

### Respiratoir

#### Wees alert op

- het gebruik van beademingsapparatuur. Indien er sprake is van beademing, neem dan contact op met betrokken Centrum voor Thuisbeademing (CTB);
- verminderde ademspierkracht en hoestkracht;
- de saturatie; behandel bij lage saturatie de oorzaak:
  - (aspiratie)pneumonie (laagdrempelig antibiotica),
  - sputumretentie bij verminderde hoestkracht (comprimeren, airstacken, evt. hoestmachine),
  - respiratoire insufficiëntie met hypercapnie (beademen).
- het toedienen van zuurstof, dit kan de adem prikkel onderdrukken. Monitor CO<sub>2</sub> bij toediening van O<sub>2</sub>;
- respiratoire insufficiëntie (hypoxemie of gecombineerde hypoxemie/hypercapnie) bij zwakte van de ademhalingspijpen;
- gecompliceerde intubatie door kleine mondopening;
- de (laagdrempelige) inzet van extra beademing indien patiënt chronisch intermitterend beademd wordt.

### Voeding

#### Wees alert op

- een verhoogd risico op hypoglykemie bij vasten (>6 uur of bij ziekte);
- het risico op (stille) aspiratie;
- kauw- en slikproblemen;
- de voedingstoestand (ondergewicht);
- gastro-intestinale problematiek (obstipatie, misselijkheid, vertraagde maagontleding en reflux).

### Fracturen

#### Wees alert op

- verhoogde kans op fracturen bij minor trauma (zelfs bij transfers).

### Spoedanesthesie en perioperatieve spoedzorg

#### Wees alert op

- het risico op hypoglykemie;
- gecompliceerde intubatie door kleine mondopening;
- warmtemanagement en verhoogde kans op hypothermie;
- gebruik geen spierrelaxantia;
- contra-indicatie voor depolariserende spierrelaxantia (succinylcholine);
- ademhalings- en hoestondersteuning na de ingreep.

### Zorgcontact en factsheet SMA

- Neem contact op met hoofdbehandelaar en/of het behandelteam van het [SMA Expertisecentrum \(UMCU\)](#).
- Neem contact op met het Centrum voor Thuisbeademing (CTB) van de patiënt.
- Vraag naar het NRNB-beleid van de patiënt.
- Vraag naar het SOS-kaartje van de patiënt voor relevante aanvullende informatie en contactgegevens.

## Factsheet Spinale Musculaire Atrofie (SMA)

**SMA** is een zeer ernstige **neuromusculaire aandoening van de motorische voorhoorncellen in het ruggenmerg en de hersenstam** die vrijwel altijd op de kinderleeftijd ontstaat. SMA wordt veroorzaakt door een homozygote deletie van het survival motor neuron (SMN) 1-gen op chromosoom 5(q) en is de belangrijkste genetische oorzaak van sterfte in de eerste levensjaren.<sup>1</sup>

SMA wordt gekenmerkt door **progressieve gegeneraliseerde zwakte die het meest uitgesproken is in de proximale spiergroepen van benen en armen, ademhalingsspieren en de axiale musculatuur (houdingspijlen)**. Sommige spieren zoals het diafragma, worden door het ziekteproces relatief gespaard. Andere symptomen van de ziekte zijn fasciculaties (best zichtbaar in de tong), hypermobiliteit van de vingers en een houdingstremor van de handen.<sup>1</sup> Wat niet aangetast wordt, zijn de oog- en gezichtsspieren, het gevoel, de zintuiglijke waarneming en het intellect.<sup>2</sup> In principe is er geen cardiale betrokkenheid bij patiënten met SMA, maar structurele afwijkingen en ritmeveranderingen zijn beschreven.<sup>16</sup>

### SMA type 1,2,3 & 4

SMA wordt gekenmerkt door een **breed scala fenotypen** en ziekte-ernst, weergegeven door verschillende SMA types. De SMA types worden geclassificeerd in klinische groepen op basis van de beginleeftijd van de ziekte en de maximaal bereikte motorische vaardigheden zonder behandeling.<sup>3,4</sup> Deze indeling geeft vooral in de jaren na de diagnose een goed beeld van de verwachte ernst. Gezien het progressieve karakter van SMA is deze indeling op de volwassen leeftijd minder informatief over het niveau van functioneren.

- **SMA type 1:** de eerste symptomen ontstaan voor 6 maanden. Deze baby's zijn slap en leren nooit zelfstandig zitten. De levensverwachting is, zonder medicamenteuze behandeling, sterk beperkt door vroege betrokkenheid van de ademhalingspijlen.
- **SMA type 2:** de eerste symptomen ontstaan tussen de 6 en 18 maanden. Deze kinderen leren zelfstandig zitten, maar niet zelfstandig staan of lopen.
- **SMA type 3:** de eerste symptomen ontstaan na 18 maanden. De kinderen leren zelfstandig staan en lopen.
- **SMA type 4:** de eerste symptomen ontstaan op de volwassen leeftijd (>18 jaar).

SMA is een zeldzame ziekte. In Nederland worden naar schatting per jaar 15-20 kinderen geboren met SMA. Ongeveer de helft van deze kinderen heeft de ernstigste variant van SMA (SMA type 1).<sup>1</sup>

### Behandeling en zorgcontact

In juli 2018 is behandeling met **Spinraza**, een intrathecale antisenseoligonucleotide, voor kinderen met SMA opgenomen in het basispakket.<sup>5</sup> Spinraza verbetert de overleving bij kinderen met SMA type 1 en motorische ontwikkeling in de meerderheid van de behandelde kinderen met SMA.<sup>6</sup> Begin 2020 heeft Minister Bruins groen licht gegeven voor het traject van voorlopige toelating voor alle patiënten met SMA.

Patiënten zijn doorgaans onder behandeling bij één van de neuromusculaire centra van de UMC's en worden daarnaast gezien door een revalidatiearts. Het UMC Utrecht is het landelijk expertisecentrum voor SMA. Bij hen kunt u terecht voor specialistische zorg en vragen met betrekking tot SMA. Voor contact en intercollegiaal consult kunt u contact opnemen met het expertisecentrum via: <http://www.smaonderzoek.nl/>

Afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en de fase van de ziekte kunnen bepaalde alerts niet of minder van toepassing zijn.

## Toelichting respiratoir

Zwakte van de ademhalingsspieren komt veelvuldig voor bij patiënten met SMA.<sup>1,8,11</sup> Respiratoire complicaties zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met SMA type 1 en 2, maar kunnen ook voorkomen bij patiënten met SMA type 3.

**Zwakte van de ademhalingsspieren** kan leiden tot (nachtelijke) hypoventilatie. De klassieke symptomen als hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, concentratieproblemen, nachtzweeten en enge dromen, zijn niet altijd aanwezig. **Verminderde hoestkracht** en moeite met sputumklaring maakt patiënten erg kwetsbaar voor respiratoire infecties.<sup>9</sup>

Ademarbeid is niet altijd goed te beoordelen, **meet daarom altijd de saturatie**.

Bij (verdenking op) een luchtweginfecties wordt geadviseerd om **laagdrempelig te starten met antibiotica**.<sup>1,9,10,11</sup>

Bulbaire zwakte kan leiden tot dysfagie, wat gecombineerd met een ineffectieve hoest kan leiden tot **aspiratiepneumonie**.<sup>1,3,8</sup>

Gastro-oesofageale reflux kan mogelijk ook tot aspiratiepneumonie leiden bij kinderen met SMA. De reflux kan stille aspiratie veroorzaken, dit kan leiden tot aspiratiepneumonie. Daarnaast kan obstipatie zorgen voor een opgezette buik en een opgeblazen gevoel. Dit kan bij kinderen bijdragen aan ademhalingsproblemen, desaturatie of ademnood.<sup>4</sup>

**Verminderde hoestkracht** leidt tot een verstoorde klaring van secreties uit de onderste luchtwegen.<sup>8</sup> Tijdens luchtweginfecties is er een laagdrempelige noodzaak voor alle patiënten met SMA om de hoestkracht te ondersteunen:

- **Airstacken** is een techniek die kan helpen het slijm te klaren. Airstacken is een vorm van longvolumerekrutering waarbij er herhaaldelijk tijdens een actieve inademing lucht wordt bijgeblazen met een zogenoemde ambuballon en een masker of mondstuk. Stapeling van lucht vindt alleen plaats als de glottis tussentijds gesloten kan worden. Door middel van manuele compressie van de borstkas wordt tijdens de uitademing gezorgd voor een toename in de luchtstroom.<sup>1</sup>
- Een **hoestmachine** eventueel gecombineerd met **manuele compressie** kan geïntroduceerd worden bij patiënten met een ineffectieve hoest.<sup>4</sup> De hoestmachine helpt de hoestcapaciteit te verbeteren door het passief inblazen en opzuigen van lucht uit de longen.<sup>1</sup> Uitzuigen van het mondgebied kan helpen in het afvoeren van slijm na het gebruik van de hoestmachine.<sup>4</sup>

Tijdens acute ziekte ontstaat er een vicieuze cirkel van verhoogde ademarbeid, spierzwakte en ineffectieve klaring van secreties, wat kan leiden tot **respiratoire insufficiëntie**. Non-invasieve beademing kan dan noodzakelijk zijn. Voor patiënten die al gebruik maken van nachtelijke (non-invasieve) beademing kan gebruik geoptimaliseerd worden en eventueel is gebruik van non-invasieve beademing overdag aangewezen tijdens de acute ziekte.<sup>4,7</sup>

Wanneer er sprake is van een luchtweginfectie kan zuurstof (O<sub>2</sub>) nodig zijn. Het toedienen van O<sub>2</sub> bij hypercapnie kan de adem prikkel onderdrukken. **Monitor de CO<sub>2</sub> bij toedienen van O<sub>2</sub>** met behulp van bloedgasen of transcutane metingen, zodat een hypercapnie tijdig gesignaleerd wordt.<sup>9,10,11</sup>

Indien niet-invasieve beademing faalt, zijn **intubatie** en mechanische ventilatie een geschikte maatregel voor de korte termijn. De intubatie kan bemoeilijkt worden door de **bepaalde maximale mondopening** op basis van contracturen.<sup>7,12</sup> Na herstel van de acute ziekte en wanneer de arteriële zuurstofsaturatie op kamerlucht genormaliseerd is, is zorgvuldige monitoring tijdens extubatie aan te raden. Een tussenstap naar non-invasieve beademing kan eventueel gemaakt worden in overleg met het CTB.<sup>13</sup>

De geleverde adem-effort is vaak groter dan ogenschijnlijk het geval lijkt te zijn en de gebruikelijke benauwdheid treedt vaak niet op. Een hoge ademfrequentie kan een teken zijn van ademhalingsinsufficiëntie en wordt vaak onderschat. Overige symptomen van respiratoire insufficiëntie zijn sufheid of geagiteerd gedrag en het gebruik van hulpademhalingspijpen.

## Toelichting voeding

SMA-patiënten met type 1 en 2 zijn erg kwetsbaar voor een katabole toestand en hebben een **verhoogd risico op hypoglykemie bij vasten** (>6 uur of bij ziekte). Het is daarom bij alle SMA-patienten, maar specifiek de patiënten met SMA types 1 en 2, noodzakelijk **vasten te vermijden**, in het bijzonder tijdens acute ziekte.<sup>13</sup>

Bij patiënten met SMA dient de voedingsinname binnen 6 uur na opname wegens acute ziekte te worden geoptimaliseerd om in de volledige calorische behoefte te voorzien; hiertoe kunnen enterale voeding, parenterale voeding of, indien noodzakelijk, een combinatie daarvan worden gegeven.<sup>13</sup> Denk ook aan de verhoogde stofwisseling tijdens (koortsende) ziekte en zorg tevens voor adequate hydratatie en elektrolyten balans tijdens acute ziekte.<sup>3,7</sup>

Extra aandacht moet gegeven worden aan het risico op **aspiratie**, wanneer een zwakkere patiënt oraal gevoed wordt tijdens ziekte.<sup>7</sup> Aanbevolen wordt om een gespecialiseerde logopedist de veiligheid van het slikken te laten beoordelen.

**Kauw- en slikproblemen** komen zowel in de orale als de faryngeale fase van het slikken voor. Een deel van de patiënten ontwikkelt contracturen in het kaakgewricht, waardoor een beperkte mondopening kan ontstaan.<sup>18,19</sup> Door spierzwakte van de kauwspieren gebeurt het kauwen en transporteren van de voedselbrok minder krachtig en efficiënt.<sup>20</sup> Maaltijden kunnen hierdoor lang duren. Het kan dan nodig zijn om voeding aan te passen door klein te snijden of bepaalde voeding te vermijden. **Slikproblemen** treden op door spierzwakte en een teruggetrokken hoofdhouding. Hierdoor kan er tijdens het slikken onvoldoende luchtwegbescherming plaatsvinden.<sup>21</sup> Dit kan leiden tot aspiratie (verslikken). Omdat het slikken minder krachtig is, kunnen er restjes voeding achterblijven in de keelholte, die indirecte aspiratie kunnen veroorzaken.<sup>22</sup> Daarom wordt aanbevolen om een maaltijd af te sluiten met enkele slokjes water.<sup>20</sup> **Aspiratie is lastig te herkennen als de patiënt een zwakke hoestreactie heeft.** Let op kuchen, de keel schrapen, rode ogen, neusvleugelen of huilen in de eet- drink situatie. Denk bij veelvuldige luchtweginfecties of slijmvorming in de keel aan stille aspiratie. Bij stille aspiratie wordt niet meer gehoest als de patiënt zich verslikt.

De **voedingstoestand** van kinderen met SMA kan beoordeeld worden door gebruik te maken van een eenvoudig screeningsinstrument op ondervoeding: STRONGkids. Hierbij wordt aandacht besteed aan de klinische blik met betrekking tot verlies van vet- en spiermassa, of er sprake is van diarree, gebruik van drinkvoeding/sondevoeding, verminderde inname en gewichtsverlies/stilstand van groei in de laatste weken tot maanden. Het screenings instrument helpt om te beoordelen of de patiënten verhoogd risico lopen op ondervoeding.<sup>17</sup>

**Gastro-intestinale problemen**, zoals obstipatie, vertraagde maagontlediging, misselijkheid en reflux, komen vaak voor bij patiënten met SMA.<sup>3,7</sup>

## Toelichting fracturen

Door verminderd gebruik van spieren, beperkte belasting van botten, lage vitamine D waarden en mogelijk ook de effecten van SMA en een toegenomen kans op osteoporose, komen **fracturen door onbeduidend trauma** regelmatig voor.<sup>3,4,9</sup>

Wees ook alert op het ontstaan van fracturen bij transfers en verzorging. Indien sprake is van een fractuur van het ene been, onderhoud dan de mobiliteit en kracht van het andere been.

Langdurige behandeling met **gipsimmobilisatie** (langer dan 4 weken) kan zorgen voor verlies van spierkracht, verlies aan beweeglijkheid van een gewricht en verergering van bestaande contracturen. Om beweging en belasting sneller mogelijk te maken en fractuurgenezing te bevorderen kan chirurgische stabilisatie in sommige situaties overwogen worden<sup>3</sup>.

## Toelichting spoedanesthesie en perioperatieve spoedzorg

Patiënten met SMA hebben een verhoogd risico op complicaties na anesthesie. Perioperatieve complicaties zijn bovenste luchtwegobstructie, hypoventilatie en atelectase door verminderde hoestkracht en verminderde uitscheiding van secreties door anesthesie medicatie.<sup>4</sup> Postoperatieve pijn kan de luchtwegproblematiek verergeren.<sup>4</sup> Een multidisciplinair overleg tussen kinderarts, chirurg, neuroloog, anesthesioloog en intensivist is geïndiceerd om de indicatie en perioperatieve knelpunten helder te hebben.

**Overweeg regionale anesthesie** bij alle patiënten met SMA, waardoor de effecten op de ademhaling en darmmotiliteit minder zijn in vergelijking met algehele anesthesie. Een epidurale punctie kan bemoeilijkt worden door een scoliose van de wervelkolom of status na scoliose-operatie.<sup>7</sup>

Het gebruik van **spierrelaxantia bij SMA wordt afgeraden**. Voor het gebruik van de **depolariserende spierrelaxans succinylcholine geldt een contra-indicatie** door het risico op hyperkaliëmie. Er bestaat een verhoogde gevoeligheid voor niet-depolariserende spierrelaxantia.<sup>14,15</sup>

**Intraveneuze anesthetica zijn eerste keus** voor patiënten met SMA. Ook dampvormige anesthetica zijn niet gecontra-indiceerd bij patiënten met SMA.<sup>14,15</sup>

Houd bij de operatie rekening dat **intubatie bemoeilijkt** kan worden **door een verminderde maximale mondopening**. Een verminderde maximale mondopening is een complicatie die specifiek bij patiënten met SMA voorkomt en wordt veroorzaakt door contracturen.<sup>4,7,12</sup> De maximale mondopening vermindert in de loop van de tijd en ernstige beperkingen van de maximale mondopening kunnen al voorkomen bij kinderen met SMA type 2 jonger dan 10 jaar.<sup>12</sup>

Er is een sterk verhoogd risico op **hypoglykemie** tijdens de gehele perioperatieve periode. Heldere vloeistoffen in de nuchterfase moeten glucose bevatten. Zo nodig dient een infuus met glucose ingebracht te worden voor de operatie. Monitor het glucose tijdens de ingreep. Patiënten met SMA hebben bij glucose intake voor **correctie van de hypoglykemie** ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyperglykemie.

**Warmtemanagement** gericht op het handhaven van een normale lichaamstemperatuur is belangrijk voor patiënten met SMA. De gebruikelijke middelen voor anesthesie en/of sedatie veroorzaken een daling van de lichaamstemperatuur en bij patiënten met verminderde spiermassa is dit meer uitgesproken. Hypothermie kan zorgen voor een verhoogde sensitiviteit voor sedativa, anesthetica en niet -depolariserende spierrelaxantia, met een verlengde werking tot gevolg.<sup>14,15</sup>

Zuurstof wordt regelmatig postoperatief toegepast. **Wees voorzichtig met het toedienen van zuurstof en combineer dit met CO<sub>2</sub> metingen of bloedgasanalyse**, vanwege de mogelijk veranderde ademprykkelfysiologie bij hypoventilatie.<sup>4</sup> Overdadig zuurstof gebruik in plaats van ademhalingsondersteuning en extubatie naar non-invasieve beademing wordt afgeraden.<sup>7</sup>

Patiënten met verminderde kracht van de ademhalingsspieren vereisen nauwkeurige monitoring van de vitale functies en uitgebreide **ademhalings- en hoestondersteuning**. Na algehele anesthesie en diepe sedatie is bij deze patiëntencategorie **24 uur bewaking** geïndiceerd middels ECG, zuurstofsaturatie, en bij voorkeur een respiratiemonitor met CO<sub>2</sub>-monitoring.<sup>14</sup> Indien een SMA-patiënt tijdens de nacht gebruik maakt van ((non-)invasieve) ademhalingsondersteuning dan zal dit ook nodig zijn tijdens de postoperatieve periode.<sup>4</sup>

## Referenties

1. Richtlijn Spinale Musculaire Atrofie (SMA) type 1, Spierziekten Nederland & VRA, Baarn, 2018
2. Informatie voor de huisarts over spinale musculaire atrofie. Spierziekten Nederland 2014
3. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders* 28 (2018): 103-115.
4. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology*. Volume 22, No. 8. August 2007, 1027-1049.
5. Kamerbrief over vergoeding geneesmiddel Nusinersen, Rijksoverheid, 11 juli 2018
6. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose escalation study. *Lancet* 2016;388: 3017-3026.
7. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* 28 (2018): 197-207.
8. Sansone VA, Racca F, Ottonello G, et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscular Disorders* 25 (2015) 979-989.
9. Alert Card Spinal muscular atrophy Type 2 Muscular Dystrophy UK
10. Alert Card Spinal muscular atrophy Type 1 Muscular Dystrophy UK
11. Alert Card Spinal muscular atrophy Type 3 Muscular Dystrophy UK
12. Wijngaarde CA, Stam M, de Kort FAS, et al. Limited maximal mouth opening in patients with spinal muscular atrophy complicates endotracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 627-638.
13. Diagnostische tests en zorg voor nieuwe SMA patiënten. TREAT-NMD Neuromuscular Network.
14. Voermans NC, Kamsteeg EJ, van Engelen BGM, Snoeck MMJ. Onder narcose met een spierziekte: wat te adviseren aan de anesthesist en waarover de patiënt te informeren. *Nervus* juni 2018; nummer 2: 43-49.
15. Voermans NC, Faber CG, Snoeck MMJ. Anesthesie bij patiënten met een spierziekte. *A&I* december 2015; nummer 4: 8-16.
16. Wijngaarde CA, Blank AC, Stam M, et al. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12: 67.
17. Hulst JM, Zwart H, Hop W, Joosten KFM. Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clinical Nutrition* 29 (2010) 106-111.
18. van Bruggen HW, van den Engel-Hoek L, van der Pol WL, et al. Impaired mandibular function in spinal muscular atrophy type II: need for early recognition. *J Child Neurol*. 2011 nov; 26(11): 1392-6.
19. Wadman RI, van Bruggen HW, Witkamp TD, et al. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia. *Neurology* 2014 Sep 16,83(12): 1060-6.
20. van den Engel-Hoek L, de Groot IJM, de Swart BJM, Erasmus CE. Feeding and swallowing disorders in pediatric neuromuscular diseases: an overview. *Journal of neuromuscular diseases* 2015 nov 20;2(4): 357-369.
21. van den Engel-Hoek L, de Swart BJ, Erasmus CE, de Groot IJ. Is head balance a major determinant for swallowing problems in patients with spinal muscular atrophy type 2? *J Child Neurology* 2008 Aug; 23(8): 919-21.
22. van den Engel-Hoek L, Erasmus CE, van Bruggen HW, et al. Dysphagia in spinal muscular atrophy type II: more than a bulbar problem? *Neurology* 2009 Nov 24;73(21):1787-91.

## Verantwoording

Het project *Spoedhulp bij spierziekten* is gericht op verbetering van de acute zorg voor mensen met een spierziekte. In de eerste fase zijn de knelpunten binnen de acute behandeling geïnventariseerd bij mensen met een spierziekte. Vervolgens zijn er werkbare en implementeerbare oplossingen geformuleerd.

De basis van het project zijn de alertkaarten voor spoedhulpverleners. De 'alerts' zijn bedoeld om het medisch handelen te ondersteunen in situaties waarin de reguliere medische spoedzorg afwijkend en/of levensbedreigend kan zijn voor patiënten met een spierziekte ten opzichte van andere patiënten. Deze aandachtspunten zijn gebaseerd op wetenschappelijke literatuur, en opgesteld in samenwerking met medische specialisten, de beroepsverenigingen en het Nederlands expertisecentrum SMA.

Deze alertkaarten zijn ontwikkeld voor de spierziekten facioscapulohumerale dystrofie (FSHD), Duchenne spierdystrofie, myasthenia gravis (MG), myotone dystrofie (MD) en spinale musculaire atrofie (SMA). Ook is er een alertkaart ontwikkeld voor mensen met een spierziekte, die gebruik maken van beademing.

Ook zijn er SOS-patiëntkaarten gemaakt die gebaseerd zijn op de alertkaarten voor zorgverleners.

Dit project wordt gefinancierd door het Prinses Beatrix Spierfonds en is uitgevoerd in samenwerking met en wordt ondersteund door:

