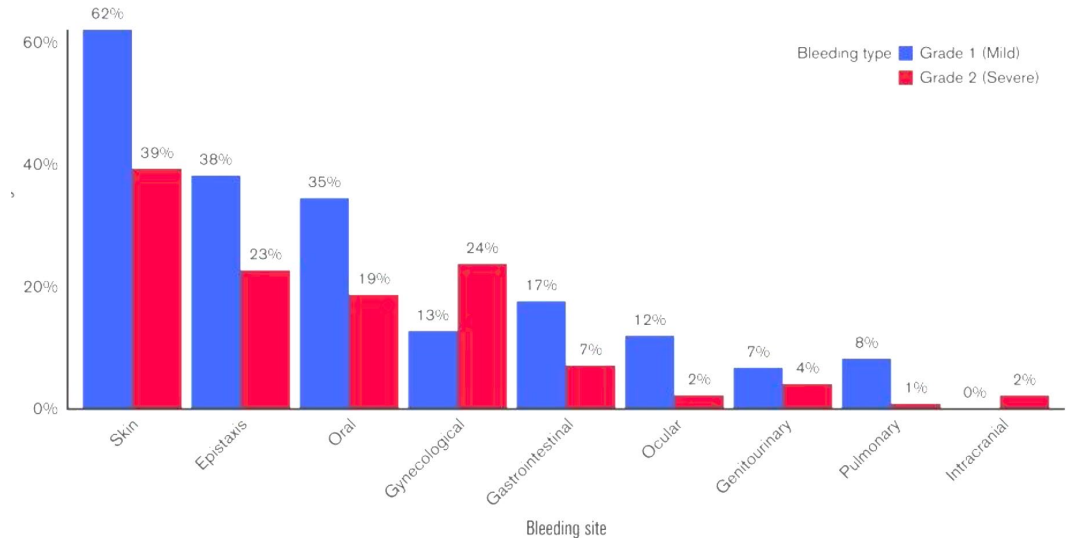
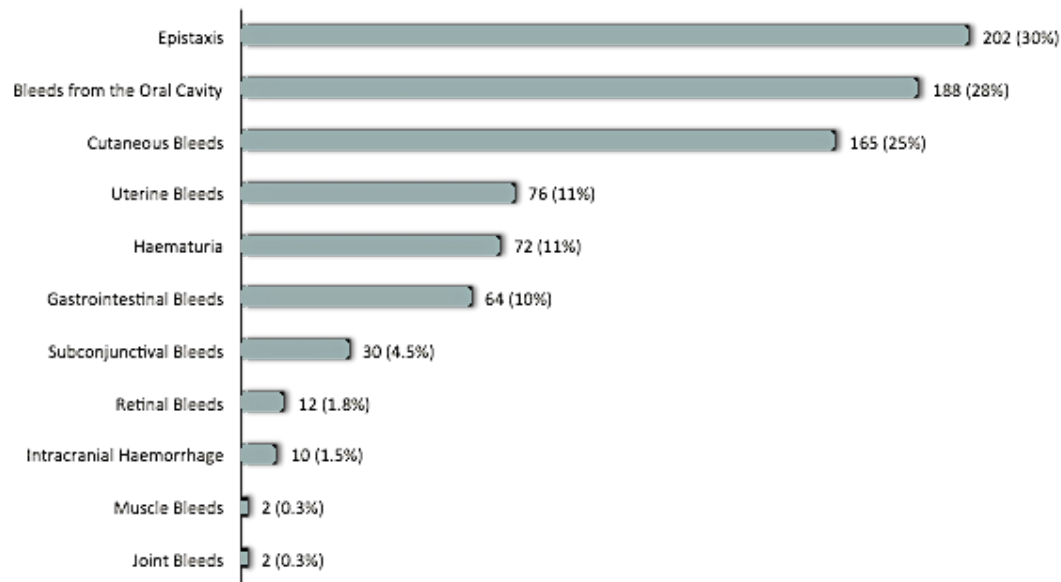
Hersenbloeding



Frequentie bloedingssymptomen bij ITP

UK ITP register

VS Mc Master ITP registry



Vermoeidheid

More women than men reported fatigue at diagnosis and at survey completion

61%



Diagnosis

54%



Survey completion

52%



Diagnosis

42%



Survey completion

Fatigue is not a phenomenon of ageing

56%



18–34 years

Diagnosis

46%



18–34 years

Survey completion

51%



>65 years

Diagnosis

48%

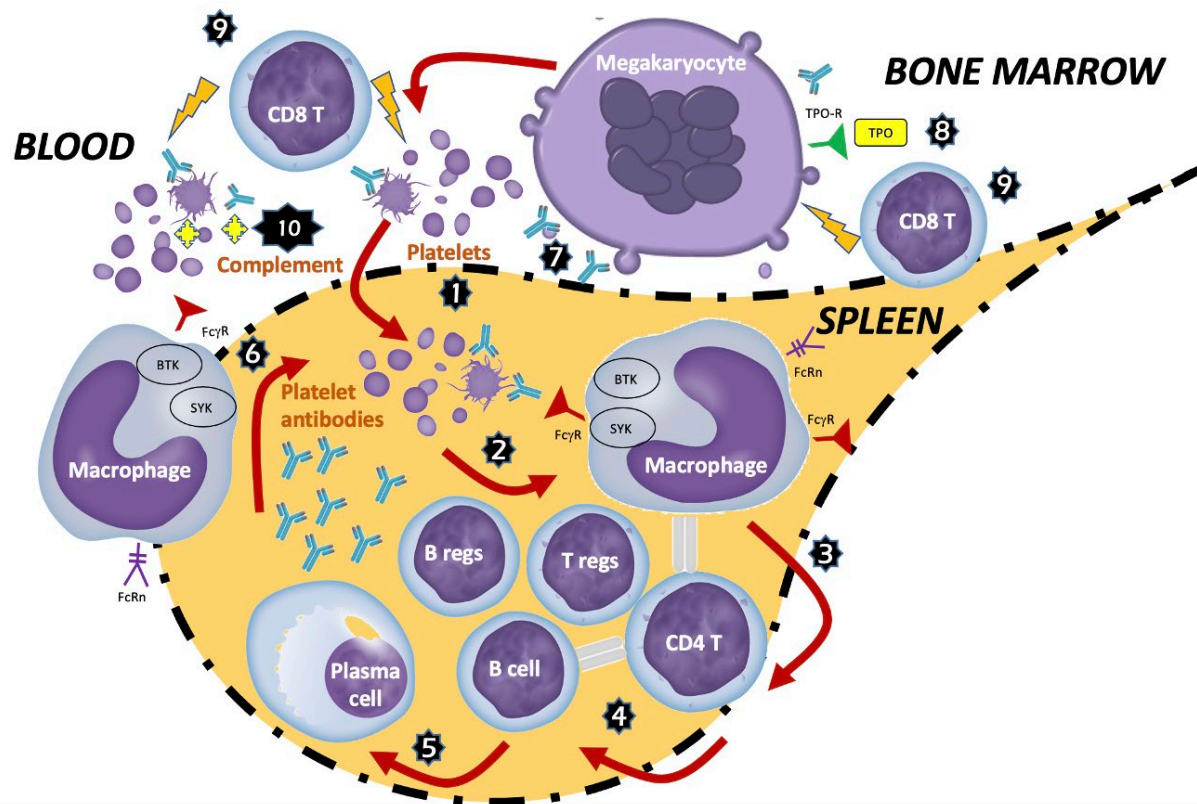


>65 years

Survey completion

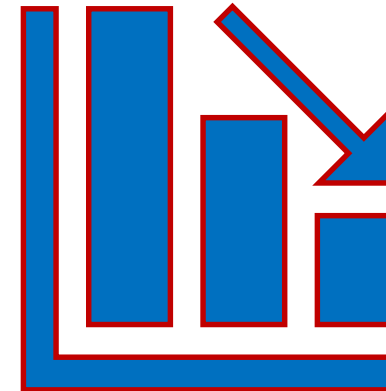


Hoe ontstaat het bloedplaatjestekort bij ITP?



Onderdrukte
plaatjesproductie

Plaatjesdestructie



Veilig plaatjesaantal voor activiteiten ?



Plaatjes > 20-30000/ μ l



Plaatjes > 50000/ μ l



Plaatjes > 80000/ μ l

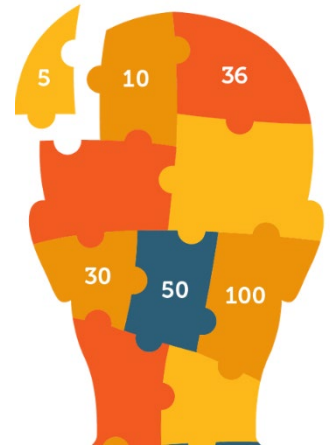
Veilig plaatjesaantal voor een ingreep?

Ga steeds in overleg met de behandelende arts-tandarts!

- | | | | |
|---|------------------------------|---|------------------------------|
| • Tandreiniging: | ≥ 10-20 x 10 ⁹ /L | • Orgaan biopsie: | ≥ 50 x 10 ⁹ /L |
| • Tandextractie (simpel): | ≥ 30 x 10 ⁹ /L | (< bij beenmergpunctie) | |
| • Tandextractie (complex, wijsheidstanden): | ≥ 50 x 10 ⁹ /L | • Kleine ingreep: | ≥ 50 x 10 ⁹ /L |
| • Lumbaal punctie: | | • Bevalling: | ≥ 50 x 10 ⁹ /L |
| gepland | ≥ 40-50 x 10 ⁹ /L | • Grote ingreep: | |
| urgent | ≥ 20 x 10 ⁹ /L | (ook neuro-heelkunde): | ≥ 80 x 10 ⁹ /L |
| • Centrale veneuze catheter: | ≥ 20 x 10 ⁹ /L | • Epidurale anesthesie: | ≥ 70 x 10 ⁹ /L |
| • GI endoscopie met biopsie: | ≥ 20 x 10 ⁹ /L | • Grote Neuro-heelkunde: | ≥ 100 x 10 ⁹ /L |
| • Bronchoscopie: | ≥ 20 x 10 ⁹ /L | • Eén antiplaatjes of antistollingstherapie: | ≥ 30-50 x 10 ⁹ /L |
| • Bronchoscopie met biopsie: | ≥ 50 x 10 ⁹ /L | • Twee antiplaatjes of antistollingstherapie: | ≥ 50-70 x 10 ⁹ /L |
| • Gewrichtspunctie: | ≥ 20 x 10 ⁹ /L | | |

**deze plaatjesaantallen werden gekozen door experts en moeten aangepast worden aan het bloedingsrisico per patient*

ITP ontcijferd: behandelingsmogelijkheden & toekomstperspectieven



PROF. DR. CATHERINE LAMBERT, HEMATOLOGIE, UCL BRUXELLES

Behandeling?



PATIENTEN HEBBEN NOOD AAN EEN VEILIG AANTAL PLAATJES
EN **NIET** EEN NORMAAL AANTAL PLAATJES



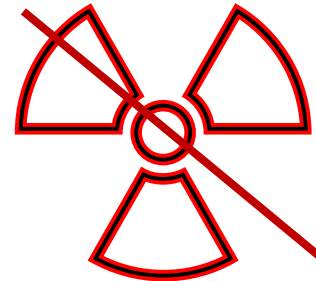
VEEL ITP PATIENTEN HEBBEN GEEN BEHANDELING NODIG

Doel van de behandeling

Verminder bloedingen of risico op bloeding

Minimaliseer blootstelling aan bijwerkingen door therapie

Verminder beperkingen in levensstijl en verbeter kwaliteit van leven



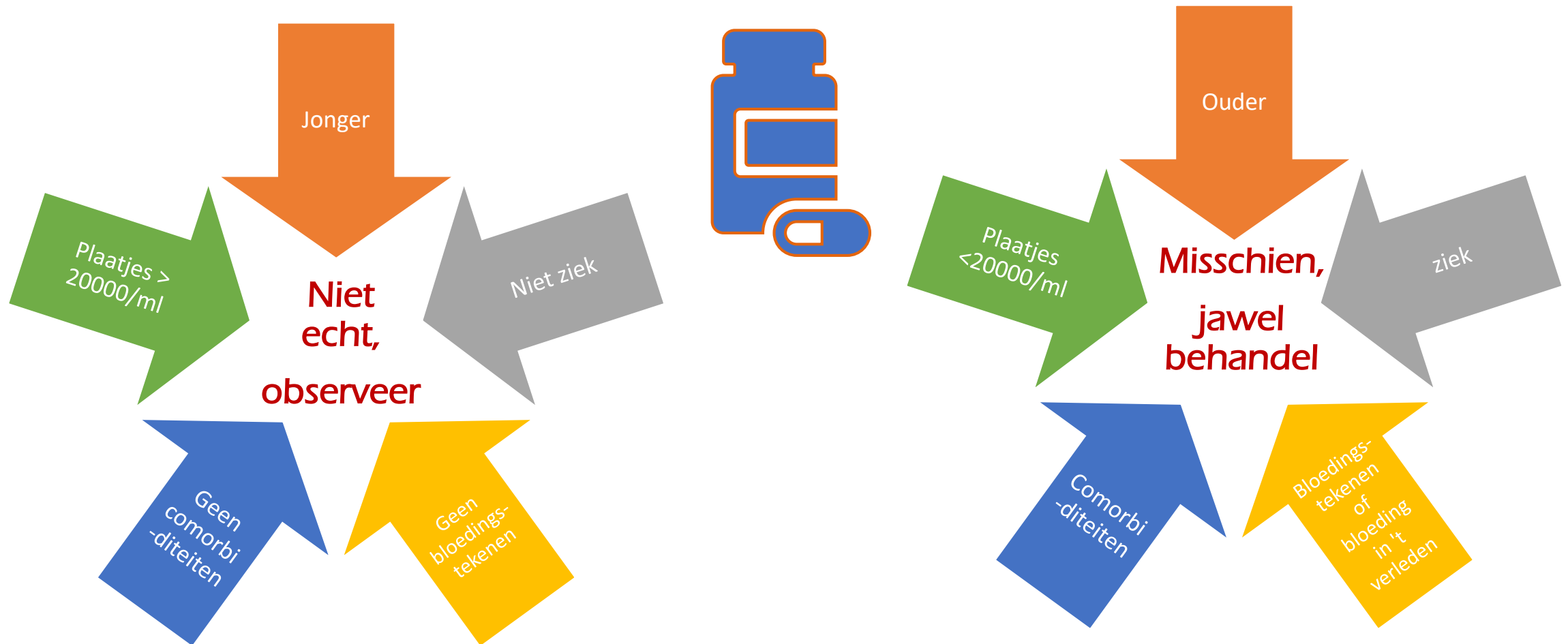
BEHANDELDOELEN BIJ ITP

- Behandel bloedingen met een snelle verhoging van bloedplaatjes
- Volgende bloedingen voorkomen

- Individuele behandeling op basis van de kenmerken van de patiënt
 - Infecties
 - Trombotische voorvallen

- Remissie op lange termijn / medicatievrije respons
- Sommige patiënten blijven recidiveren/refractair na meerdere behandelingslijnen
- Nieuwe therapeutische opties zijn nodig met bij voorkeur minimale toxiciteit

Wanneer start behandeling nodig ?



Is Hospitalisatie Nodig?



Niet echt, observatie!

- Jonger
- Gaat goed
- Geen bloedingen
- Geen comorbiditeiten
- Plaatjes $\geq 20 \times 10^9/L$



Mogelijks wel, opname!

- Ouder
- Gaat niet goed
- Bloedingssyptomen of geschiedenis van bloedingen
- Comorbiditeiten
- Plaatjes $< 20 \times 10^9/L^*$

Evaluatie bij behandeling

Aantal plaatjes

Leeftijd

Co-morbiditeiten

Bloedingsneiging in
het verleden

Andere bloedings-
bevorderende factoren

- Plaatjesdysfunctie of stollingsafwijkingen (clopidogrel, ASA, po anticoagulantie)
- nierfunctiebeperking
- Labiele hypertensie, aneurysmata
- Koorts of actieve infectie
- Ernstig leverlijden of alcoholisme
- Maagzweren

Levenstijl: werk-
hobbies

Tolerantie verwachte
bijwerkingen

Nood aan ingrepen

Afstand tot zorg

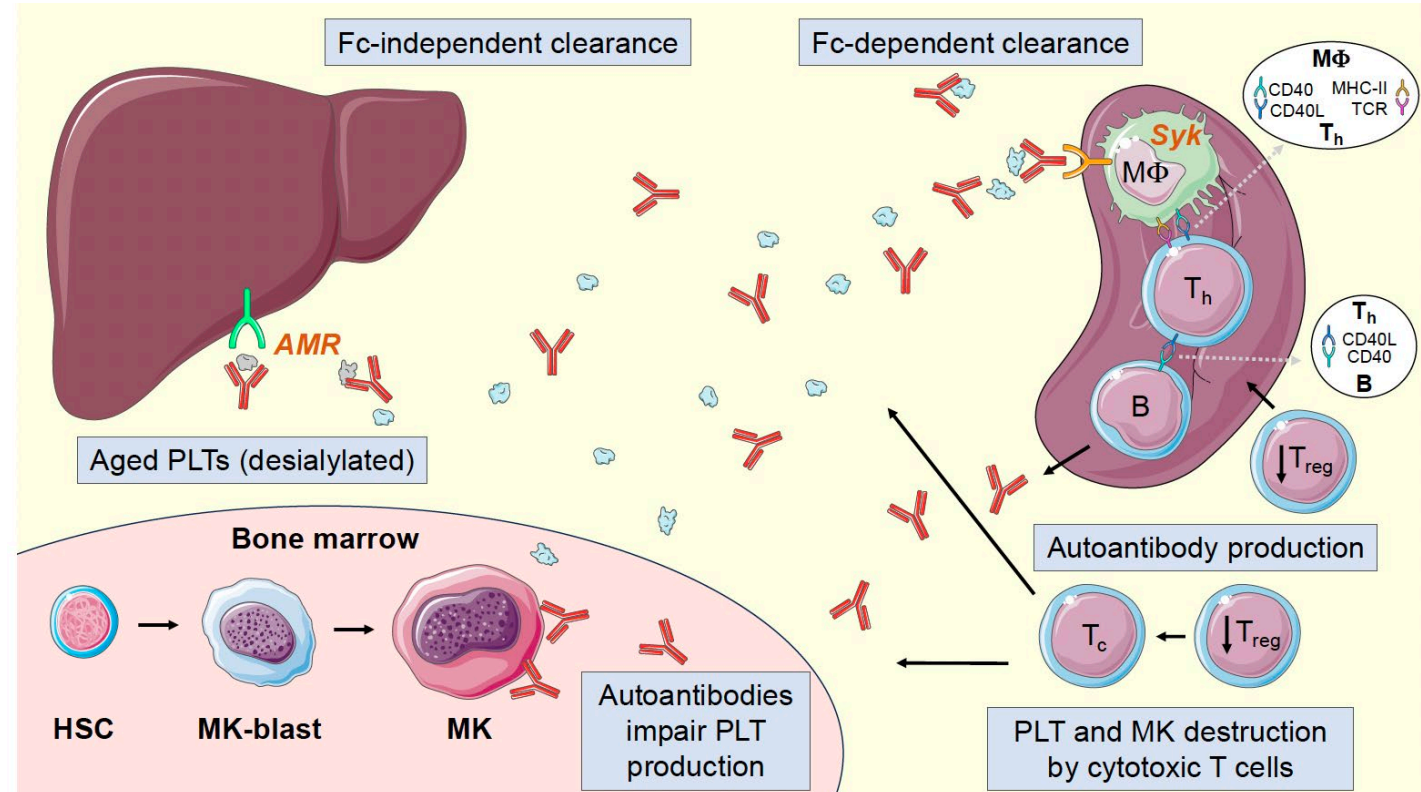
ITP – gerelateerde
vermoeidheid

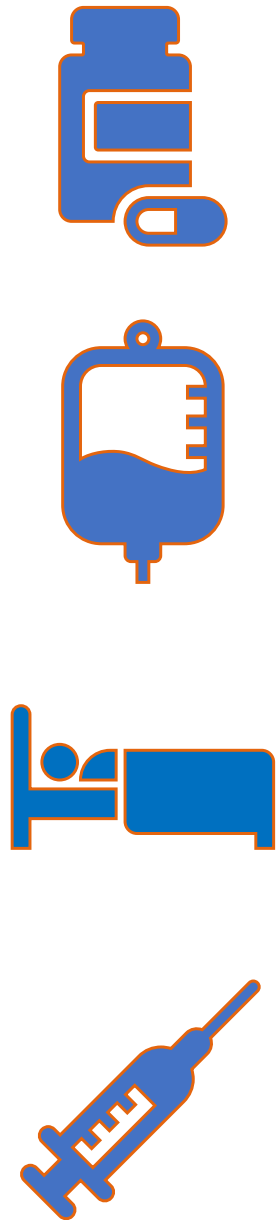
Voorkeuren patiënt

...

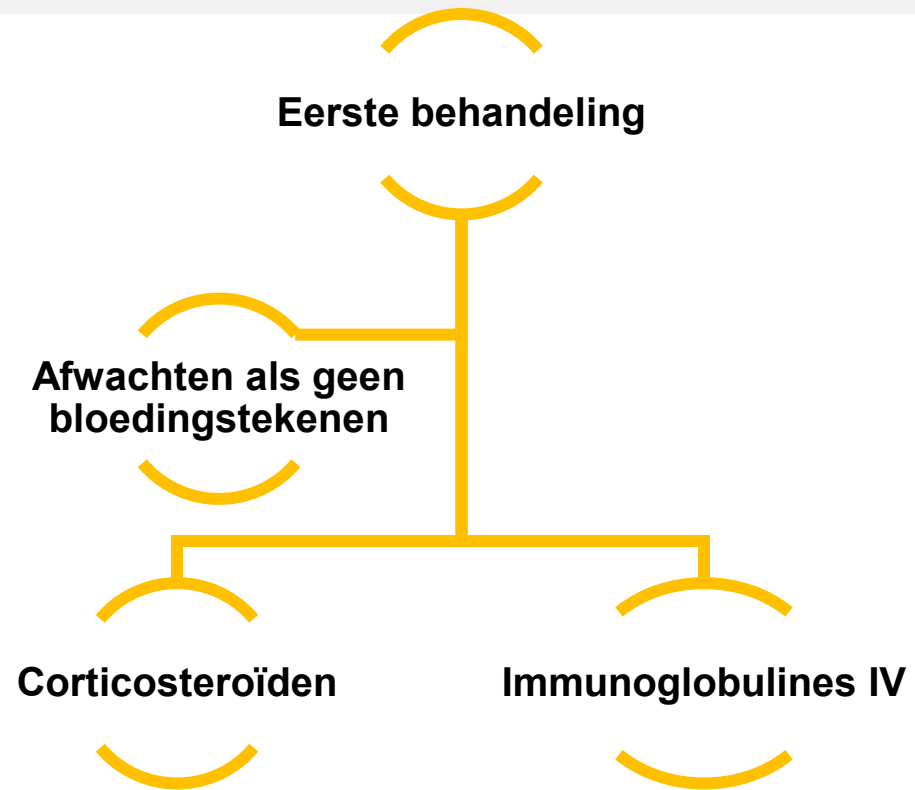
NIEUWE INZICHTEN IN DE MECHANISMES VAN ITP

- Complexe pathofysiologie van ITP
- Versnelde vernietiging van bloedplaatjes + onderdrukking van productie van nieuwe bloedplaatjes
- Meerdere pathways betrokken
- ITP = een syndroom
- Nieuwe therapeutische doelen
- Geïndividualiseerde en precisiegeneeskunde

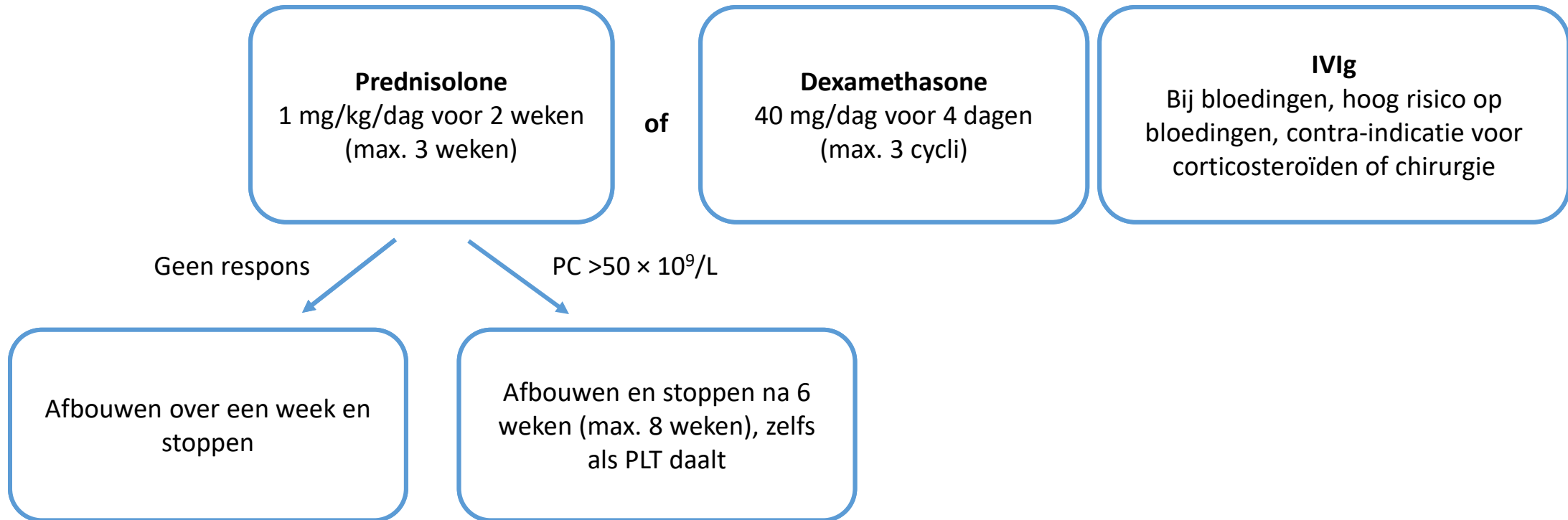


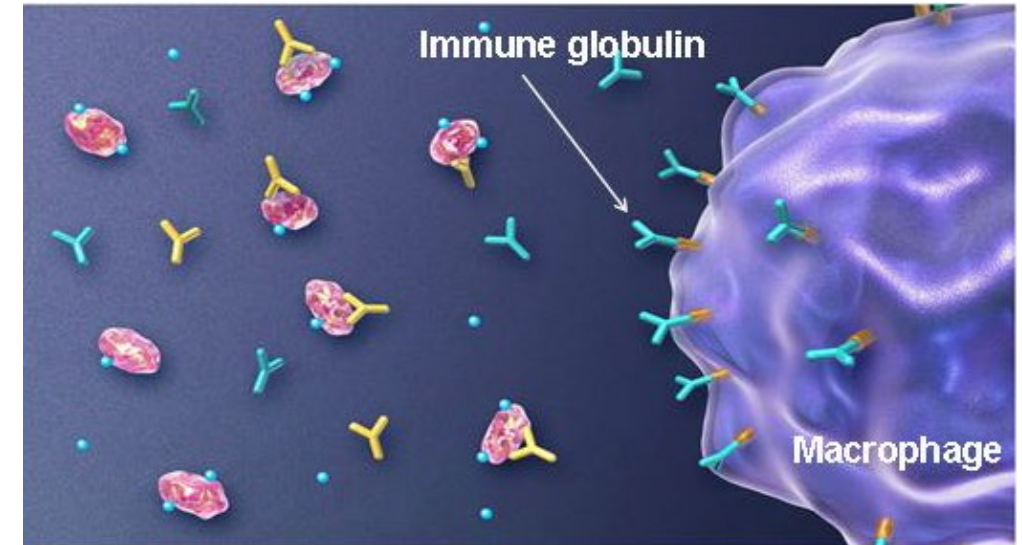
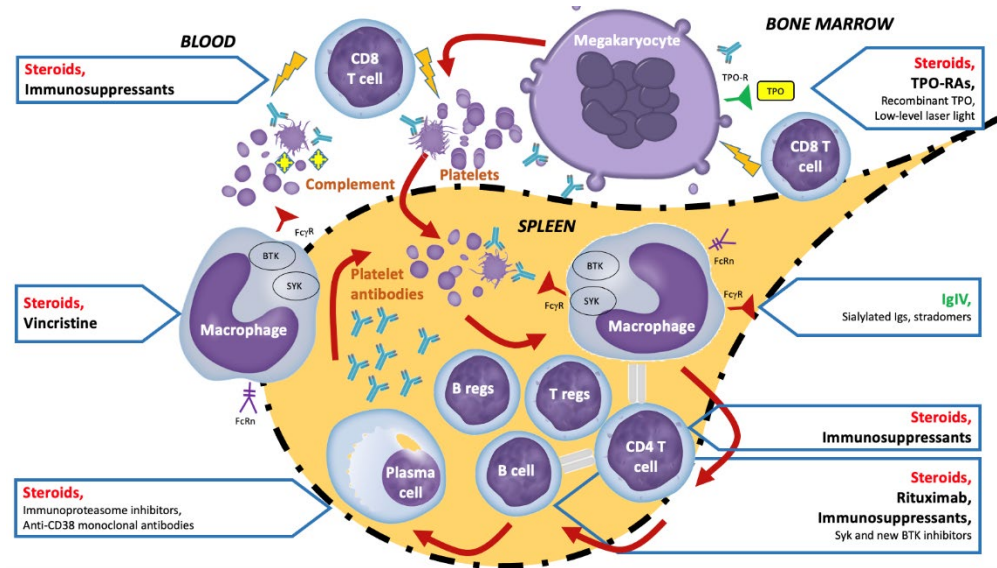


Behandeling van een nieuw gediagnosticeerde ITP of eerste behandeling



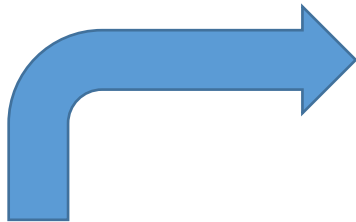
Momenteel aanbevolen eerste behandeling van ITP





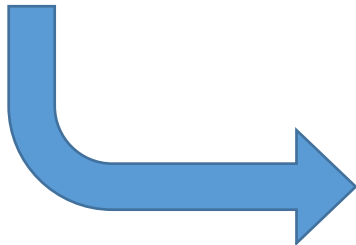
Werkingmechanisme steroiden-IGIV

Behandeling van een nieuw gediagnosticeerde ITP of eerste behandeling



Steroïden

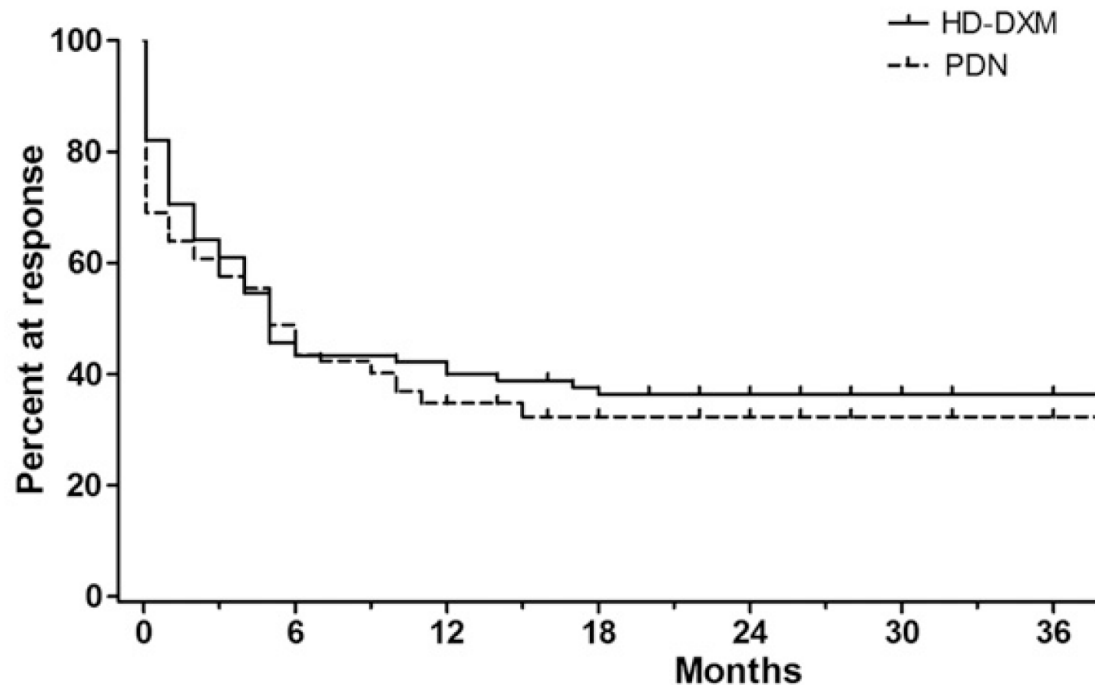
IGIV



- (methyl)prednisolone of dexamethasone
- Korte termijn respons: 60-80%
- Duurzame respons: 30-50%
- **Vermijd lange behandeling (<8 weeks) !!!**
- Te herhalen bij een zeer langdurige respons
- Veel bijwerkingen die leiden tot dosisvermindering of vroegtijdig stoppen
- Goedkoop

- Dosis: 400 mg/kg/5 dagen or 1 g/kg/2dagen
- Korte termijn respons: $\pm$ 80%, snelle plaatjesstijging
- Duurzame respons: weinig, herval na 14-28d
- Kan herhaald worden
- Duur
- Tekorten (onderhuidse IG geen alternatief voor IVIG in ITP)

DEXAMETHASONE OF PREDNISOLONE ?



Adverse events, n (%)	HD-DXM		PDN	
	Total (n = 95)	≥60 y (n = 18)	Total (n = 97)	≥60 y (n = 20)
ALT	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arthralgia	0 (0)	0 (0)	2 (2.1)	1 (5.0)
Cushingoid appearance	0 (0)	0 (0)	13 (13.4)	2 (10.0)
Diarrhea	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)
Dizziness	2 (2.1)	1 (5.6)	5 (5.2)	2 (10.0)
Edema	0 (0)	0 (0)	4 (4.1)	2 (10.0)
Fatigue	1 (1.1)	0 (0)	4 (4.1)	1 (5.0)
Fever	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycemia	4 (4.2)	1 (5.6)	6 (6.2)	3 (15.0)
Hypertension	4 (4.2)	2 (11.1)	8 (8.2)	3 (15.0)
Infection	0 (0)	0 (0)	3 (3.1)	1 (5.0)
Insomnia	8 (8.4)	3 (16.7)	5 (5.2)	2 (10.0)
Mood disorders	7 (7.4)	2 (11.1)	4 (4.1)	1 (5.0)
Nausea	2 (2.1)	1 (5.6)	3 (3.1)	1 (5.0)
Palpitation	2 (2.1)	1 (5.6)	1 (1.0)	0 (0)
Peptic ulcer	2 (2.1)	0 (0)	5 (5.2)	1 (5.0)
Weight gain	0 (0)	0 (0)	10 (10.3)	3 (15.0)

ALT, alanine aminotransferase.

Minimaliseer het gebruik van steroïden !

- Geen voorkeur voor (methyl)prednisolone of dexamethasone (D)
- Eerdere en hogere initiële respons met D, maar evenveel blijvende respons (40% na 9 maanden)

Steroïden: TEVEEL EN TE LANG

Steroïden IN DE 1^e LIJN MOETEN BEPERKT WORDEN TOT 6-8 WEKEN

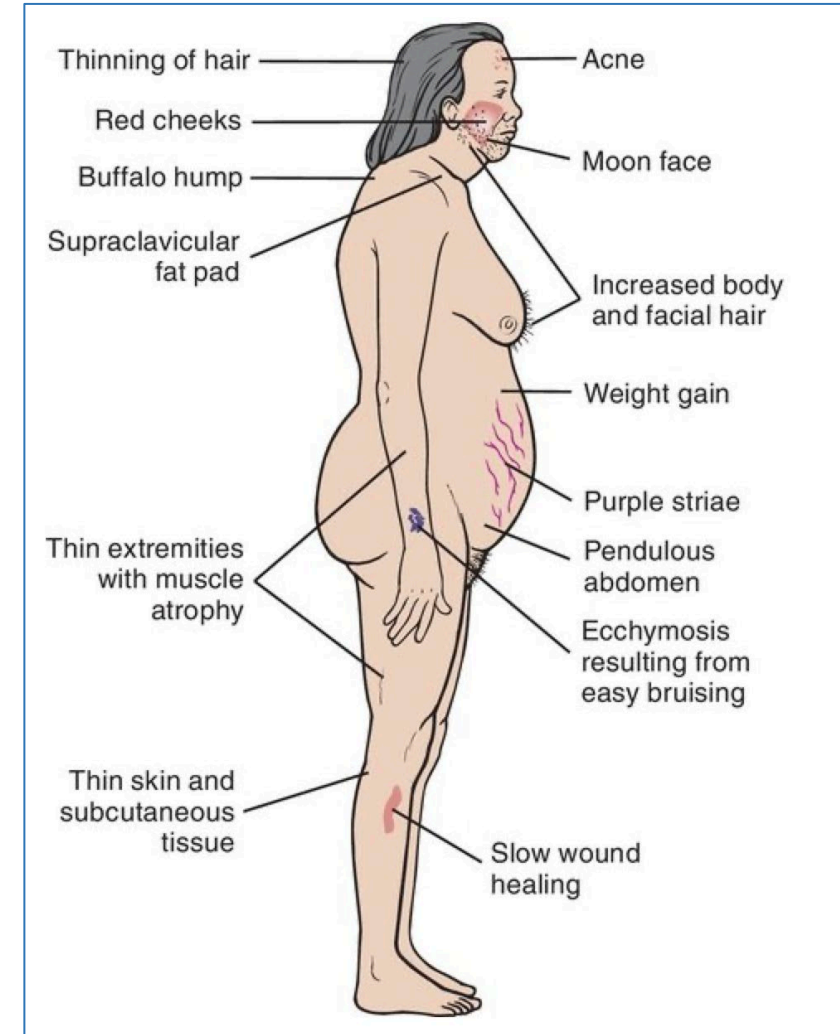
Ze werken, kunnen leiden tot remissie en zijn niet duur ...

...Maar er zijn veel nevenwerkingen

- Korte termijn

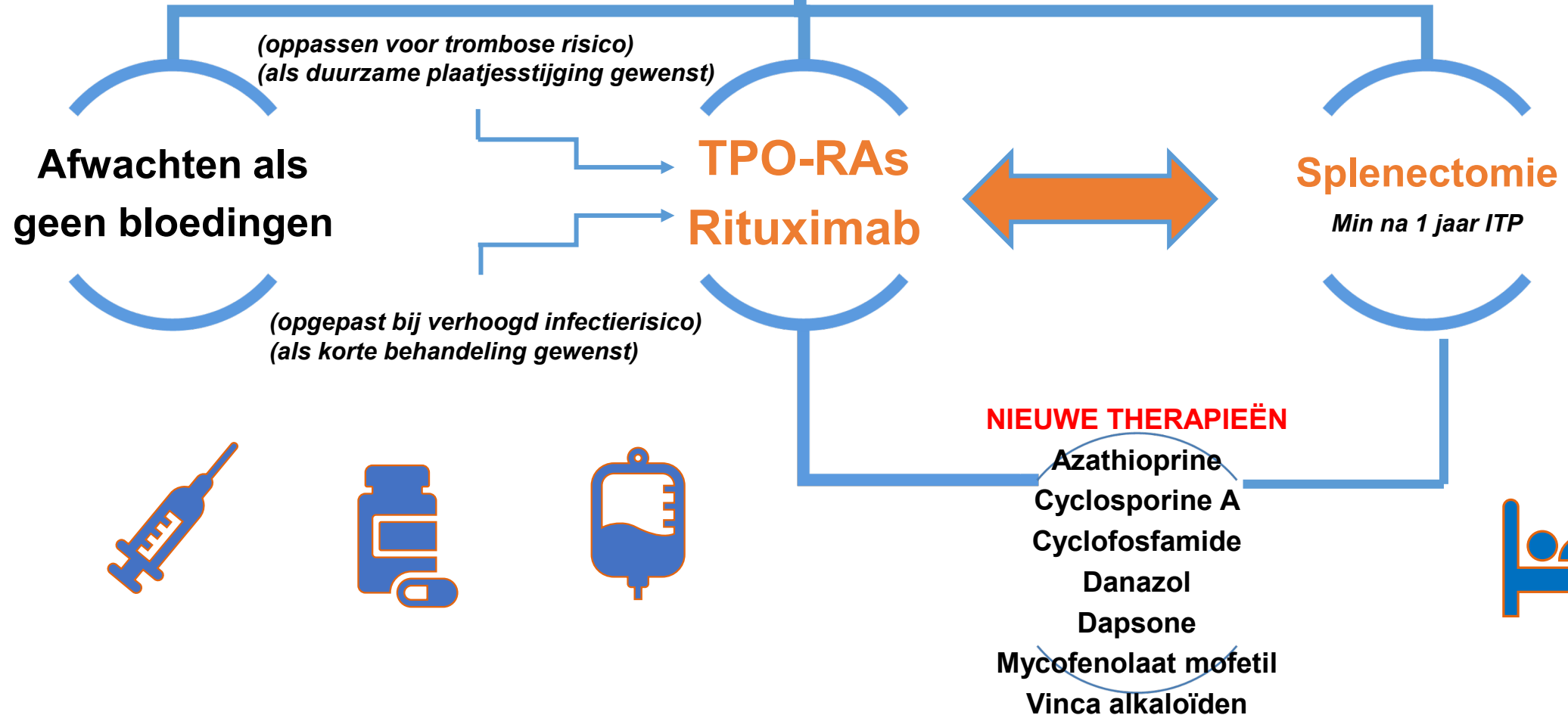
-Lange termijn: longontsteking, osteoporose, hartfalen, diabetes, cardiovasculaire aandoeningen

1/3 van de ITP patiënten is >1 jaar behandeld met steroïden



Vervolg ITP-behandelingen

Ga in dialoog met de patiënt
over zijn waarden en
voorkeuren



VERKLARING VAN GOEDE PRAKTIJK

De keuze van $\geq$ tweedelijns behandeling moet individueel worden bepaald

Patiënten educatie en gezamenlijke besluitvorming worden aangemoedigd

Splenectomie moet zo lang mogelijk uitgesteld worden

Therapeutische Educatie

- Met patiënten moet worden gecommuniceerd dat ITP niet alleen het risico op bloedingen verhoogt, maar ook het risico op veneuze en arteriële trombo-embolie.
- Er is voorlichtingsmateriaal nodig voor patiënten om bloedingen snel te herkennen, om vertraging in de behandeling te voorkomen.
- Typische ITP-symptomen en met wie contact moet worden opgenomen als de symptomen zich buiten de werkuren van de kliniek ontwikkelen, moeten met patiënten worden gecommuniceerd.
- Risicofactoren, zoals roken, hoge bloeddruk en hyperlipidemie moeten worden aangepakt en indien nodig moet worden doorverwezen naar een specialist.

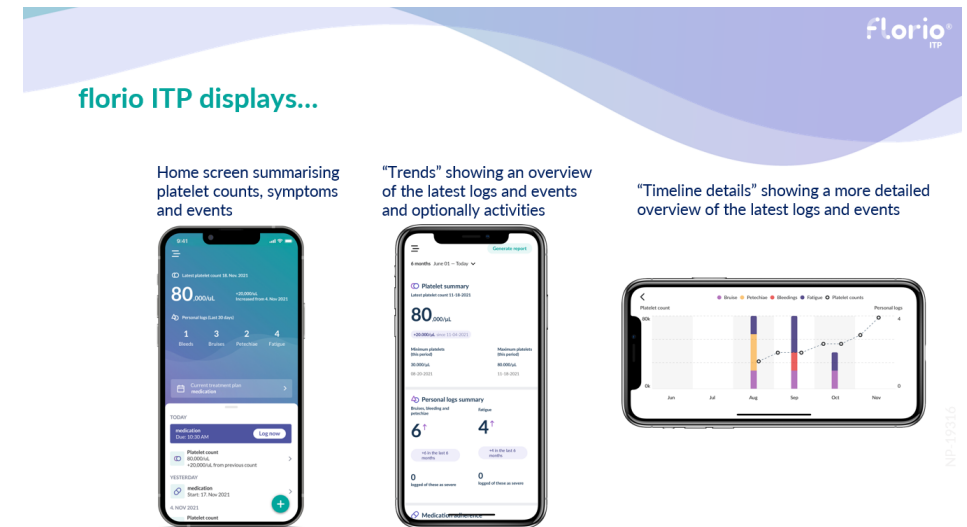
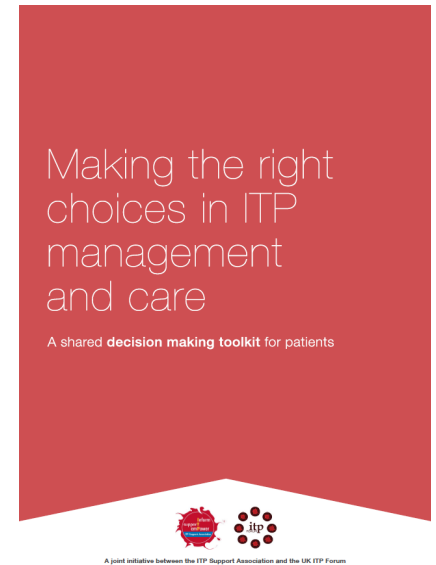


Image of 'Making the right choices in ITP management and care' booklet presented with permission from the ITP Support Association and the UK ITP Forum²;

Image of florio ITP app presented with permission from florio ITP. ITP, immune thrombocytopenia.

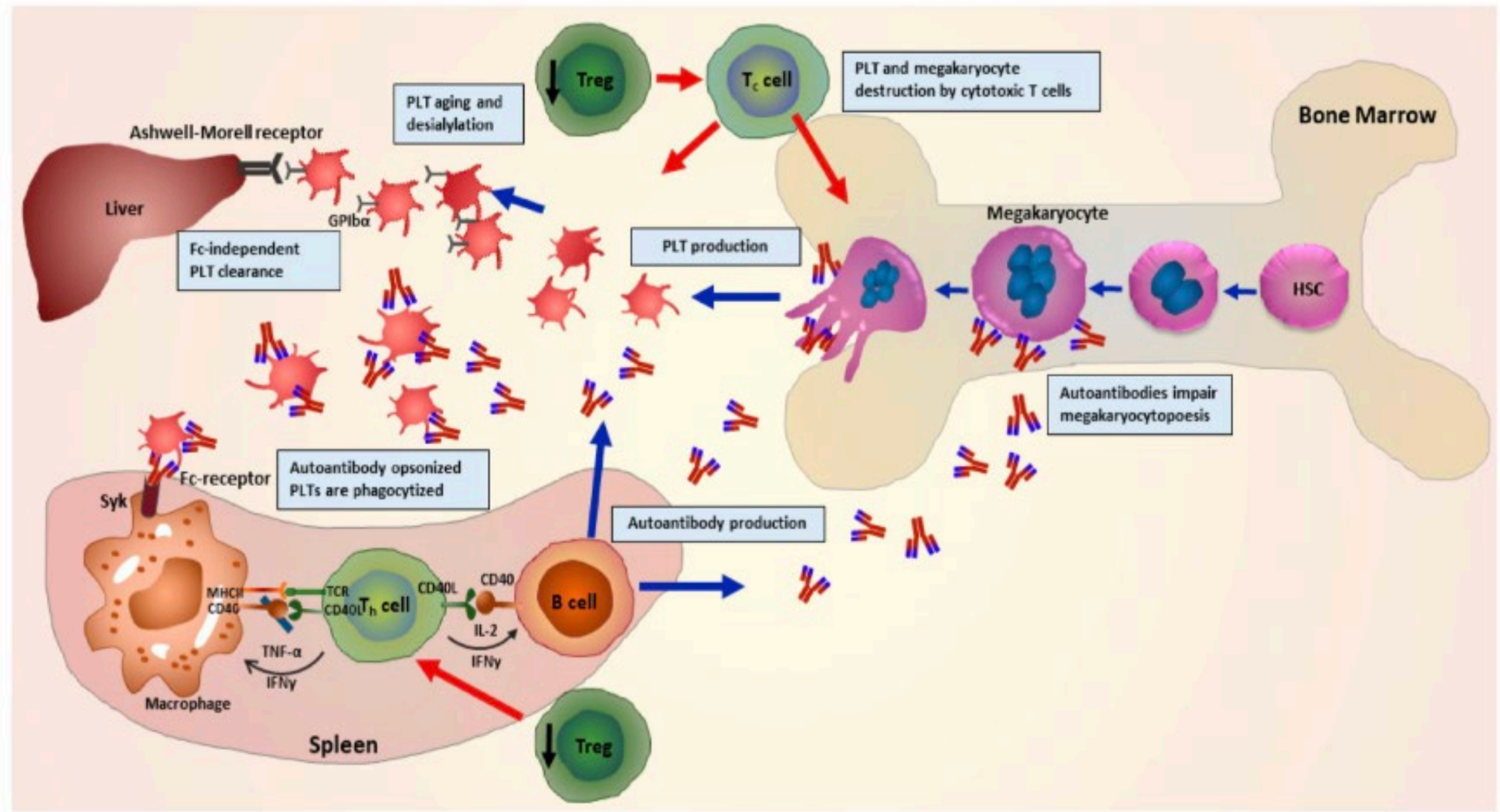
1. Matzdorff et al. *Oncol Res Treat* 2018 2. Newland et al. ITP Support Association and ITP Forum 2021.

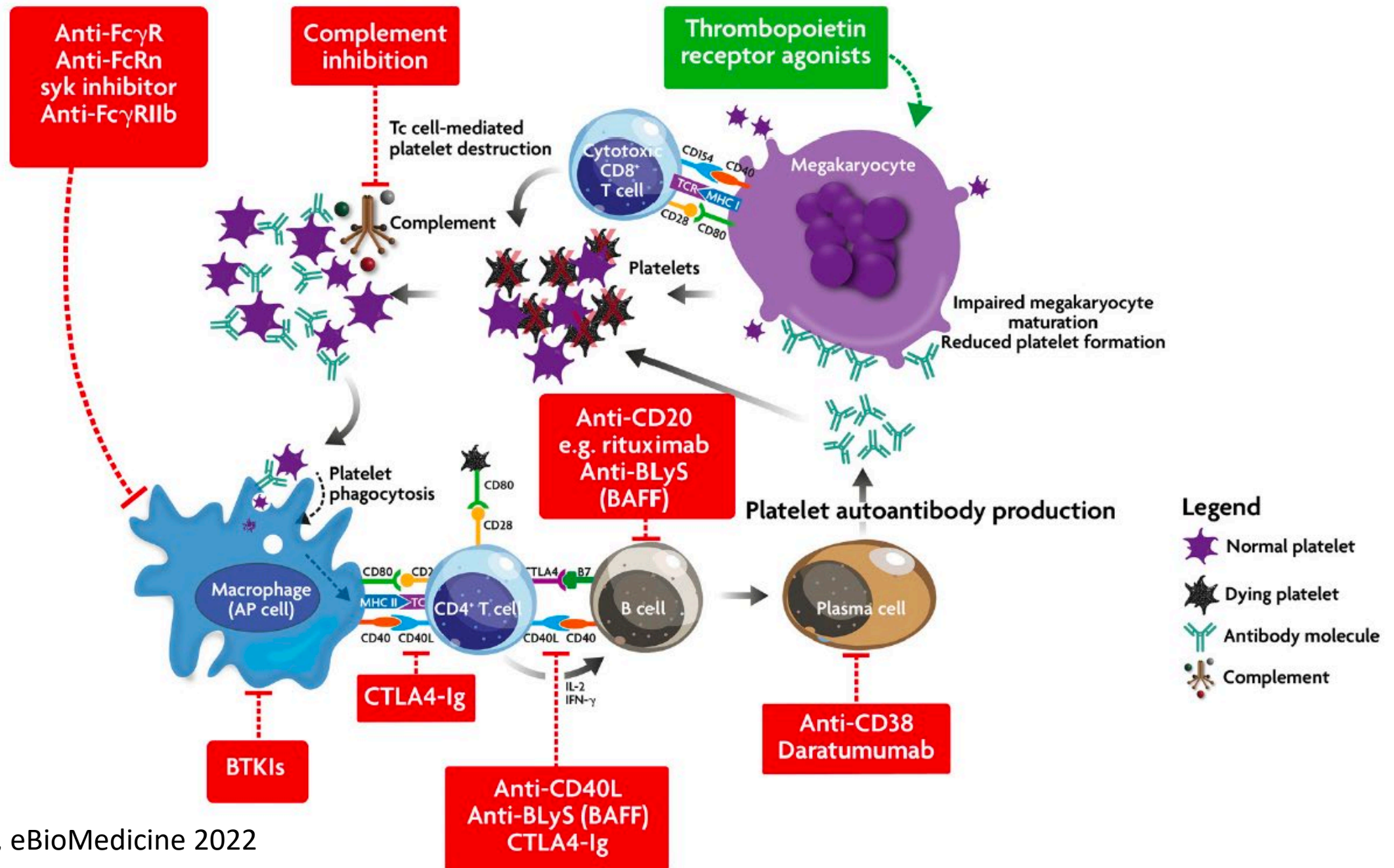
GEZAMELIJKE BESLUITVORMING



Gedeelde besluitvorming is wanneer artsen en patiënten samenwerken, waarbij patiënten centraal staan bij beslissingen over hun eigen behandeling en zorg

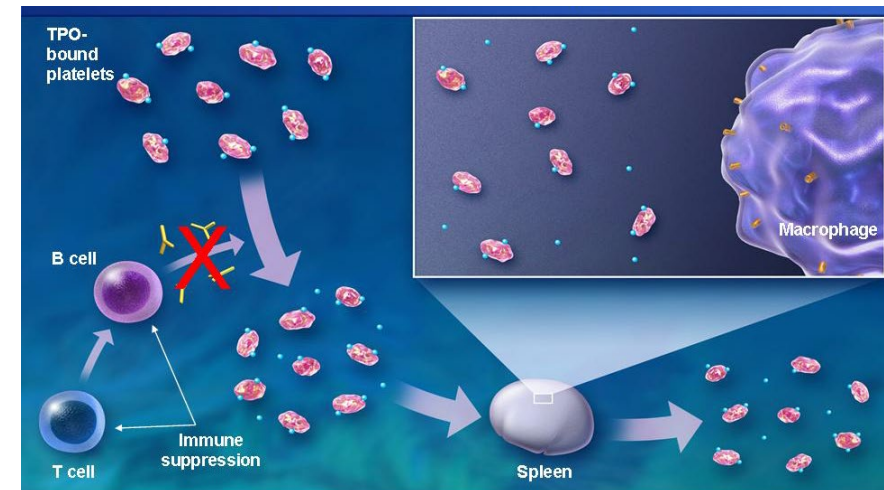
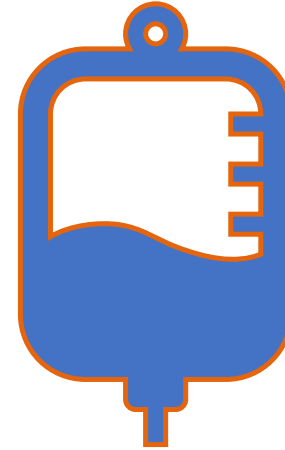


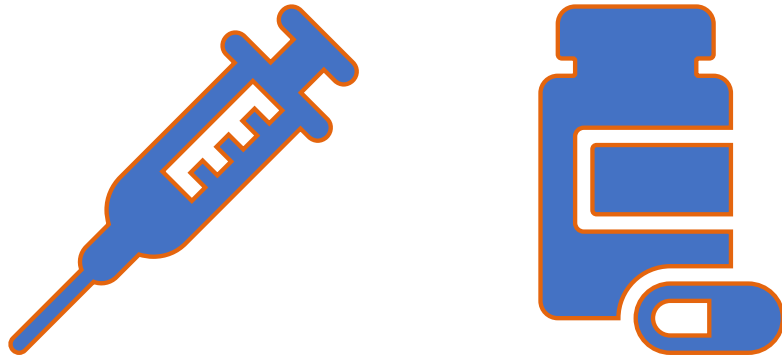




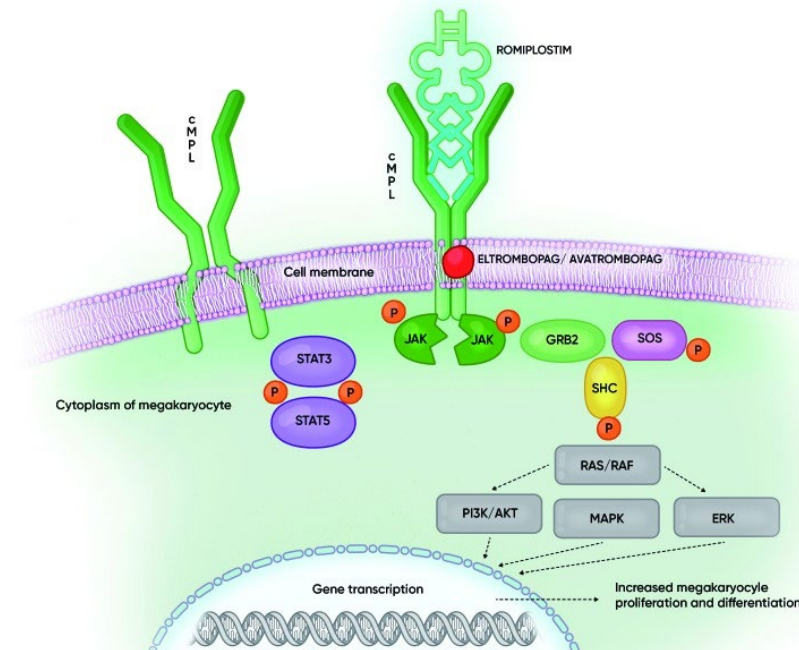
Vervolg ITP behandeling Rituximab

- B-cellen uitschakelen met daling productie antistoffen
- Snel respons (+/-60%), maar lange termijn respons slechts (20-30%)
- Niet voor acute bloedingen
- IV infuus, 1x/w, gedurende 4 weken
- Goed verdragen
- **Vermijd deze therapie bij patiënten met infecties of immuunsuppressieve behandelingen in het verleden**
- Niet zo duur meer





Vervolg ITP behandeling TPO-RAs



- Stimuleert productie plaatjes door de voorlopers in het beenmerg te stimuleren
- Plaatjesstijging bij $\approx 80\%$ van de patienten
- MAAR continue therapie: therapietrouw! DOCH therapievrije remissies: 10 à 30% (BHS survey 22%)
- Zeer goed verdragen
- Minder of geen andere behandelingen meer nodig
- Verbetering van vermoeidheid en kwaliteit van leven
- Onderhuidse injecties of pillen
- **Voorzichtig bij patienten met een trombose of risico voor trombose**



Keuze van de 2e
lijnbehandeling is
gebaseerd op de
voorkeur van de patiënt



TPO-Ras hebben
gelijkaardige
doeltreffendheid en
veiligheidsprofielen

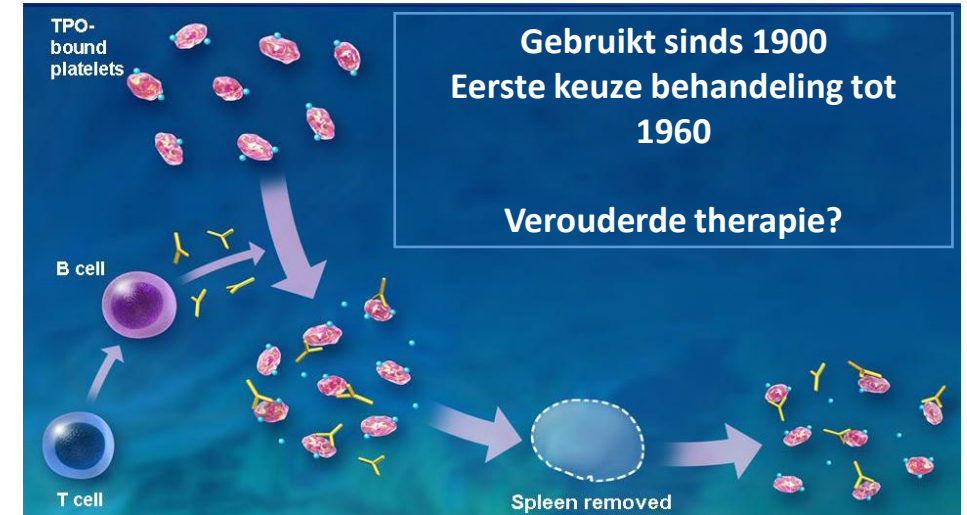
	Romiplostim	Eltrombopag	Avatrombopag
Molecular structure	Peptide	Small molecule	Small molecule
TPO receptor site of action	Extracellular domain	Transmembrane domain	Transmembrane domain
Route of administration	Subcutaneous	Oral	Oral
Dosing frequency ^a	Weekly	Daily	Daily
Relevant food interactions	N/A	Yes	No

LANGE TERMIJN BEHANDELING : THERAPIETROUW IS CRUCIAAL !

Vervolg ITP behandeling

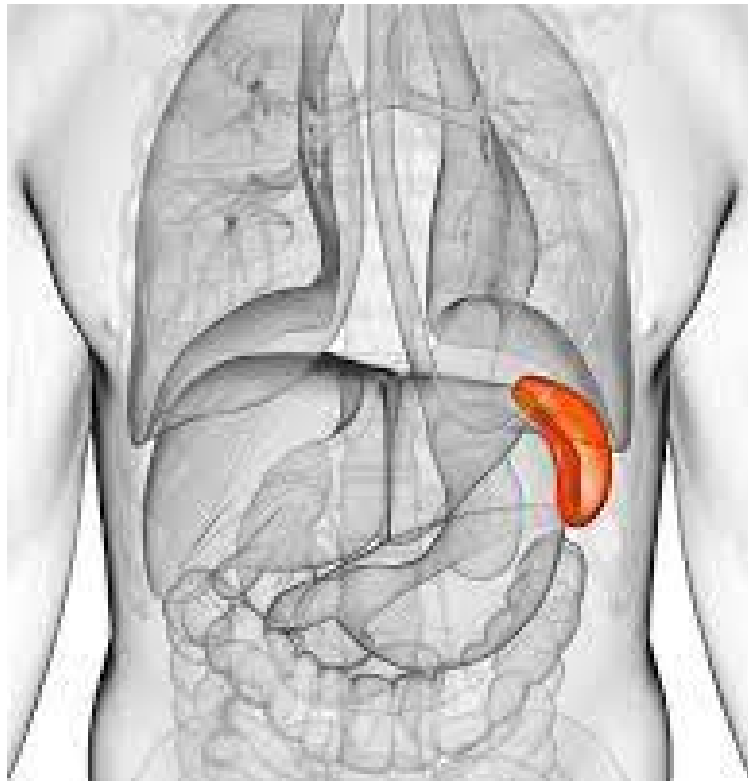
Splenectomie of verwijderen milt

- Verwijdert plaats van afbraak en antilichaamproductie
- Duurzame respons: 66% normale plaatjes op lange termijn
- Verwijderen milt via kijkoperatie
- **Stel splenectomie uit tot liefst 12 maanden na diagnose (spontane remissie)**
- Goede optie voor patiënten die medicatie-vrij willen zijn of geen opvolging willen en voor hen die niet op andere behandelingen reageren
- Levenslang oppassen voor infecties: volg richtlijnen voor vaccinatie !!!
- Niet duur voor patiënt en maatschappij in België
- “Verwijderen van een gezond orgaan”???



Splenectomie

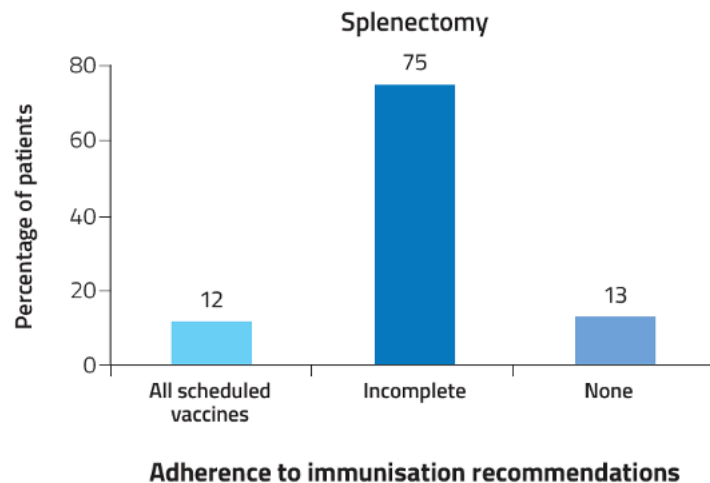
“Ideaal 2 à 3 weken voor of 14 dagen na”



- **Meningococcenvaccinatie**
 - **ACYW en B (> bij jongeren): 1x**
- **Pneumococcenvaccinatie (04-2022)**
 - **Prevenar (13-valent)**
 - **23-valent vaccin 8w later**
 - **dan om de 5j een 23-valent vaccin**
- **H. Influenzae B (jongeren als kind gevaccineerd)**
- **Griepvaccin jaarlijks**
- **Geen contra-indicatie voor levende vaccins**

CHIRURGISCHE BEHANDELING MET SPLENECTOMIE

- **Stel splenectomie minimaal 12 maanden uit (spontane remissie)**



Long-term effects:

- Overwhelming post-splenectomy infection (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *E. coli*, *Capnocytophaga canimorsus*, group B streptococcus, *Ehrlichia* and *plasmodium species* (cavé travellers!))
 - > Appropriate and timely immunization (2-4w before or otherwise 2w after splenectomy)⁵¹
 - > Influenza vaccine: lifelong, once yearly
 - > Pneumococcal vaccine: one dose PCV13 followed, at least 2 months later, by one dose PPSV23, repeat PPSV23 every 5 years.
 - > Meningococcal vaccine: one dose quadrivalent conjugated meningococcal vaccine (A, C, W, Y) and two doses meningococcal B vaccine, at least one month apart
 - > H influenzae vaccine: one dose if not previously vaccinated
- Prophylactic antibiotics in adults only when timely immunization not possible
- Education of each patient regarding risk of overwhelming infection life long
- Prompt treatment of infection life long
- Today, with all mentioned precautions, infection risk after 3 months not higher in splenectomy vs. non-splenectomy patients

NIEUWE THERAPEUTISCHE OPTIES

TARGETS

NEONATALE FC-RECEPTOR

Verstoort recycling van IgG

BRUTON TYROSINEKINASE

Vermindert de vernietiging van bloedplaatjes en de productie van antiplaatjesantilichamen

MILT TYROSINEKINASE

Vermindert antilichaam-gemedieerde vernietiging van bloedplaatjes

COMPLEMENT

Vermindert complement-gemedieerde vernietiging van bloedplaatjes

Neonatale Fc receptor antagonist

Fc-fragment van humaan IgG1, dat met hoge affiniteit bindt aan de neonatale FC-receptor, waardoor de serumconcentraties van IgG, inclusief autoantilichamen, worden verlaagd.
Vermindert de recycling van IgG, versnelt de lysosomale afbraak en verlaagt het IgG-gehalte.

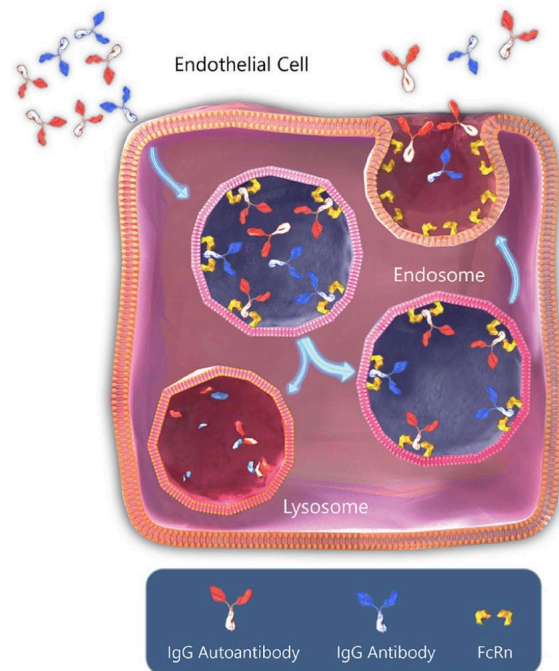


Figure 1. Normal IgG recycling via FcRn.

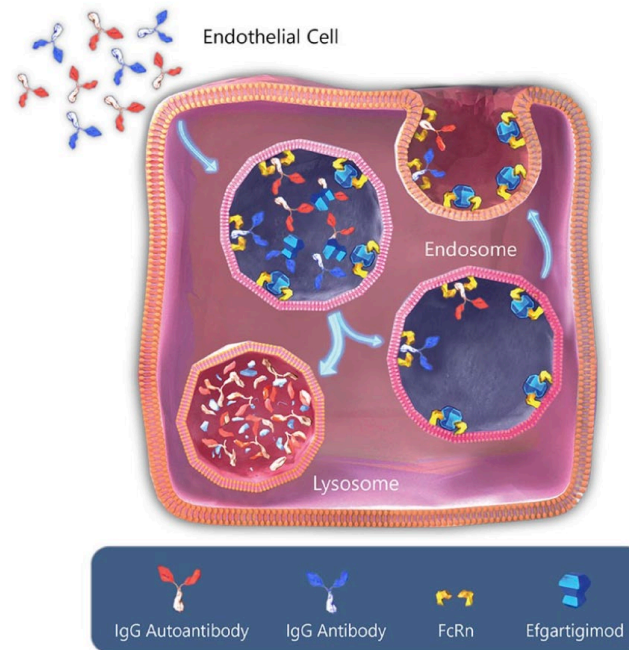
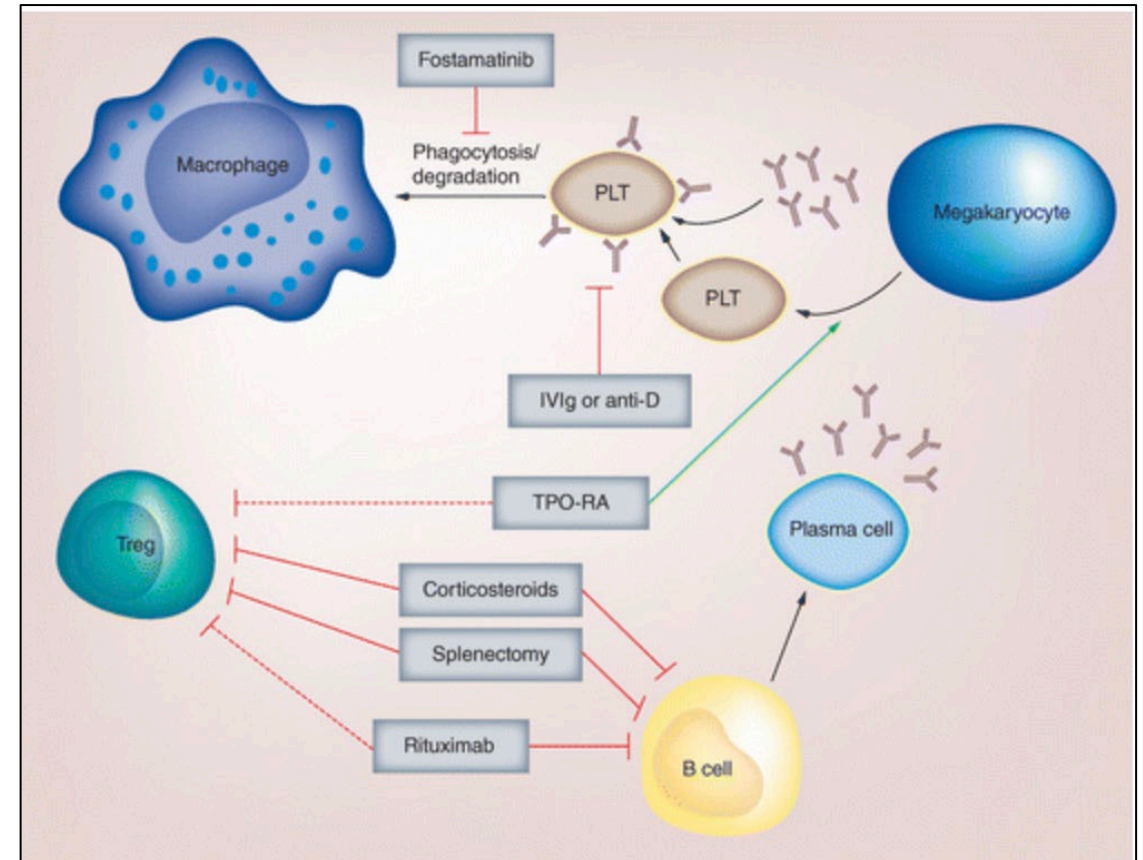


Figure 2. Efgartigimod inhibited recycling of IgG.

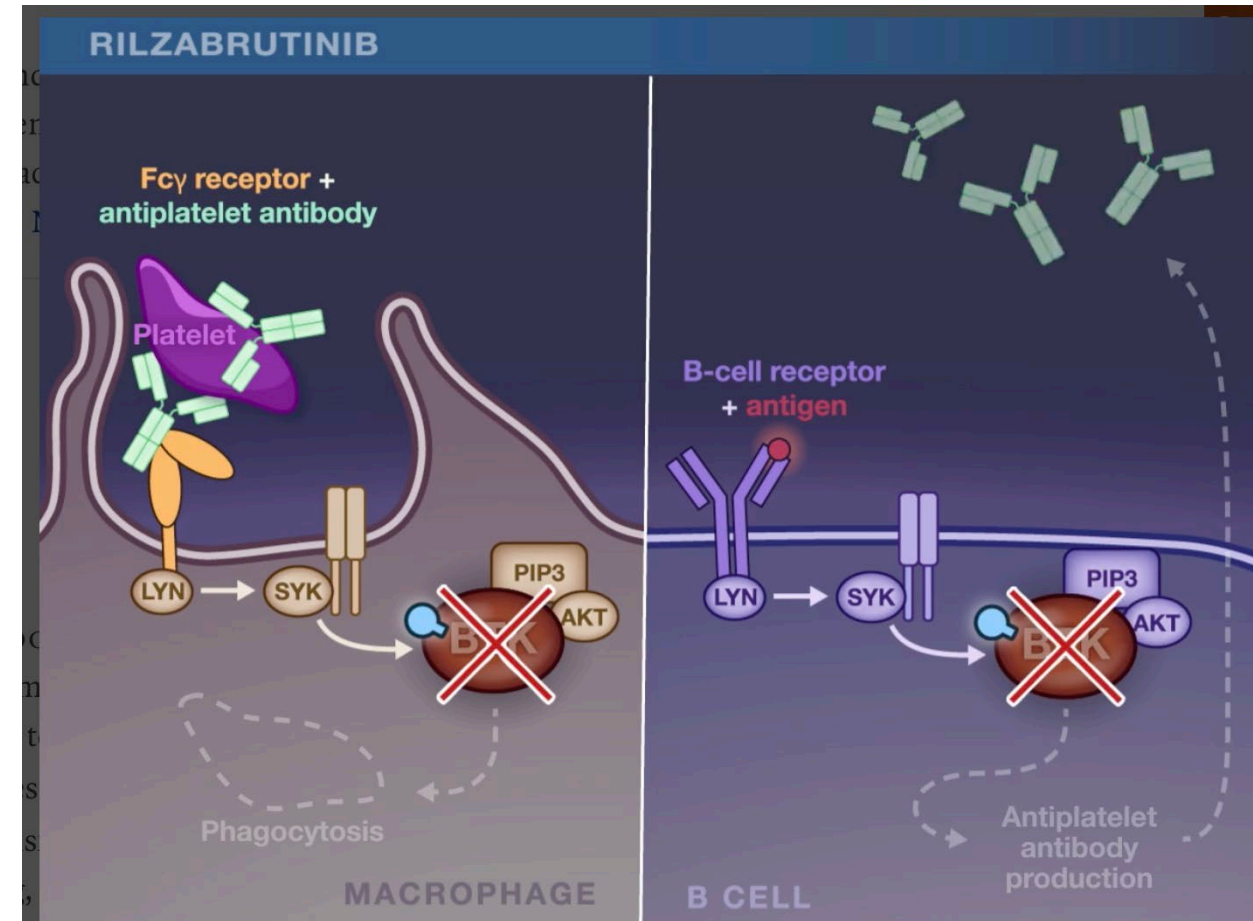
FOSTAMATINIB

- Orale SYK-remmer (100-150 mg tweemaal daags)
- Fostamatinib verhoogt het aantal bloedplaatjes door hun vernietiging/fagocytose te voorkomen
- Aes: hypertensie, misselijkheid, diarree, transaminitis

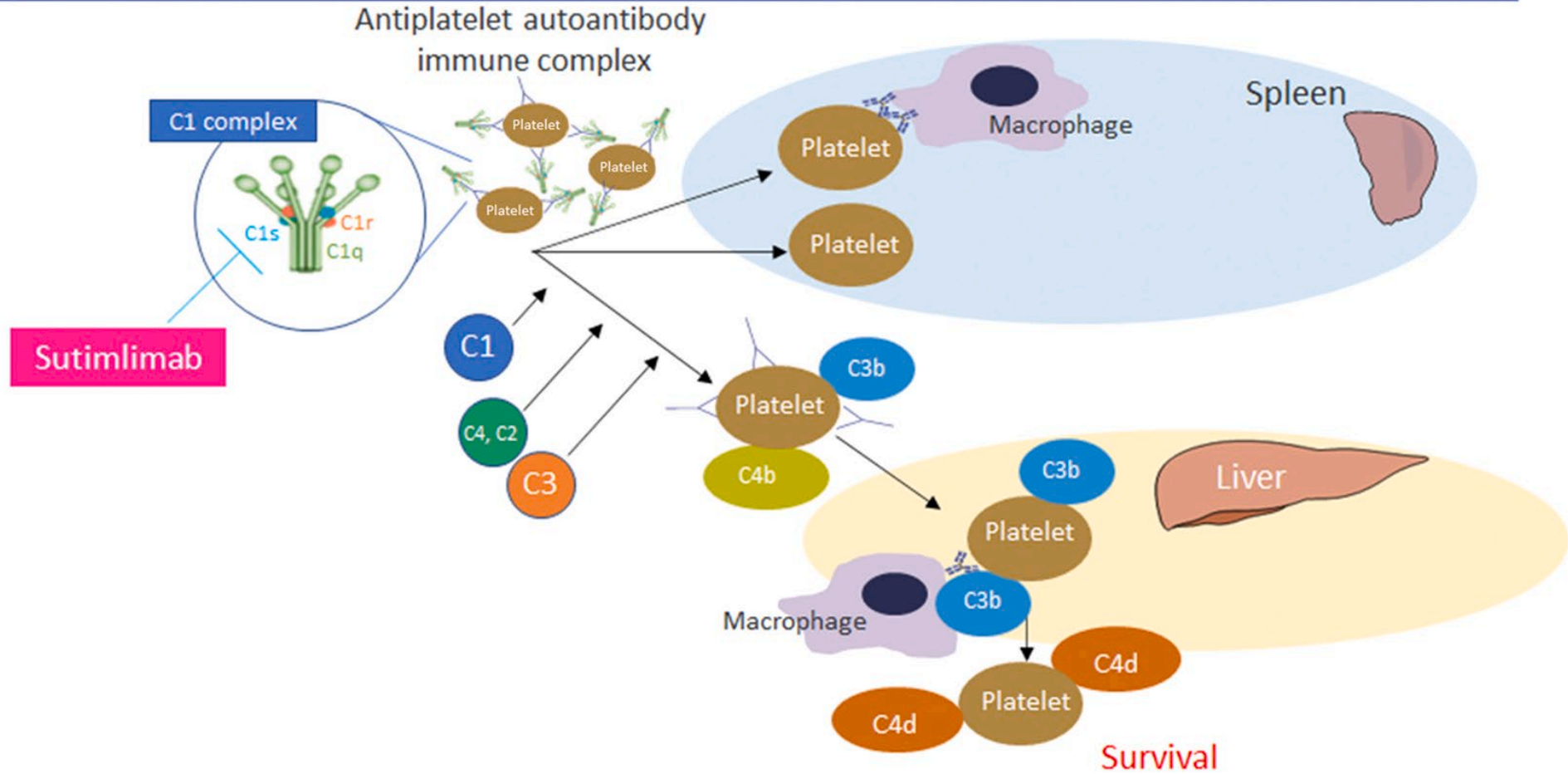


RIZALBRUTINIB

- Orale covalente BTK-remmer
- Afname van bloedplaatjesvernietiging + productie van antiplaatjes antilichamen
- Zeer selectief (nauwkeurige remming)
- Omkeerbaarheid
- Geen impact in vitro op de trombocytenaggregatie



Complement-mediated ITP pathophysiology: classical pathway activation



Bloedplaatjestransfusie

Enkel bij levensbedreigende
bloedingen samen met
corticosteroiden en IGIV en ...





Ondersteunende behandelingen

Vermijd trauma!



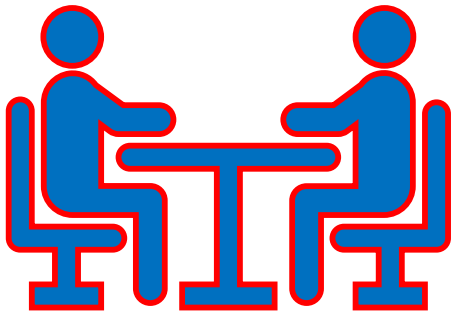
- antifibrinolytica (tranexamine zuur: tot 3 g/d in pillen)
- ijzersupplementen als ijzergebrek
- bloedstelpende watten doordrenkt met adrenaline
- neuscauterisatie door NKO-arts
- hormonen om maandstonden te voorkomen of te beperken
- controle bloeddruk
- vermijden aspirine, anti-aggregantia, non-steroïdale anti-inflammatoire middelen, anti-coagulatie als mogelijk



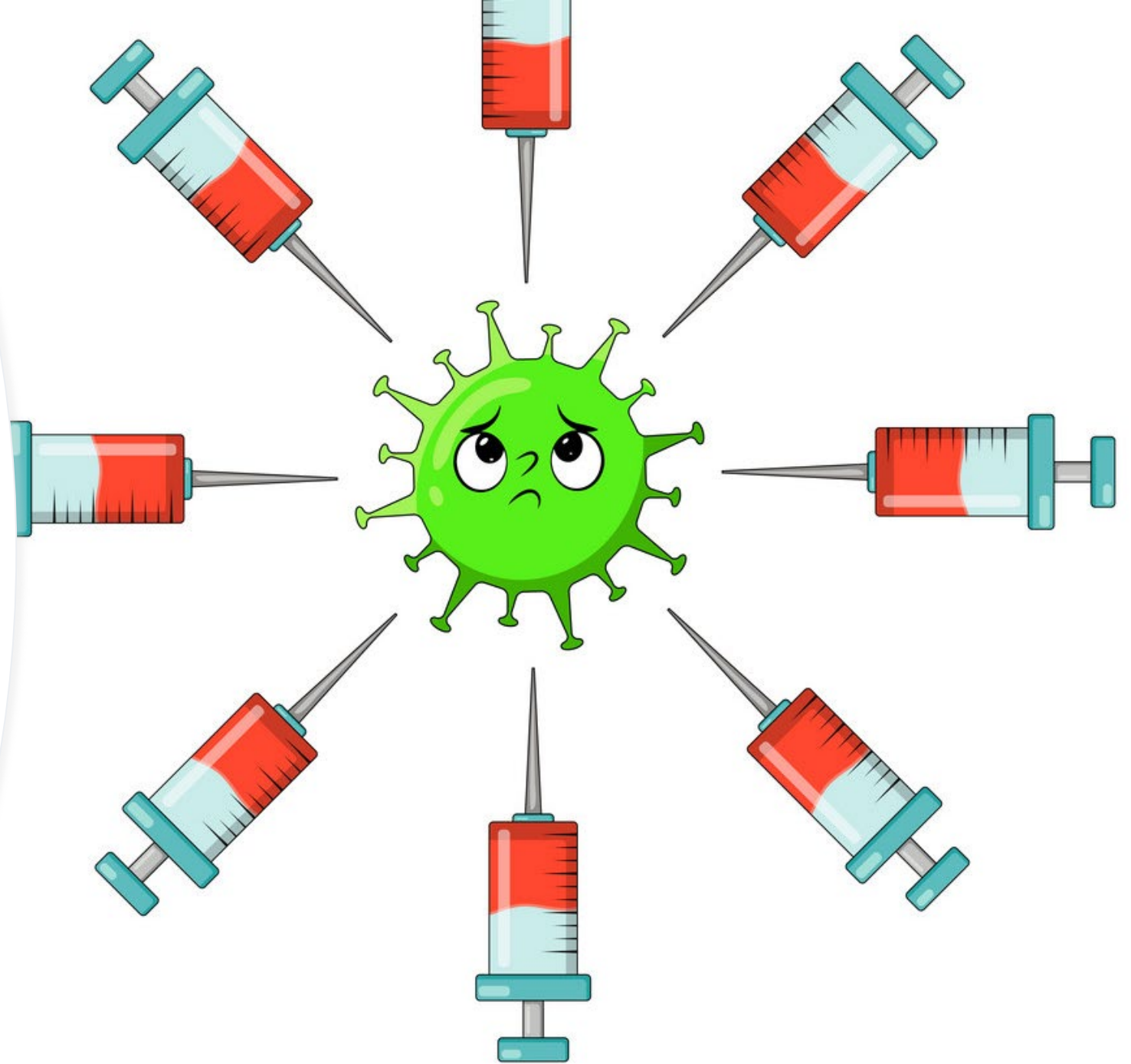
Ga in dialoog om de waarden en voorkeuren van de ITP patiënt te leren kennen

- **Angst of niet** voor lage plaatjes, bloedingen, vermoeidheid, bijwerkingen medicatie
- **Aanvaarden of niet** lage plaatjes, bloedingen, vermoeidheid bijwerkingen medicatie
- **Aanvaarden of niet** beperkingen activiteiten
- **Aanvaarden of niet** chronische behandeling
- **Vermijden** van bepaalde behandelingen (steroïden, splenectomie)
- **Verlangen** om te leven zonder ITP
- **Verlangen** om zwanger te worden

• ...



ITP & vaccinatie



Moet een ITP-patiënt extra gevaccineerd worden?

- Meestal NIET voor de ITP zelf
 - afhankelijk van de leeftijd
 - afhankelijk van de functionele status
 - afhankelijk van andere medische problemen
- Bij “splenectomie” ALTIJD

ITP door vaccinatie?

- Vaccinatie kan gevolgd worden door immune trombocytopenie maar dit is een zeldzaam fenomeen
- Enkel voor het MBR vaccin lijkt een causaal effect bewezen
- ITP na de echte virale infecties ligt echter hoger dan na vaccinatie

Overwegingen voor ITP in het tijdperk van Covid-19



***De novo* ITP following COVID-19 vaccination:**

- Is very rare
- May be associated with activating antibody
- Booster vaccination may not always result in recurrence



Platelet counts in ITP patients:

- May decrease, increase or remain unchanged following COVID-19 vaccination
- Rarely require additional therapy

Besluit



- ITP is voor velen een mineure aandoening
- Voor sommigen echter is het een emotionele rollercoaster
- Gepersonaliseerde therapie is vandaag mogelijk
- Behandel bloedingsrisico, geen plaatjesaantallen
- Luister naar elkaars waarden/voorkeuren



Einde van de presentaties!

Met de medewerking van:
En collaboration avec :



Met de steun van:
Avec le soutien de :

