

De atopische mars en preventie

Overzicht van het beschikbare bewijs voor omalizumab bij astma

Auteur G.M. Möller

Trefwoorden anti-IgE, astma, omalizumab

Samenvatting

Het betreft hier een overzichtartikel over omalizumab bij een kleine groep ernstig, moeilijk behandelbare (refractaire) astmapatiënten met een overtuigend verhoogde IgE-waarde. Omalizumab, momenteel het eerste recombinante, gehumaniseerde monoklonale antilichaam anti-IgE, is innovatief bij astma en grijpt aan vóór de inflammatoire allergische cascade. Omalizumab vangt het vrije serum-IgE met tenminste 90% weg en vermindert de expressie van de hoogaffiene IgE-receptoren op de mestcel, de basofiele granulocyt en de dendritische cel. Behandeling met omalizumab

dient na 16 weken te worden geëvalueerd, en reduceert significant het aantal klinische exacerbaties en eerstehulpbezoeken. Onderstaand overzicht van klinische studies toont aan dat dit anti-IgE-antilichaam effectief, goed te verdragen, veilig en gebruiksvriendelijk is en relatief weinig bijwerkingen kent. Omalizumab voorziet de klinici in de nodige behoeften om patiënten met ernstig astma, (stap 4 of 5 volgens de GINA-richtlijn) optimaal te behandelen. Het is belangrijk dat de huisarts de symptomen van ernstig astma vroegtijdig herkent en de patiënt tijdig naar de longarts doorverwijst.

(Ned Tijdschr Allergie Huisartseneditie 2009;4:1:12-7)

Inleiding

Bij ongeveer 520.000 mensen; ongeveer 283.000 vrouwen (3,5%) en 237.000 mannen (3%), in Nederland is door een arts de diagnose astma gesteld. Ernstig astma is relatief zeldzaam in Nederland en komt bij 5-10% van alle astmatici voor, in Nederland meer dan 13.000, waarbij astma onder vrouwen viermaal zo veel voorkomt onder invloed van hormonale veranderingen en obesitas. Ongeveer 70% van de astmapatiënten is allergisch (het overige deel non-atopisch), en ongeveer 50% van de patiënten met ernstig astma heeft een allergische constitutie. Aanleg tot een toegenomen immunoglobuline (Ig)E-productie in reactie op allergenen (atopie) is de sterkste aantoonbare predisponerende factor voor de ontwikkeling van astma en speelt een centrale rol in de pathogenese van astma.¹ IgE bindt aan de hoogaffiene IgE-receptor FcεRI op

mestcellen, basofiele granulocyten en dendritische cellen (DC's). Binding van het allergeen aan met IgE beladen mestcellen initieert de inflammatoire allergische cascade in atopisch astma, resulterend in de afgifte van pro-inflammatoire mestcelproducten zoals histamine en leukotriënen.

Het feit dat IgE een centrale en cruciale rol speelt in de etiologie van allergisch astma, maakt dit immunoglobuline tot een geschikt en rationeel aangrijpingspunt voor farmacotherapeutische interventie voor de behandelende longarts. In de IgE-gemedieerde allergische reactie zijn 2 fasen te onderscheiden: de sensibilisatiefase, de fase waarin T-helper2 (Th2)-lymfocyten worden geactiveerd en IgE door de plasmacel wordt geproduceerd en de symptoomfase, waarin mestcellen en eosinofiele granulocyten worden geactiveerd.

Omalizumab, het enige recombinante gehumaniseerde monoklonale anti-IgE-antilichaam is een

Tabel 1. Inclusiecriteria: welke allergisch-astmapatiënten komen in aanmerking voor omalizumab?

Ernstig persistent allergisch astma
Overtuigend bewijs voor IgE-gemedieerd astma (IgE ≥ 30 IE/ml)
Niet onder controle ondanks adequate dosering LABA's en ICS (≥ 800 ug/dag BDP of equivalent) en LABA- $\beta 2$ -agonist (stap 4 of 5 GINA-richtlijn)
Frequent overdag symptomen en 's nachts wakker
Frequente exacerbaties en ziekenhuisopnamen
Verminderde longfunctie: FEV ₁ <80%
LABA='long acting beta agonist', ICS=inhalatiecorticosteroid, FEV='forced expiratory volume'.

innovatief geneesmiddel voor de behandeling van ongecontroleerd ernstig astma (zie Tabel 1), bindt selectief aan circulerend humaan IgE, en vangt het vrije serum-IgE met tenminste 90% weg. Hierdoor vermindert de hoeveelheid vrij IgE, die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen significant. Als gevolg hiervan vermindert omalizumab het aantal Fc ϵ RI-receptoren op basofiele granulocyten, mestcellen en DC's.

Omalizumab is het eerste therapeutische anti-IgE-geneesmiddel in zijn soort, dat doelgericht aangrijpt in de initiële allergische reactie die leidt tot het ontstekingsproces bij allergisch astma. Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om astmacontrole te verbeteren bij volwassenen met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of een in-vitroreactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aëro-allergeen, een verminderde longfunctie hebben ('forced expiratory volume', FEV₁ <80%) alsook overdag regelmatig symptomen hebben of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van verscheidene gedocumenteerde exacerbaties, ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden (ICS) met een langwerkende $\beta 2$ -agonist ('long acting beta agonist', LABA). De dosering van omalizumab is afhankelijk van de IgE-waarde (IE/ml) en het lichaamsgewicht. Na zestien weken omalizumab dienen de patiënten te worden gecontroleerd door de longarts om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen aan de hand van de 'peak expiratory flow' (PEF)-

test, symptomen overdag en 's nachts, gebruik van rescuemedicatie, spirometrie, aantal ziekenhuisopnamen, eerstehulpbezoeken, ongeplande doktersvisites, exacerbaties en kwaliteit van leven.

Atopie en IgE

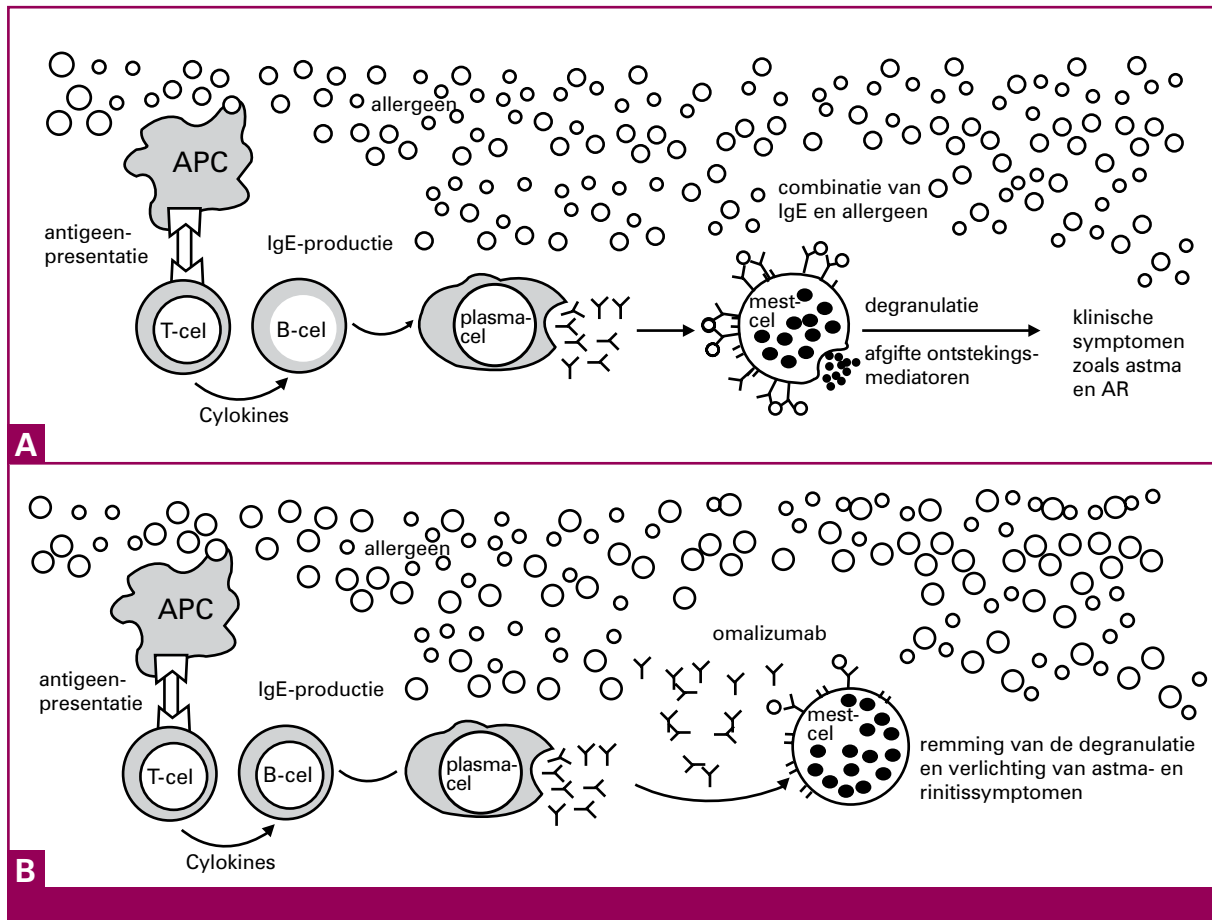
Atopie is de aanleg om IgE te maken in reactie op allergenen, zoals bijvoorbeeld tegen de fecaliën van de huisstofmijt en pollen van grassen en berken. Atopie is de sterkst predisponerende factor in de ontwikkeling van astma.¹ Het aantal patiënten met allergische aandoeningen zoals hooikoorts en astma is de laatste decennia toegenomen.

Zo was er in de periode tussen 1979 en 1991 sprake van een verdubbeling van het aantal Zweedse kinderen met allergische rinitis, astma en eczeem.² De toename van het aantal patiënten met allergische aandoeningen wordt dan ook deels toegeschreven aan de leefomstandigheden in de Westerse, geïndustrialiseerde samenleving.³

De Duitse multicenter-allergiestudie (MAS)-90, laat zien dat atopie en een positieve familieanamnese voor astma/atopie geassocieerd zijn met de prevalentie van astma bij 7-jarigen en dat de prevalentie van astma het grootst is bij kinderen met persistente atopie en een positieve familieanamnese.⁴ IgE staat centraal in de pathogenese van allergische astma en is een ideale target voor nieuwe therapeutische agentia in de behandeling van astma.⁵

Astma en rinitis zijn nauw met elkaar verwant; IgE speelt een centrale rol in de pathofysiologie van deze allergische aandoeningen. Variërend van 30-90% van de astmapatiënten zijn atopisch.^{6,7} Na allergeen-expositie wordt in de sensibilisatiefase het allergeen opgenomen door antigeenpresenterende DC's, die het allergeen verwerken tot kleine peptiden en in onderdelen presenteren aan allergeenspecifieke Th2-lymfocyten. Inmiddels is duidelijk dat Th2-lymfocyten een cruciale rol spelen bij de initiatie, progressie en persistentie van allergische ziekten zoals hooikoorts en allergisch astma, en optreden bij de afweer tegen parasitaire infecties. De Th2-cel produceert Th2-cytokinen zoals interleukine (IL)-4, -5, en -13. IL-4 is een belangrijk cytokine in de stimulatie van B-lymfocyten en de uitrijping van deze cellen tot plasmacellen die IgE gericht tegen het allergeen produceren. Het IgE bindt aan de IgE-receptor Fc ϵ RI op mestcellen en basofiele granulocyten.

Tijdens de symptoomfase leidt de binding van het allergeen aan met IgE beladen mestcellen, waardoor het op de mestcel gebonden IgE gecrosslinked wordt, tot synthese en afgifte van pro-inflammatoire mediato-



Figuur 1. A. Schematische weergave van de blootstelling, sensitisatie en hernieuwde blootstelling aan het antigeen, resulterend in de initiatie van de inflammatoire allergische cascade. Afgifte van ontstekingsmediatoren na crosslinking van celgebonden IgE door allergenen leidt tot een allergische respons, hetgeen resulteert in astma en/of allergische rinitis. B. Illustreert het effect van omalizumab op de allergische cascade. Het omalizumab-IgE-complex kan geen binding aangaan met de hoogaffiene IgE-receptor op mestcellen en basofiele granulocyten, met als gevolg een remming van de degranulatie en verlichting van astma- en rinitissymptomen.

APC=antigen presenterende cel, AR=allergische rinitis. Deze figuur is met toestemming van de European Respiratory Society overgenomen uit *Eur Respir Rev* 2008;17:107:1-9.

ren, zoals histamine, tryptase, leukotriënen, en prostaglandinen. Activering van deze allergeenspecifieke Th2-cellen door DC's leidt tot het aanmaken van interleukinen zoals IL-4, IL-5, en IL-13, die betrokken zijn bij respectievelijk IgE-productie, eosinofilie, en bronchiale hyperreactiviteit. In de symptoomfase is de productie van IL-5 belangrijk voor de aanmaak en het rekruteren van eosinofiele granulocyten, hetgeen tijdens de late respons tot een significante eosinofilie leidt.⁸ Activering van eosinofiele granulocyten leidt tot een afgifte van toxische moleculen zoals het 'eosinofiel cationic protein' (ECP). Deze allergische cascade leidt tot bronchoconstrictie, oedeem, en bronchiale hyperreactiviteit, hetgeen resulteert in de manifestatie van astma en/of rinitis (zie *Figuur 1A*).

Klinische rol van anti-IgE in allergische astma

Het anti-IgE-antilichaam omalizumab bindt selectief aan IgE, de Cε-regio van de zware keten van IgE, waardoor de interactie van vrij IgE met zijn receptoren op mestcellen en basofiele granulocyten wordt voorkomen.⁹ Het omalizumabgebonden IgE-complex kan niet binden aan de hoogaffiene IgE-receptor, met als gevolg dat er geen sensibilisatie meer plaatsvindt. Dit leidt tot een belangrijke vermindering van de allergische reactie (zie *Figuur 1B*).¹¹ Omalizumab is momenteel het eerste en enige anti-IgE-antilichaam in de behandeling van allergisch astma en sinds 25 oktober 2005 in Europa geregistreerd, in Nederland op recept verkrijgbaar en, mede op initiatief van de NVALT, aan de lijst dure

geneesmiddelen toegevoegd.¹²

Omalizumab wordt per injectie iedere 2 of 4 weken in het ziekenhuis subcutaan toegediend in de deltavormige regio van de bovenarm of in de dij als aanvulling op de standaardbehandeling van ernstig persisterende allergisch astma (stap 4 en 5 in de 'Global Initiative for Asthma' (GINA)-richtlijnen). De behandeling dient alleen overwogen te worden bij patiënten met overtuigend IgE-gemedieerd astma ($30 \leq \text{IgE} \leq 700$ IE/ml).

Evaluatie behandelings-effect

Zestien weken na de start van de behandeling met omalizumab dienen de patiënten te worden gecontroleerd door hun arts om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen. Deze periode van 4 maanden is vastgesteld op basis van klinische en farmacologische gegevens. In de klinische studies werd het behandelings-effect van omalizumab door de arts geëvalueerd met behulp van de 'Global Evaluation of Treatment Effectiveness' (GETE)-schaal. De arts evalueerde de PEF, symptomen overdag en 's nachts, gebruik van rescuemedicatie, spirometrie, aantal ziekenhuisopnamen, eerstehulpbezoeken, ongeplande doktersvisites, exacerbaties en kwaliteit van leven. De huisarts kan de behandeling mede monitoren aan de hand van bovengenoemde parameters. Onderstaand overzicht van klinische studies toont aan dat dit anti-IgE-antilichaam een effectief, veilig en goed te verdragen geneesmiddel is in de behandeling van ernstig persisterende allergisch astma en relatief weinig bijwerkingen heeft.

Het voorziet de klinici in de behoeften om patiënten met ernstig allergisch astma, die ondanks hoge dosis onderhoudstherapie met ICS (richtlijn ≥ 800 µg/dag beclomethazondipropionaten (BDP) of equivalent), LABA's en eventueel prednison (stap 4 of 5 GINA-richtlijnen) optimaal te kunnen behandelen.

Omalizumab in de behandeling van astma bij volwassenen

Verscheidene studies tonen aan dat omalizumab het vrij serum-IgE significant doet dalen tot meer dan 96%.^{13,14} Djukanovic et al. toonden een significante afname in bronchiale en sputumeosinofilie aan bij patiënten die zijn behandeld met omalizumab.¹⁵ Omalizumab vermindert de bronchiale hyperreactiviteit voor adenosine-5-monofosfaat, alsmede de vroege en late allergische respons na allergeeninhalatie.^{16,17} In klinische studies bij add-on-omalizumabtherapie bij matig tot ernstige astmapatiënten toonden Vignola en Humbert et al. een significante reductie in

astma-exacerbaties, ziekenhuisopnamen, eerstehulpbezoeken en ongeplande doktersbezoeken aan.^{18,19} Pollart et al. publiceerden dat een hoog serum-IgE een risicofactor is voor een bezoek aan de spoedeisende hulp.²⁰ Deze studies tonen aan dat IgE een cruciale rol speelt in de inflammatie bij astma, en omalizumab de luchtwegontsteking remt, waardoor het aantal astma-exacerbaties afneemt.

Patiënten met ernstig persistente astma die, ondanks optimale therapietrouw, slecht onder controle te krijgen is met LABA's en ICS, hebben een hoog risico op frequente exacerbaties en ziekenhuisopnamen. In de Europese Unie is omalizumab geïndiceerd als add-on-therapie om astmacontrole te verbeteren bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) met ernstig persistente allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in-vitroreactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aëro-allergeen, die dagelijks een hoge doses ICS en LABA's voorgeschreven krijgen en een verminderde longfunctie ($\text{FEV}_1 < 80\%$), frequent symptomen overdag en 's nachts en multipale gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties hebben. De behandeling met omalizumab moet alleen overwogen worden bij patiënten met een overtuigend IgE-gemedieerde astma.²¹

Soler et al. toonden 52% minder exacerbaties aan bij astmapatiënten die zijn behandeld met omalizumab in vergelijking met een placebo, samen met een verminderde benodigde behoefte aan ICS, beclomethason-dipropionaat.²² Bovendien toonden Bousquet et al. aan dat hoe ernstiger de situatie van de patiënt bij baselinemeting, hoe groter het verschil met placebo.²³ De effectiviteit van omalizumab wordt verder onderbouwd door de 'INvestigatioN of Omalizumab in seVere Asthma Treatment' (INNOVATE)-studie en de 'Study of Omalizumab in co-morbid Asthma and Rhinitis' (SOLAR).^{18,19} Bij patiënten met ernstig persistente allergisch astma die suboptimaal gecontroleerd zijn volgens de GINA-richtlijn 2002 stap 4-therapie, vermindert omalizumab, als add-on-therapie bij ICS en LABAs, significant de snelheid van het optreden van astma-exacerbaties, na correctie voor de baselinemeting met 26% in vergelijking met placebo.²⁴

Veiligheidsprofiel omalizumab

Bij klinische studies waren de meeste frequent gemelde bijwerkingen reacties op de injectieplaats, waaronder pijn, zwelling, erytheem, pruritus, en hoofdpijn. De meeste reacties waren gering of matig qua ernst.²⁴ Chung et al. presenteerden op het EAACI-congres in 2007 een poster over de lange-

Aanwijzingen voor de praktijk

De indicaties voor omalizumab zijn:

1. Aanvullende behandeling om astmacontrole te verbeteren bij volwassenen met ernstige persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of een in-vitroreactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aëro-allergeen.
2. Een verminderde longfunctie (FEV1 <80%) alsook regelmatig symptomatisch overdag of 's nachts, ondanks adequate dagelijkse behandeling met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden ($\geq 800 \mu\text{g/dag}$ BDP of equivalent) en een langwerkende $\beta 2$ -agonist, en eventueel orale corticosteroiden (stap 4 of 5 GINA-richtlijnen).
3. Diverse gedocumenteerde exacerbaties met een FEV1 <80%, waarvoor ook corticosteroiden nodig waren.

Effectevaluatie volgens de 'Global Evaluation of Treatment Effectiveness' (GETE):

- Ziekenhuisopnamen
- Eerstehulpbezoeken
- Ongeplande doktersbezoeken
- Exacerbatiefrequentie
- 'Peak expiratory flow'
- Symptomen overdag en 's nachts
- Gebruik van rescuemedicatie
- Spirometrie

termijnveiligheid, tolerantie en effectiviteit bij ernstig allergisch astma, en vond bij een subset van deze behandelde patiënten een verminderd corticosteroidgebruik.

Conclusie

Het betreft hier de behandeling van een kleine groep ernstige, moeilijk behandelbare astmapatiënten met een overtuigend IgE-gemedieerd astma. Omalizumab, het eerste gehumaniseerde anti-IgE-antilichaam is innovatief in de behandeling van ernstig astma en grijpt aan vóór de inflammatoire allergische cascade aanvangt. Omalizumab verlaagt het vrij serum-IgE en vermindert de expressie van de hoogaffiene IgE-receptoren op de mestcel, basofiele granulocyt en DC. De behandeling met omalizumab dient na 16 weken door de behandelend longarts te worden geëvalueerd, reduceert significant het aantal exacerbaties, eerstehulpbezoeken, astmasymptomen, rescuemedicatie, en verbetert de kwaliteit van leven.

Bovenstaand overzicht van klinische studies toont aan dat het anti-IgE-antilichaam effectief, goed te

verdragen en veilig is en relatief weinig bijwerkingen kent. Omalizumab voorziet de longartsen in de nodige behoeften om patiënten met ernstig astma in stap 4 of 5 volgens de GINA-richtlijn optimaal te behandelen, en waarvan het belangrijk is dat de huisartsen de symptomen van ernstige astma vroegtijdig herkennen en de patiënten tijdig doorverwijzen. Is de behandeling met anti-IgE gestart, dan blijft de samenwerking tussen de behandelende longarts en de huisarts nodig om de patiënt zo goed mogelijk te vervolgen. Momenteel worden er in Nederland ongeveer 450 patiënten met succes met omalizumab behandeld.

Referenties

1. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02-3659. Bethesda, National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute; 2005.*
2. *Arberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. Clin Exp Allergy 1995;25:978-88.*
3. *Von Erenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L,*

- Bohm O, Von Kries R, et al. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
4. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
5. Holgate ST. Anti-IgE: changing lives in clinical practice? *Eur Resp Rev* 2007;16: 59-60.
6. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson C, Leynaert B, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1033-9.
7. Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402 Suppl 6760:B12-7.
8. Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164 Suppl 8:S1-5.
9. Avila PC. Does anti-IgE therapy help in asthma? Efficacy and controversies. *Annu Rev Med* 2007;58:185-203.
10. Bousquet J, Wahn U, Meltzer EO, Fox H, Hedgecock S, Thomas K, et al. Omalizumab: an anti-immunoglobulin E antibody for the treatment of allergic respiratory diseases. *Eur Respir Rev* 2008;17:1-9.
11. Inführ D, Cramer R, Lamers R, Achatz G. Molecular and cellular targets of anti-IgE antibodies. *Allergy* 2005;60:977-85.
12. Buhl R, Hanf G, Solér M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:1088-94.
13. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:297-302.
14. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D Jr, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fc RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:527-30.
15. Djukanovi R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
16. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-34.
17. Beeh KM. Which patients should be treated with anti-IgE? *Eur Respir Rev* 2007;16:85-7.
18. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.
19. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
20. Pollart SM, Chapman MD, Fiocco GP, Rose G, Platts-Mills TA. Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:875-82.
21. Beeh KM. Which patients should be treated with anti-IgE? *Eur Respir Rev* 2007;16:85-7.
22. Solér M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
23. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378-86.
24. Global Initiative for Asthma. GINA Report. Global strategy for asthma management and prevention 2006. Te raadplegen op: www.ginaasthma.com (27 april 2007).

Ontvangen 3 november 2008, geaccepteerd 9 januari 2009.

Correspondentieadres

Mw. dr. G.M. Möller, longarts

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Longziekten
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Tel.: 071 526 20 15
E-mailadres: g.m.moller@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.