

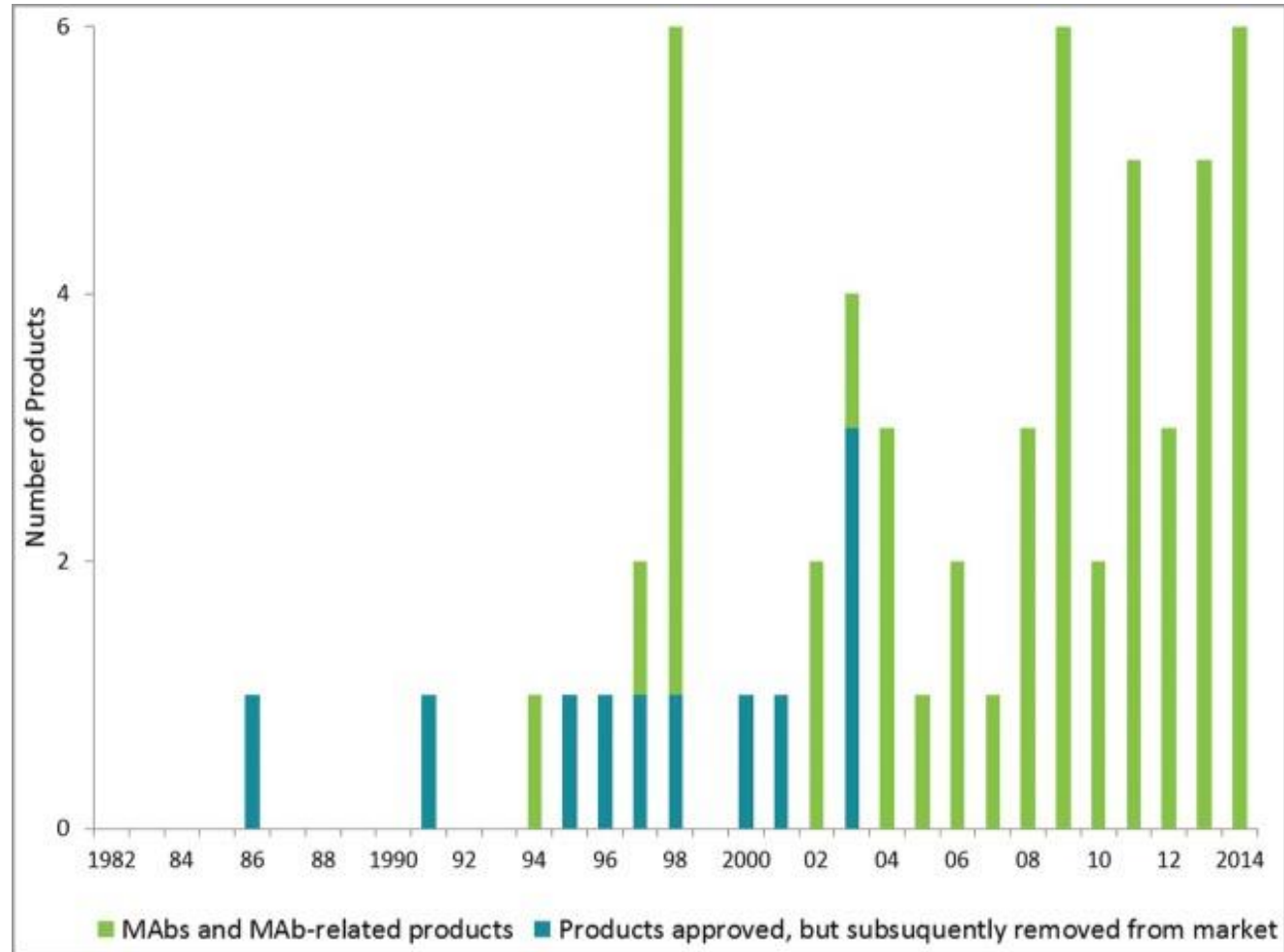


Exponentiële toename van therapeutische antilichamen in de apotheek: een update

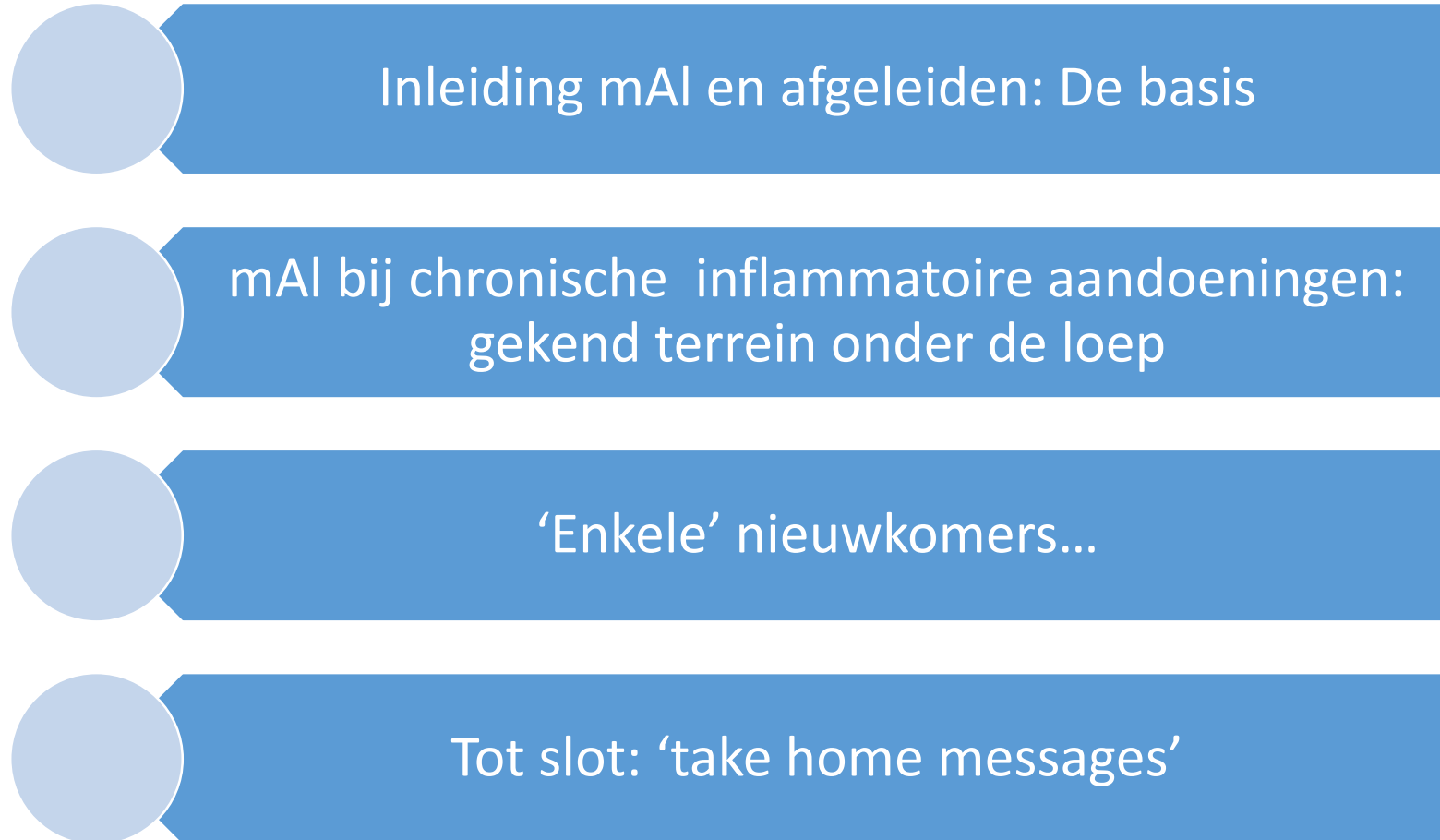
Ingrid De Meester

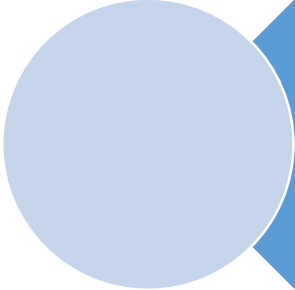
Farmant 2 mei 2018

Aantal goedgekeurde monoklonale antilichamen (mAI) per jaar sinds 1982



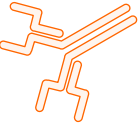
Doel voordracht: Therapeutische mAI* beter begrijpen en nieuwe info zelf snel kunnen opzoeken

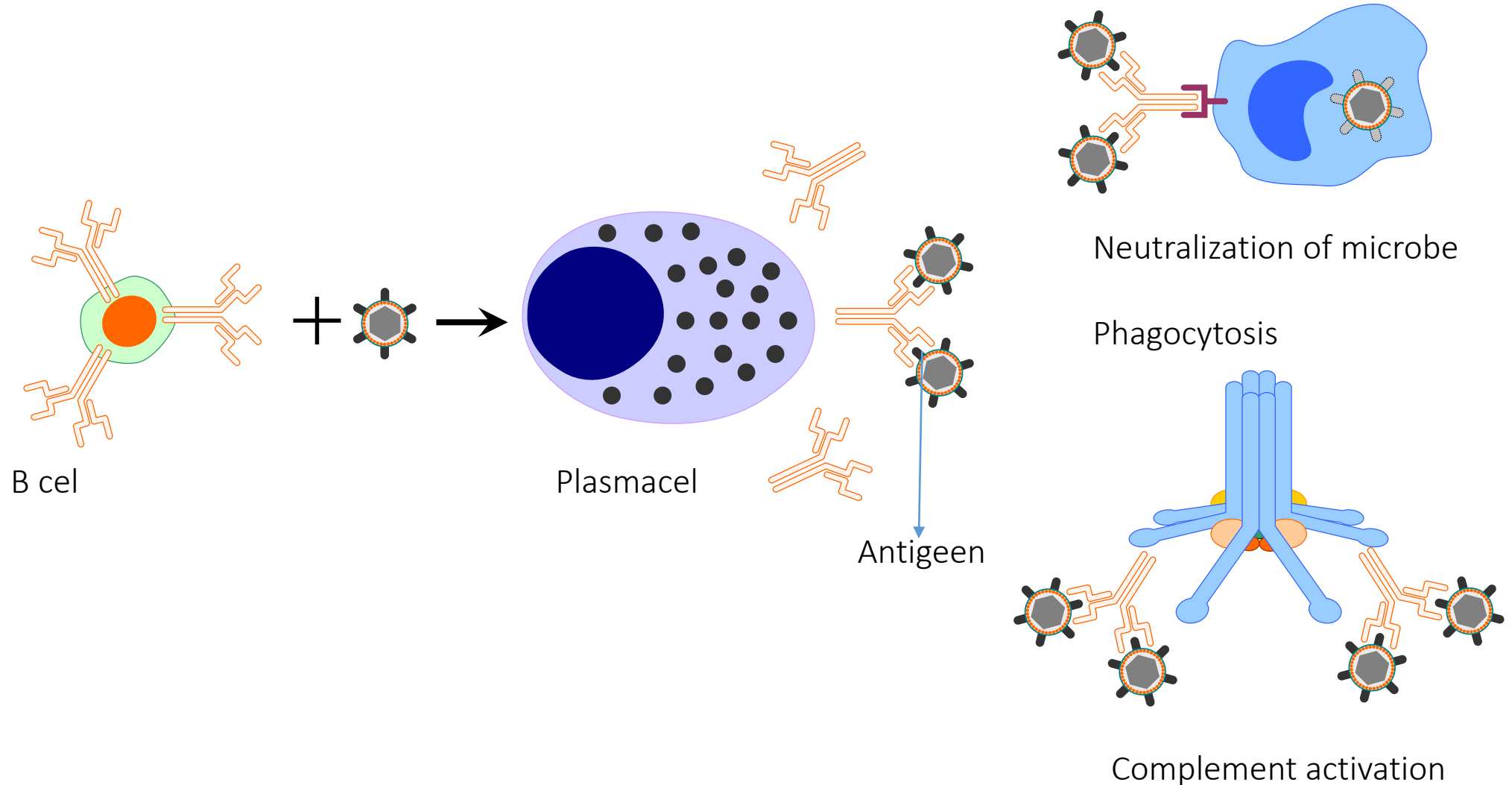




Inleiding mAb en afgeleiden: De basis

- Antilichamen zijn multifunctionele componenten van het immuunsysteem
- Therapeutische antilichamen maken deel uit van de 'biologicals'
- Structurele info over therapeutische monoklonale antilichamen
- What's in a name?
- Basisprincipes in verband met hun werking

 Antilichamen (Immunoglobulinen) zijn multifunctionele eiwitten van het immuunsysteem



Therapeutische antilichamen: polyklonaal versus monoklonaal

Polyklonaal: afkomstig van verschillende B cel clones

- Verzameling van verschillende AI

Monoklonaal: afkomstig van 1 enkele B cel kloon

- Alle AI in het preparaat zijn identiek

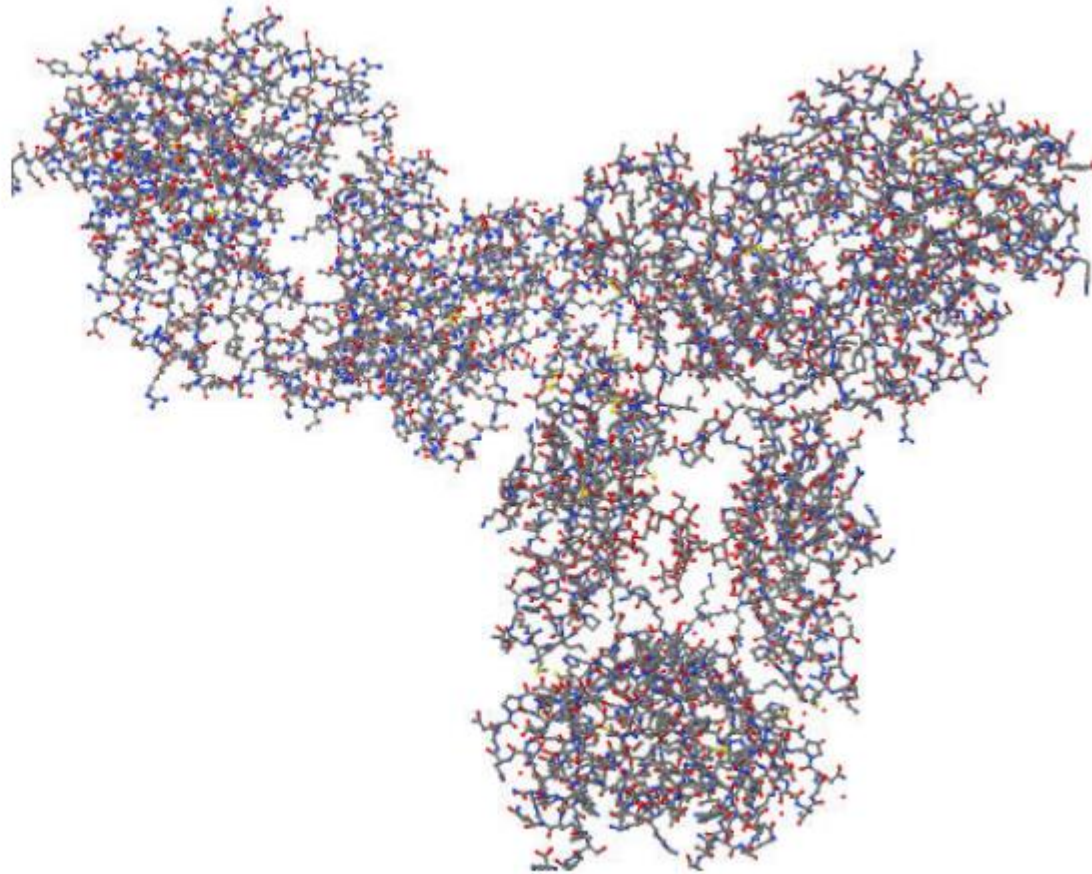
Polyclonals vs. monoclonals

Polyclonal antibodies	Monoclonal antibodies
Produces large amounts of non specific antibodies	Can produce large amounts of specific antibodies but may be too specific
Recognizes multiple epitopes on any one antigen	Recognizes only one epitope on an antigen
Inexpensive to produce	Expensive to produce
Technology required is low	High technology required
Skills required are low	Training is required for the technology use
Time scale is short	Time scale is long for hybridomas
Can be batch to batch variability	Once a hybridoma is made it is a constant and renewable source and all batches will be identical

Traditionele chemische geneesmiddelen versus Biologicals



Aspirine: 180 DA



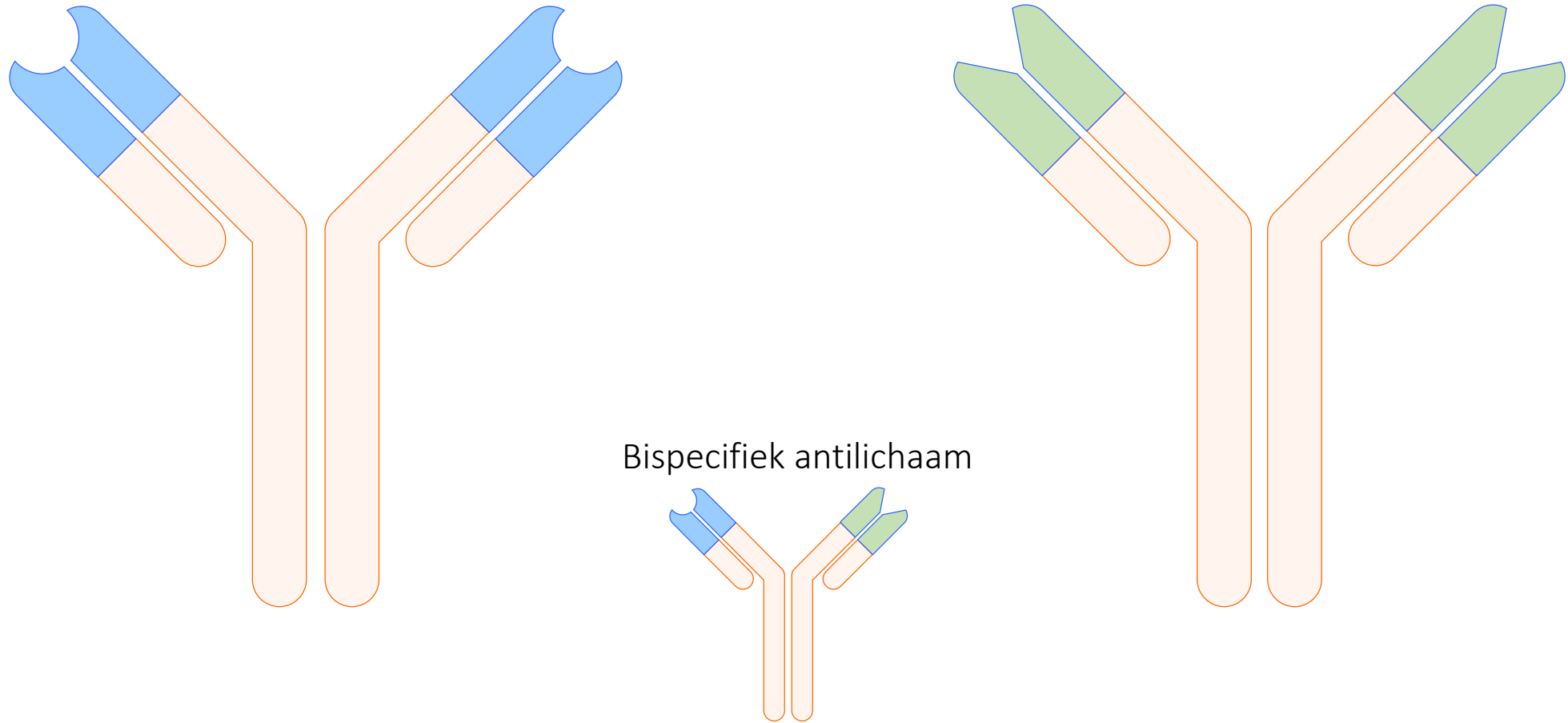
Monoklonaal antilichaam: ~150.000 DA

Traditionele chemische geneesmiddelen versus Biologicals

- Klein, eenvoudig en stabiel
 - “Eenvoudig” productieproces
 - Weinig – geen productievariabiliteit
 - Generiek = exacte kopie
 - Alle toedieningswegen
- Groot, complex en fragiel
 - Complex productieproces
 - Grotere productievariabiliteit
 - Biosimilar $\neq$ exacte kopie
 - Geen VOS, geen substitutie
 - Meestal parenterale toediening:
 - Intraveneus
 - subcutaan

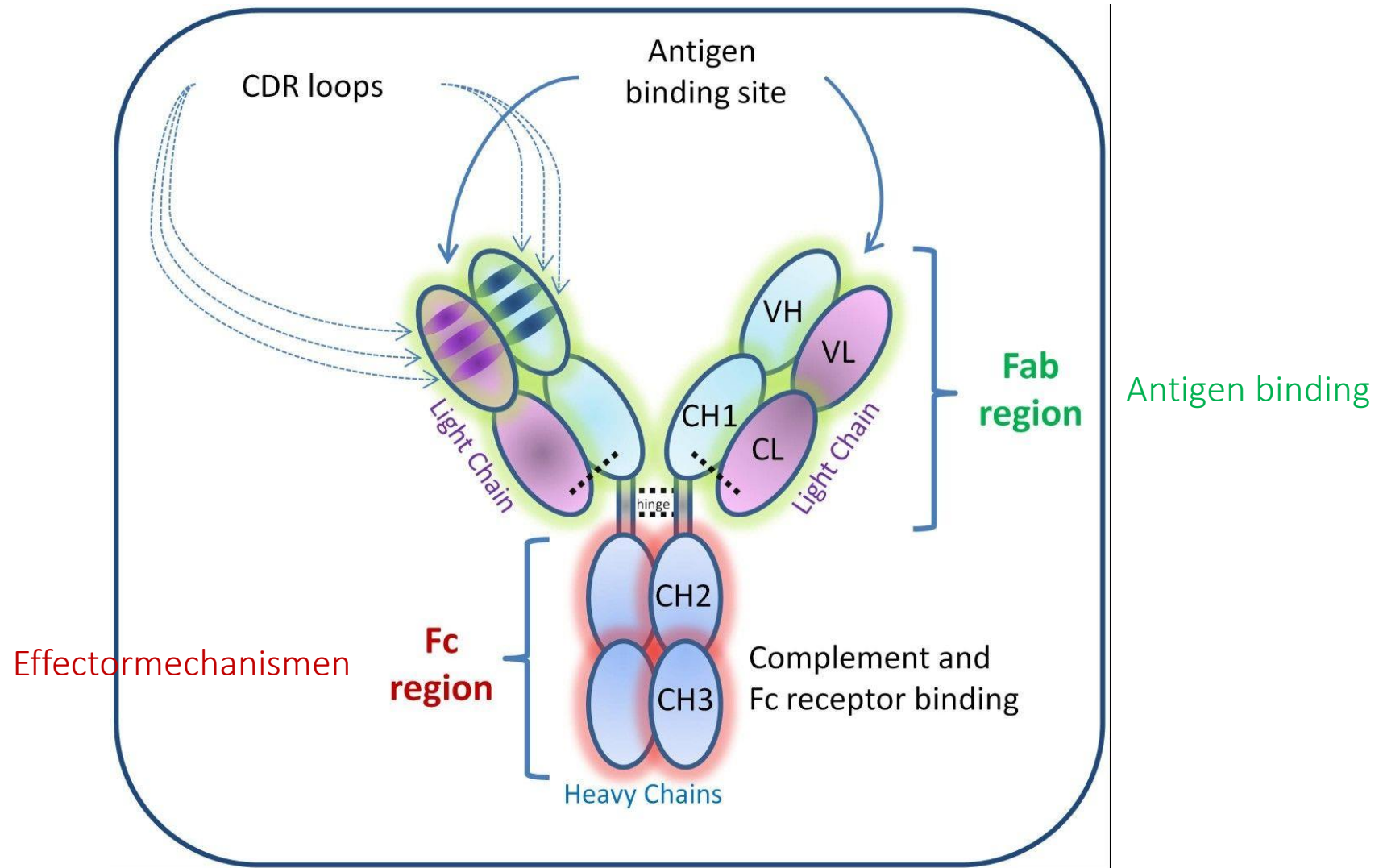
Opfrissing structuur AI:

2 identieke zware en 2 identieke lichte ketens

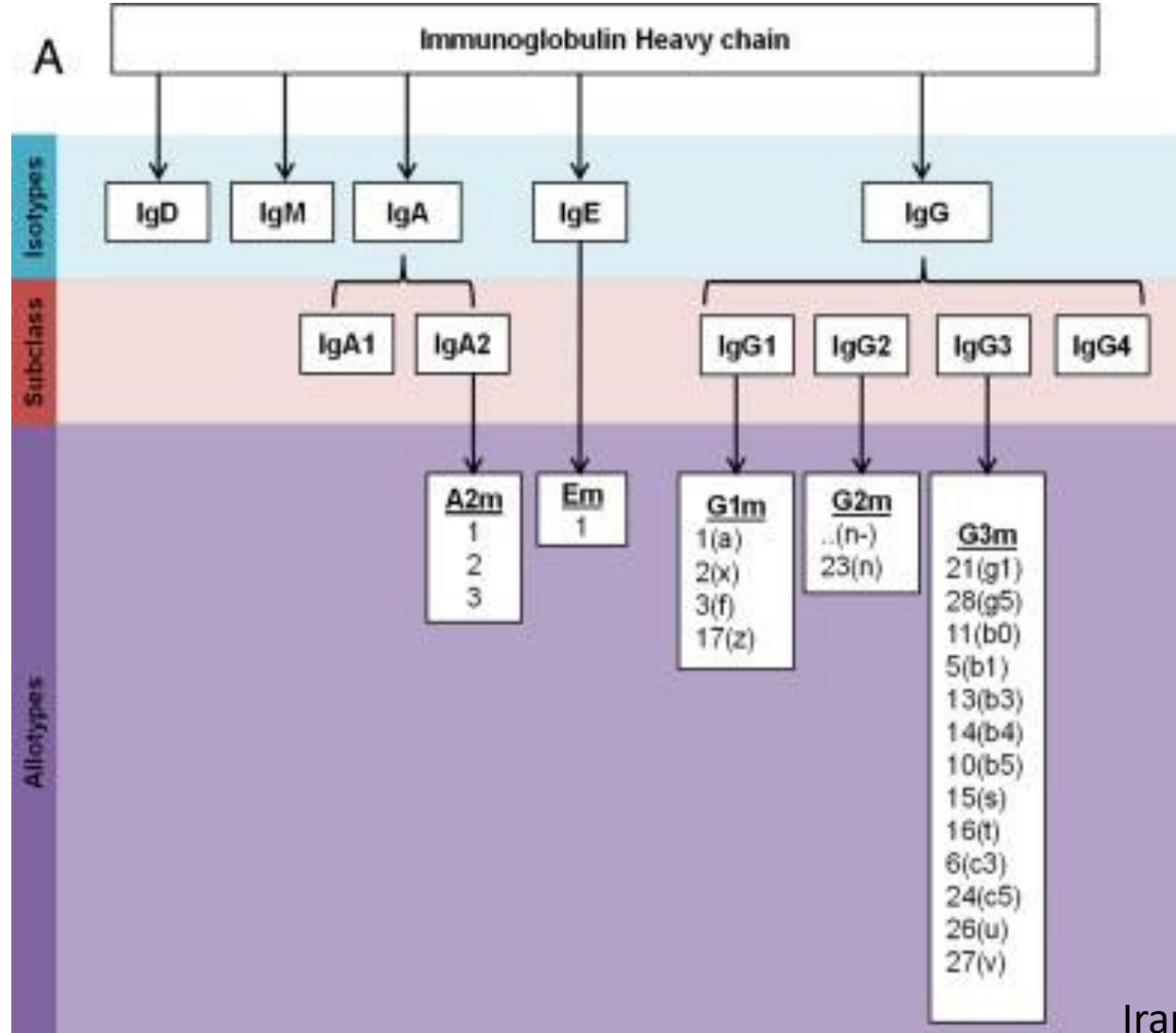
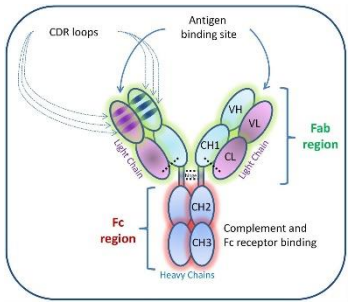


Opfrissing structuur AI:

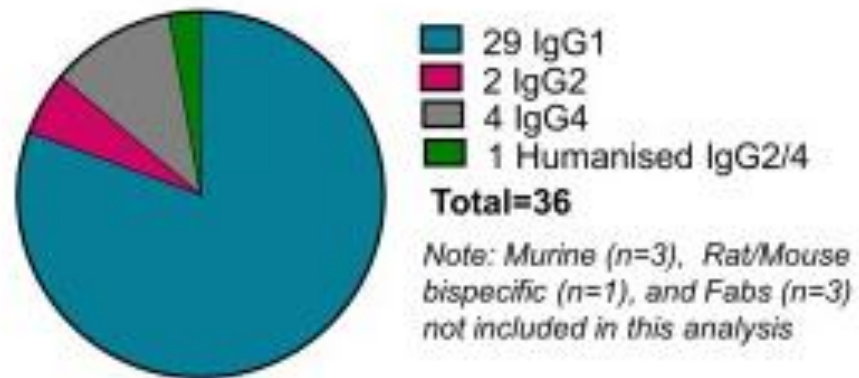
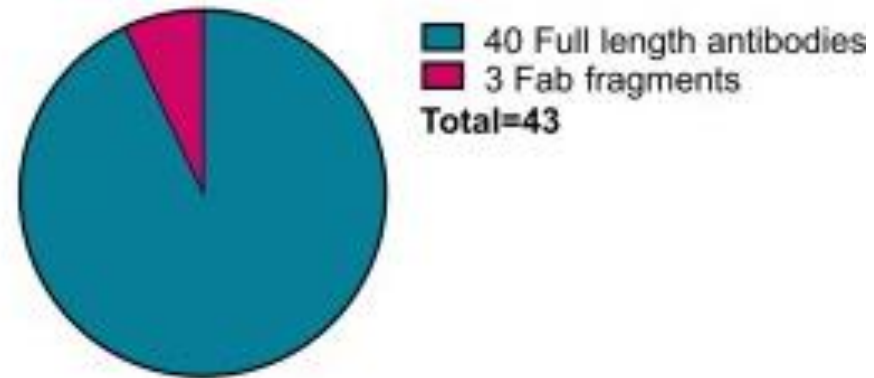
2 Fab en 1 Fc regio: AI zijn 'multifunctioneel'



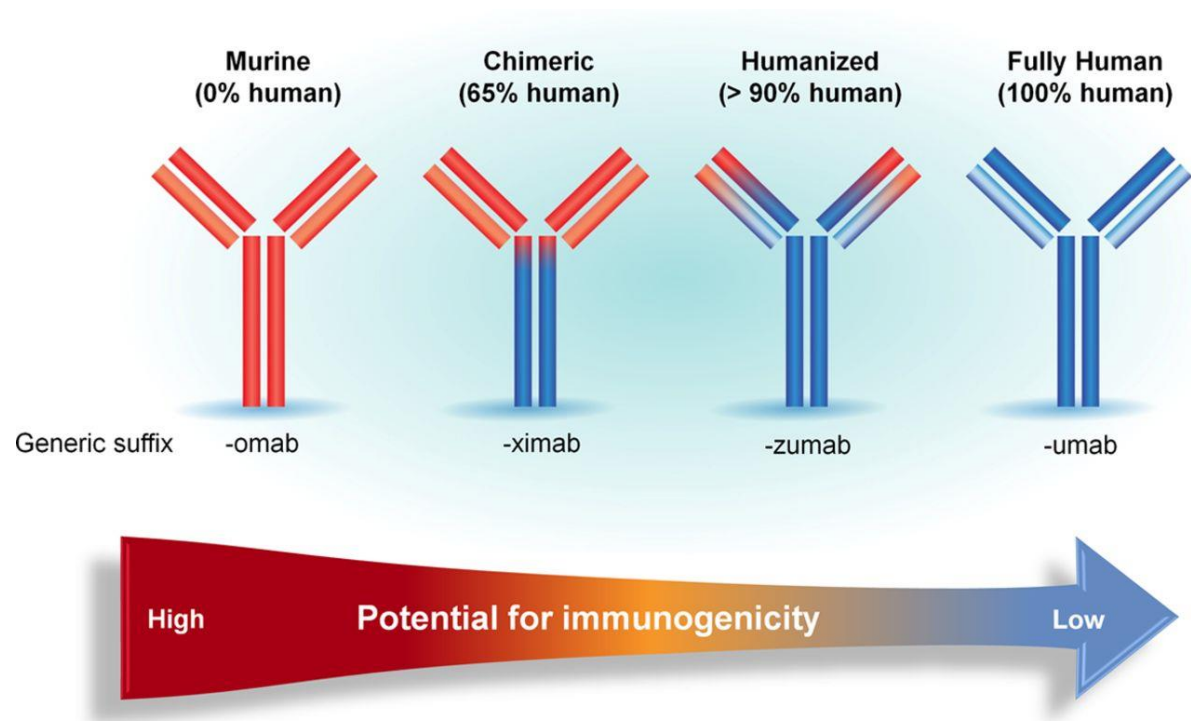
Al ingedeeld in 5 'klassen' of 'isotypes': elk een karakteristiek functioneel spectrum



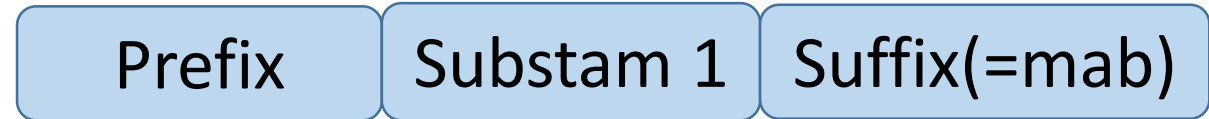
Aard van goedgekeurde therapeutische mAb



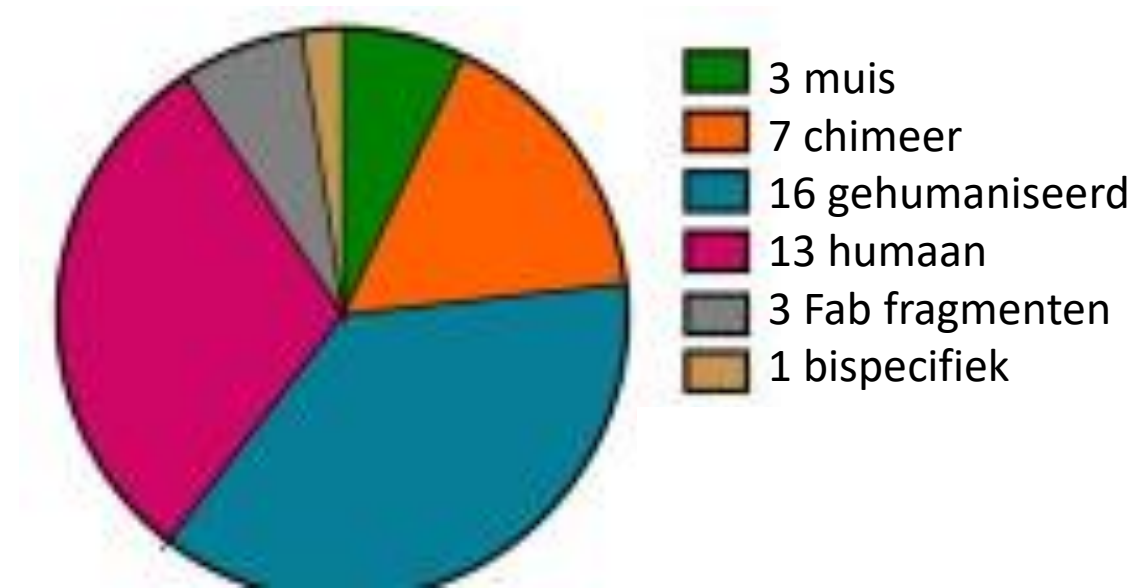
Nomenclatuur voor therapeutische mAb



- Nomenclatuur nieuwe therapeutische mAb sinds 2017



Goedgekeurde therapeutische mAb geklasseerd volgens type



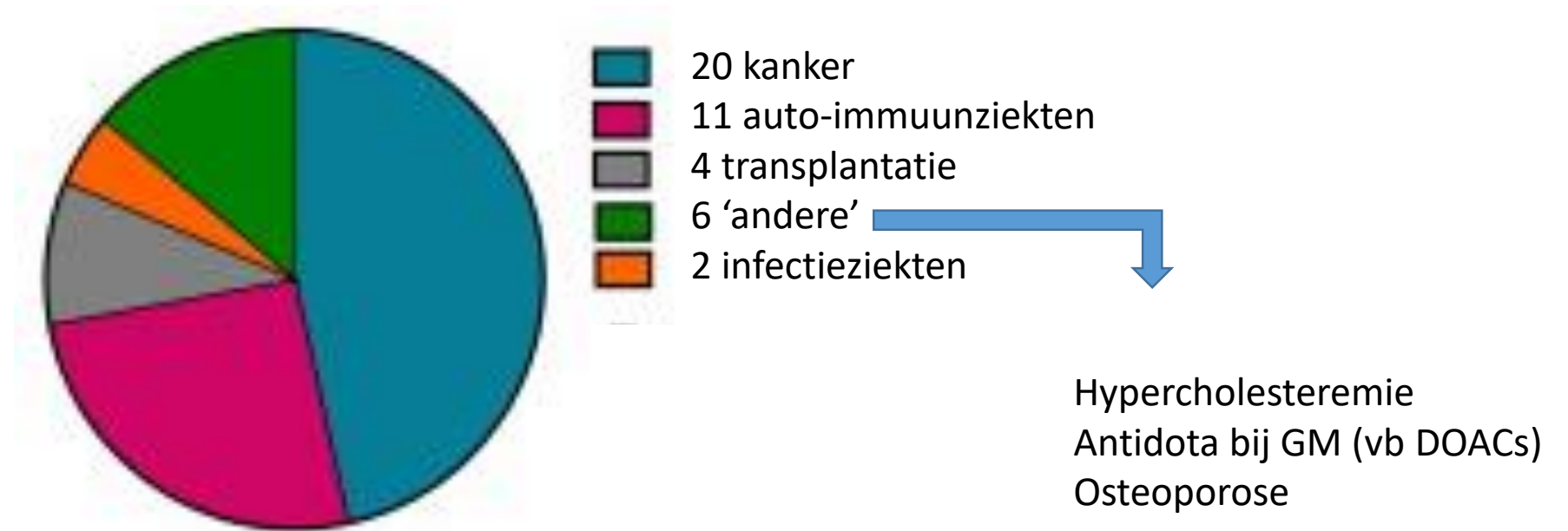
Aandachtspunten bij de ontwikkeling

- Keuze van het doelwit
 - Gebaseerd op inzicht ziektemechanisme of
 - Voorkomen van bepaalde antigenen op celoppervlak
- Aandachtspunten
 - Geschikte affiniteit en specificiteit (CDRs!!)
 - Geschikt effectormechanisme introduceren: geen, natuurlijk immunologisch (Fc regio) of via koppeling van toxica of geneesmiddelen
 - Productie-optimalisatie en formulatie
 - Geschikte farmacokinetiek

Farmakokinetiek en toediening van mAI

- Toedieningswegen intraveneus, en steeds meer ook subcutaan of intramusculair
 - Verdeling vanuit de bloedbaan naar de weefsels eerder traag, fragmenten hebben betere weefselpenetratie
 - Eliminatie door fagocyten van het mononucleair fagocytsysteem
 - $t_{1/2}$ mAI na iv: 1 tot enkele weken dankzij FcRn protectie
 - $t_{1/2}$ Fab veel korter: sommige 30 min
- Ook een rol van de doelwitcellen in de eliminatie
- Toedieningsschema verschilt per monoklonaal antilichaam. Dosering soms volgens lichaamsgewicht

Goedgekeurde therapeutische mAI geklasseerd volgens de eerst goedgekeurde indicatie

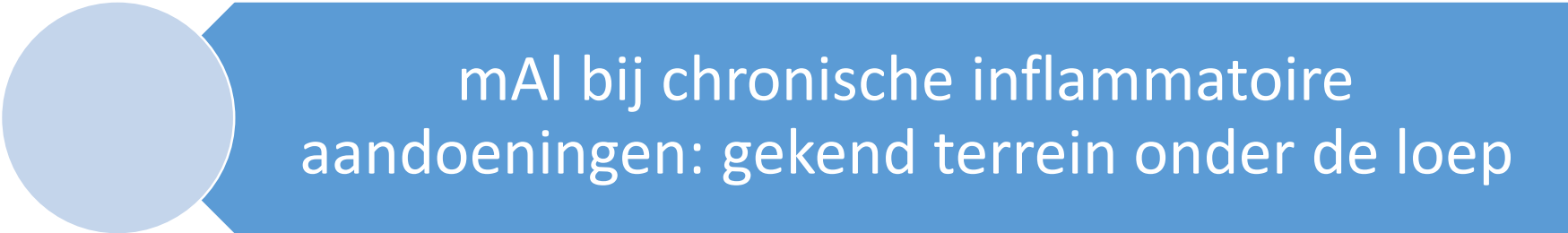


Ongewenste effecten en interacties

- Immuungerelateerde ongewenste effecten
 - ✓ Immunogeniciteit: HAMA, HACA, HAHA, kortweg ADA
 - Neutralisatie effect en/of verkorting halfleven
 - fie van product, patiënt en toedieningsmodaliteiten
 - Gelijktijdige toediening methotrexaat, cortico's, of azathioprine kan immunogeniciteit verlagen en zo efficiëntie verbeteren.
 - ✓ Na iv toediening: infusiegerelateerde symptomen
 - Malaise, koorts, koude rillingen
 - Preventie/behandeling via antihistaminica, cortico's en pijnstillers
 - ✓ Na sc of im toediening: lokale reacties op de voorgrond: jeuk roodheid etc

Ongewenste effecten en interacties

- Immuungerelateerde ongewenste effecten
- Ongewenste effecten gerelateerd aan de biologie van het doelwit
- Geen 'klassieke' farmacokinetische interacties (CYP inhibitie, inductie, transporters.....)



mAI bij chronische inflammatoire aandoeningen: gekend terrein onder de loep

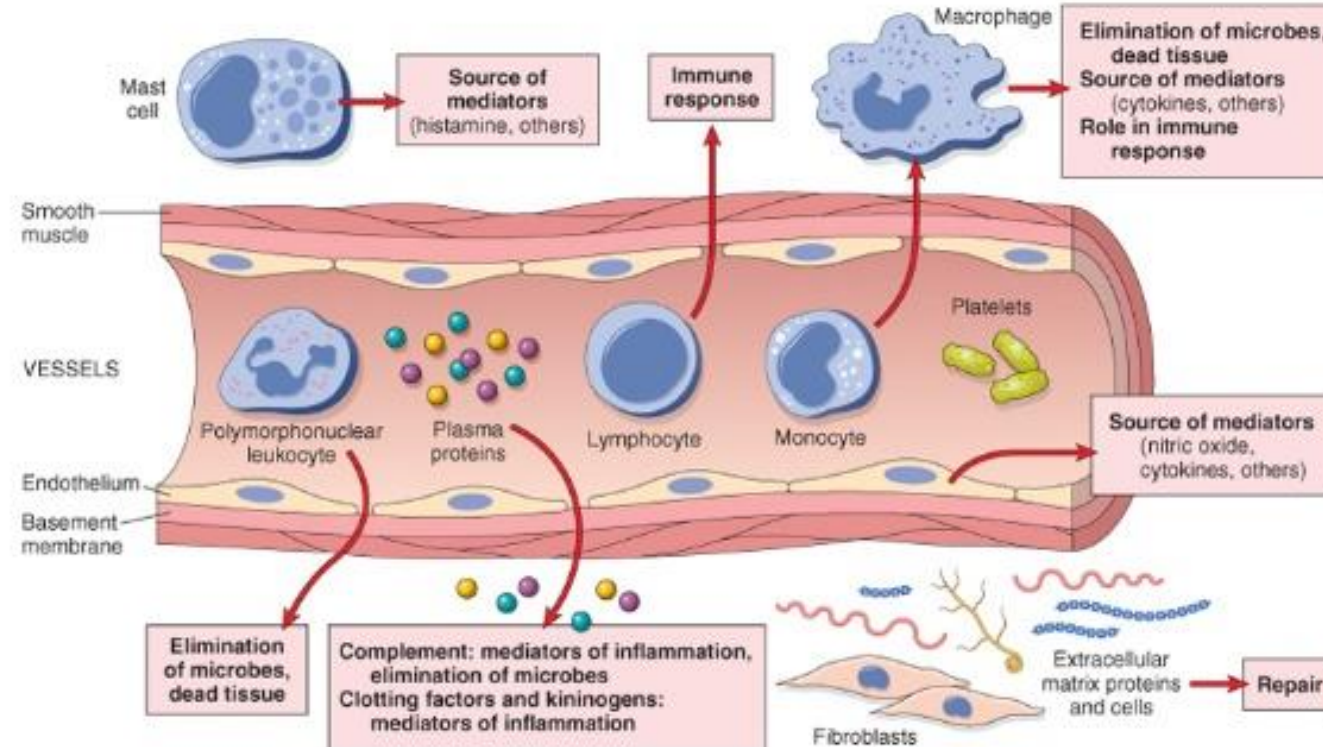
Antilichamen en afgeleiden gebruikt bij :

- ✓ Reumatoïde artritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ Inflammatoire darmaandoeningen (CD en UC)

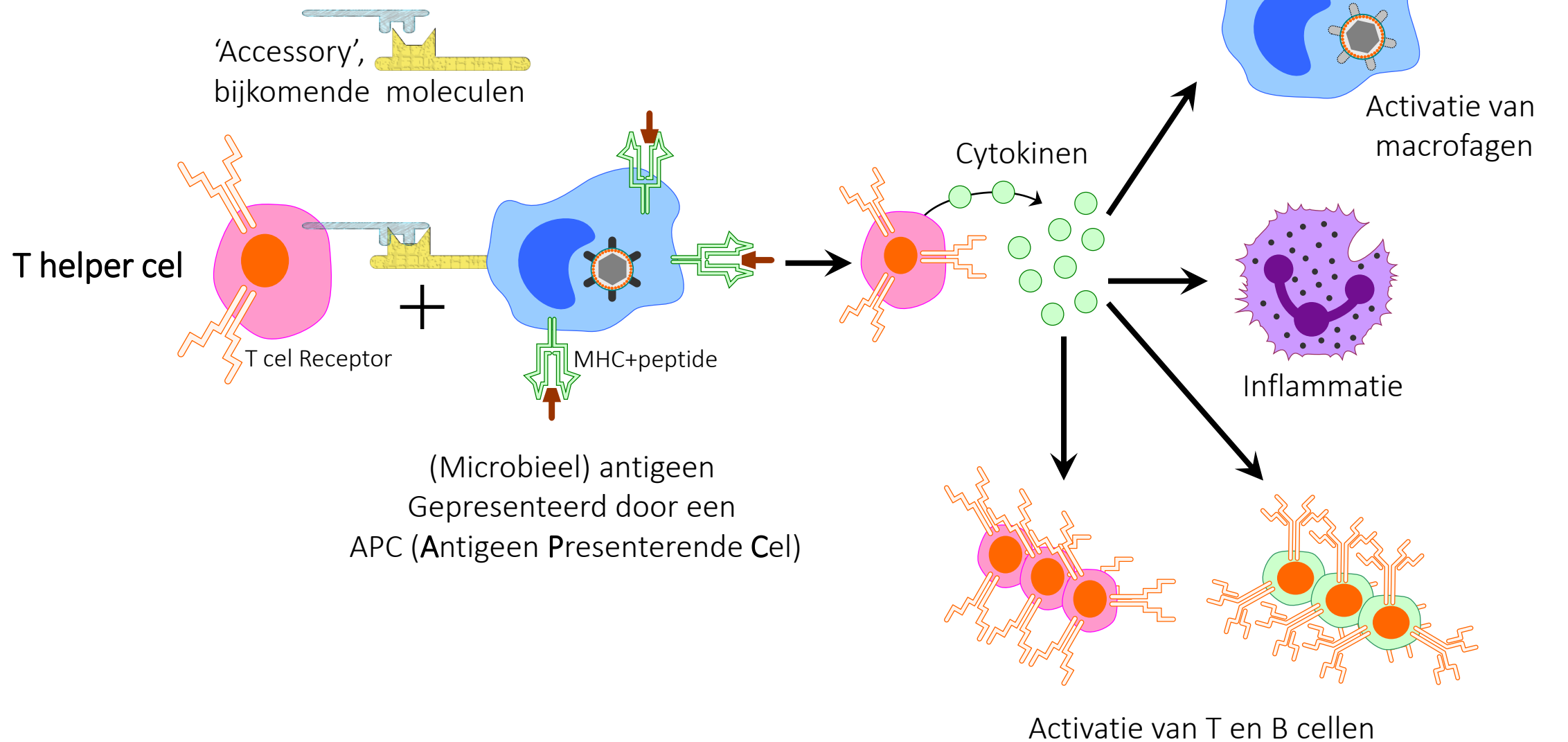
Top 25 uitgaven ambulante Geneesmiddelen RIZIV 2016 : 5 antilichamen of afgeleiden

stofnaam	specialiteitsnaam	doelwit	op de markt sinds	In Top 25 sinds	# patiënten
ADALIMUMAB	Humira [®]	TNF (Tumor Necrosis Factor)	2004	2006	13 000
ETANERCEPT	Enbrel [®]	TNF	2002	2005	7 500
GOLIMUMAB	Simponi [®]	TNF	2010	2015	2 400
DENOSUMAB	Prolia [®] en Xgeva [®]	RANK-Ligand	2010	2013	51 000
USTEKINUMAB	Stelara [®]	Interleukine(IL) 12 en 23 p40	2010	2016	1 800

Inflammatie



T helper cel in immuunactivatie

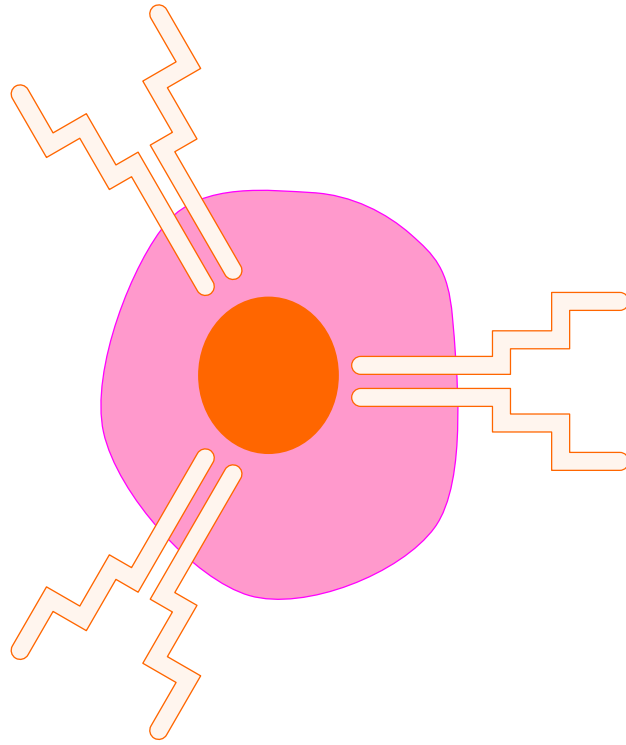


T helper cel subpopulaties

3 subpopulaties

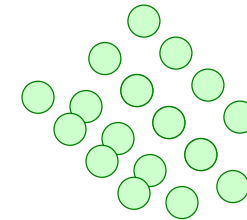
Th1, Th2 en Th17

≠
cytokineprofiel



Th1, Th2 en Th17

≠
cytokineprofiel



Huidige therapeutische mAI bij inflammatoire aandoeningen

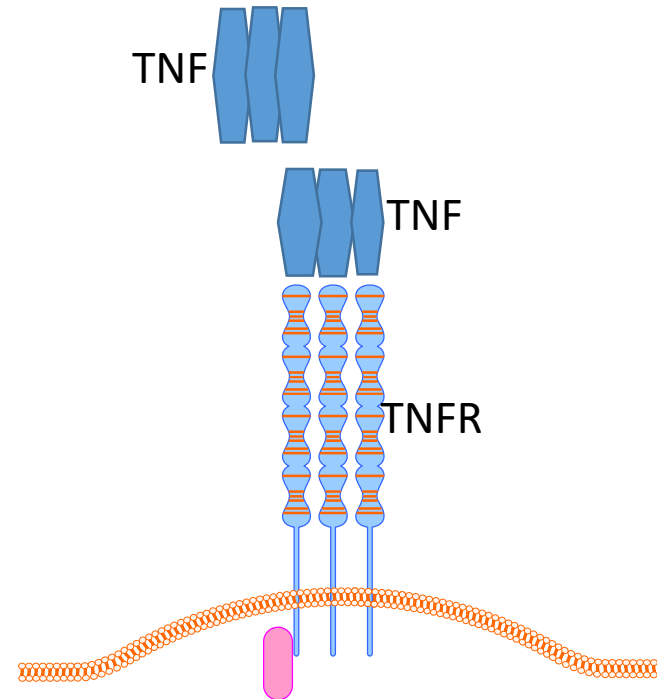
Cytokine blokkerende mAI

- TNF blokkers
- ≠ Interleukine 'antagonisten'

Immuuncelgerichte mAI

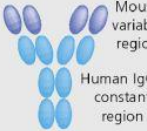
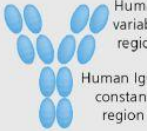
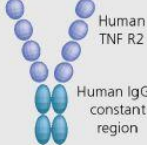
- Beïnvloeding van Cel-cel interacties
- Depletie van bepaalde celpopulaties

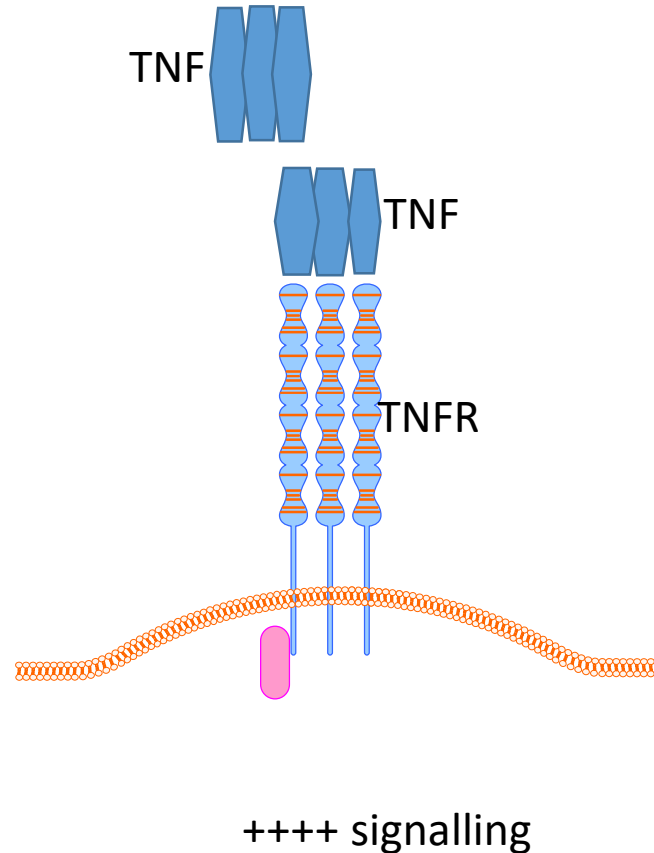
TNF signalling



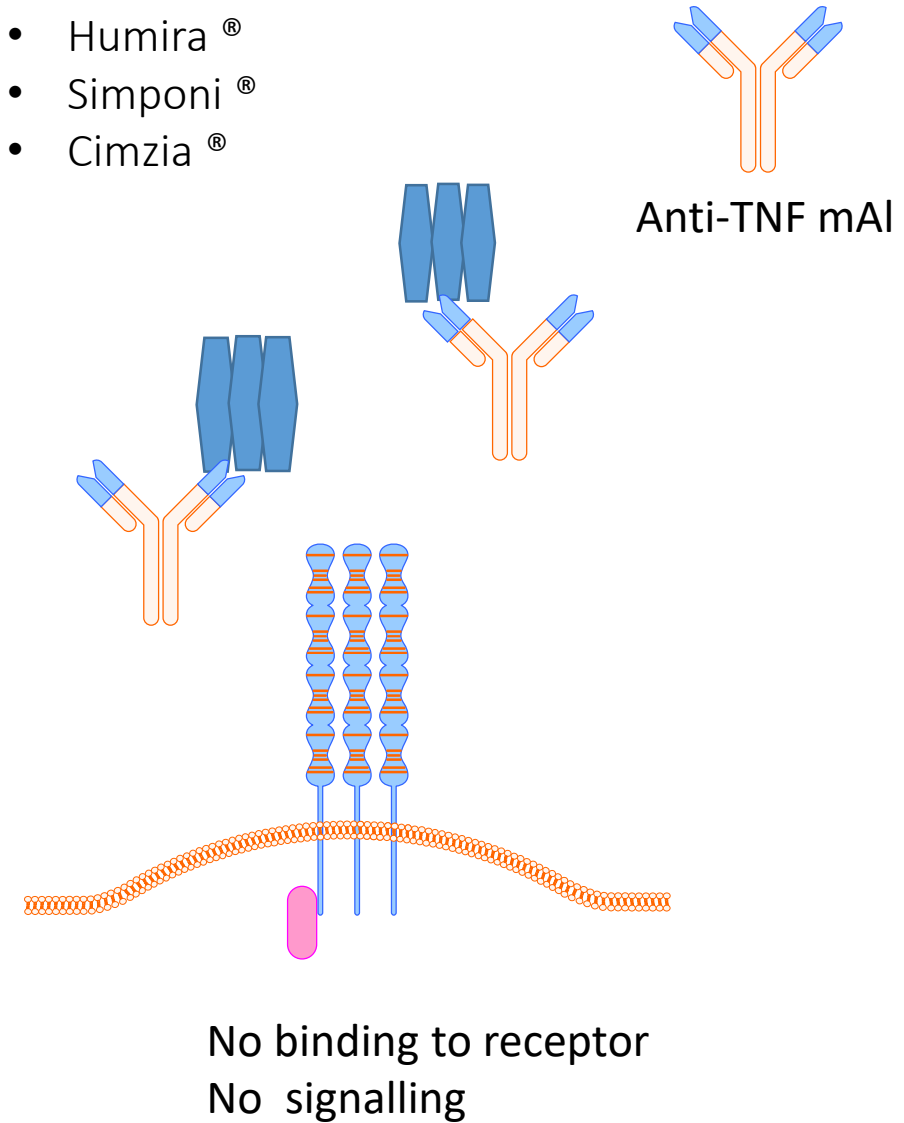
++++ signalling

TNF blokkers

Infliximab		Mouse variable region Human IgG1 constant region	Intravenous every 4 or 6 weeks	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Crohn's disease Ulcerating colitis Psoriasis
Adalimumab		Human variable region Human IgG1 constant region	Subcutaneous every 2 weeks	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Juvenile idiopathic arthritis Crohn's disease Psoriasis
Golimumab		Human variable region Human IgG1 constant region	Subcutaneous every 4 weeks	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis
Certolizumab		Humanized Fab Polyethylene glycol	Subcutaneous every 2 or 4 weeks	Rheumatoid arthritis Crohn's disease
Etanercept		Human TNF R2 Human IgG1 constant region	Subcutaneous weekly	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Juvenile idiopathic arthritis Psoriasis

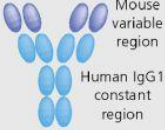
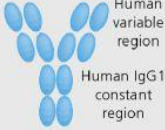
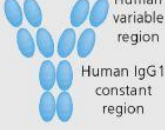
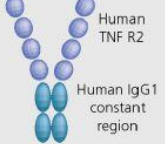


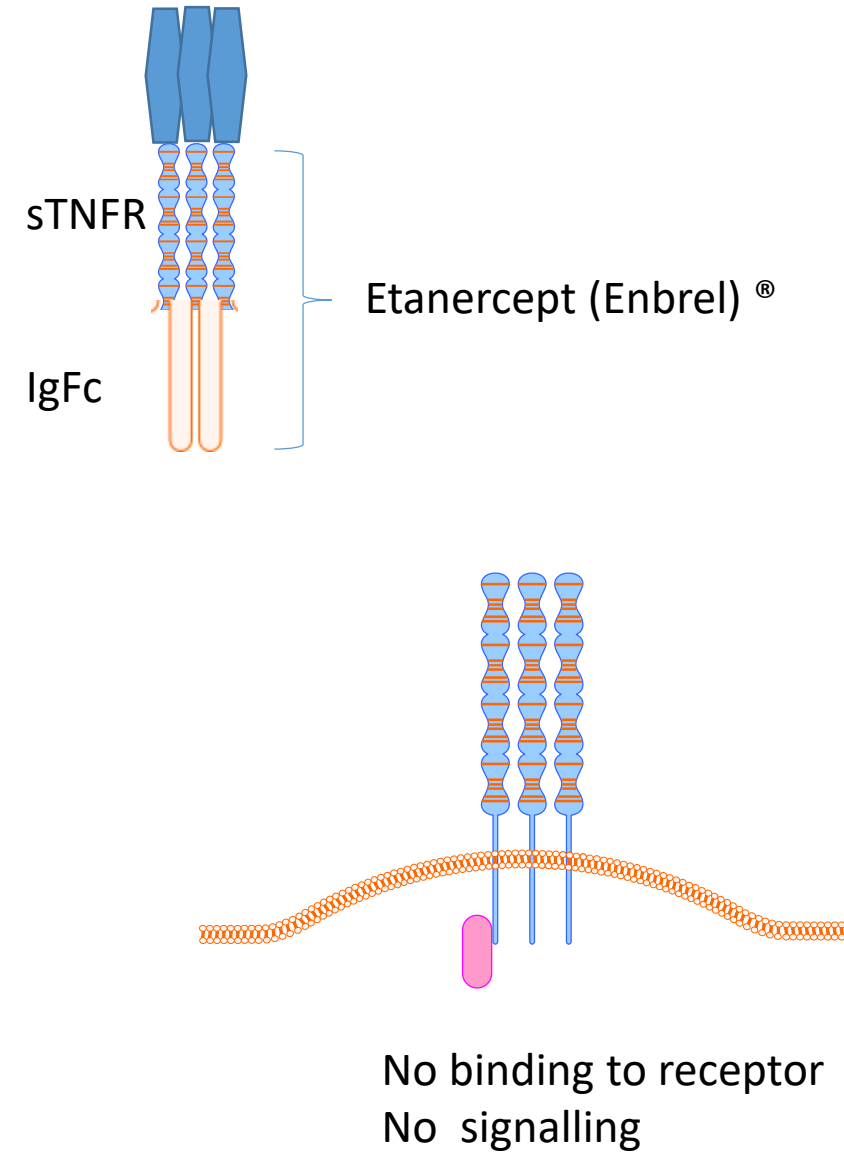
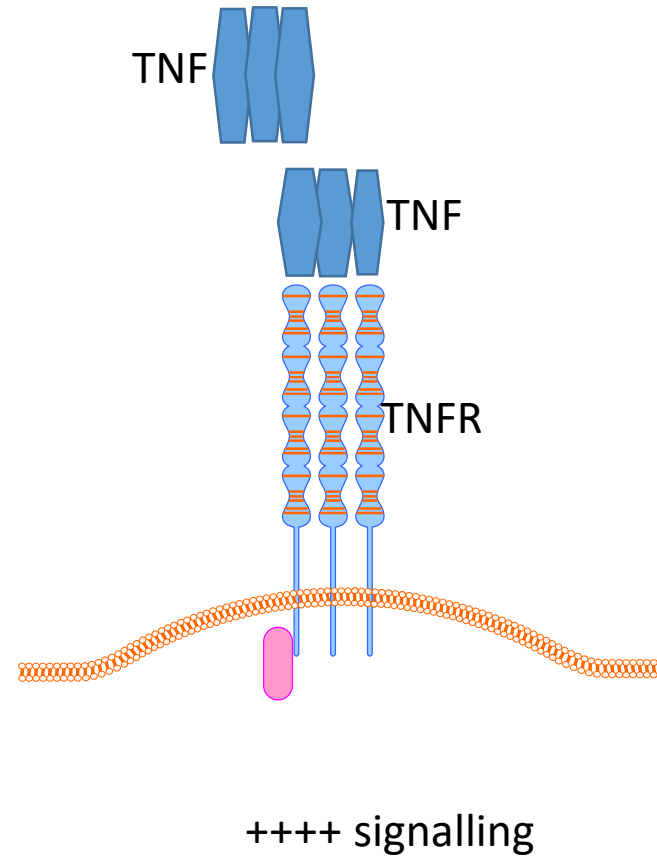
- Remicade®
- Humira®
- Simponi®
- Cimzia®



TNF-remmers (en ook andere cytokineblokkers) vaak in combinatie met methotrexaat

TNF blockers

Infliximab		Mouse variable region Human IgG1 constant region	Intravenous every 4 or 6 weeks	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Crohn's disease Ulcerating colitis Psoriasis
Adalimumab		Human variable region Human IgG1 constant region	Subcutaneous every 2 weeks	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Juvenile idiopathic arthritis Crohn's disease Psoriasis
Golimumab		Human variable region Human IgG1 constant region	Subcutaneous every 4 weeks	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis
Certolizumab		Humanized Fab Polyethylene glycol	Subcutaneous every 2 or 4 weeks	Rheumatoid arthritis Crohn's disease
Etanercept		Human TNF R2 Human IgG1 constant region	Subcutaneous weekly	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Juvenile idiopathic arthritis Psoriasis



≠ Interleukine 'antagonisten'

- Kineret®
- Ilaris®
- Tremfya®
- Taltz®
- Kevzara®
- Cosentix®
- (Sylvant®)
- Roactemra®
- Stelara®

NIET ALTIJD WAAR !

12.3.2.2. Interleukine-antagonisten

Interleukine-antagonisten binden aan specifieke interleukine-receptoren, en remmen de biologische activiteit van de betreffende interleukine (IL), met remming van het ontstekingsproces.

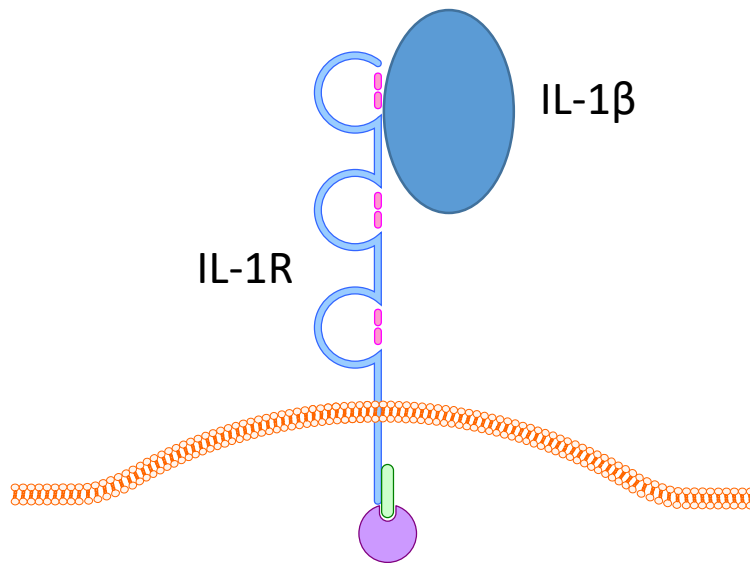
Volgende interleukine-antagonisten worden hier besproken:

- anakinra (gericht tegen IL-1 α en IL-1 β)
- canakinumab (gericht tegen IL-1 β)
- guselkumab (gericht tegen IL-23)
- ixekizumab (gericht tegen IL-17A)
- sarilumab (gericht tegen IL-6)
- secukinumab (gericht tegen IL-17A)
- siltuximab (gericht tegen IL-6)
- tocilizumab (gericht tegen IL-6)
- ustekinumab (gericht tegen IL-12 en IL-23)

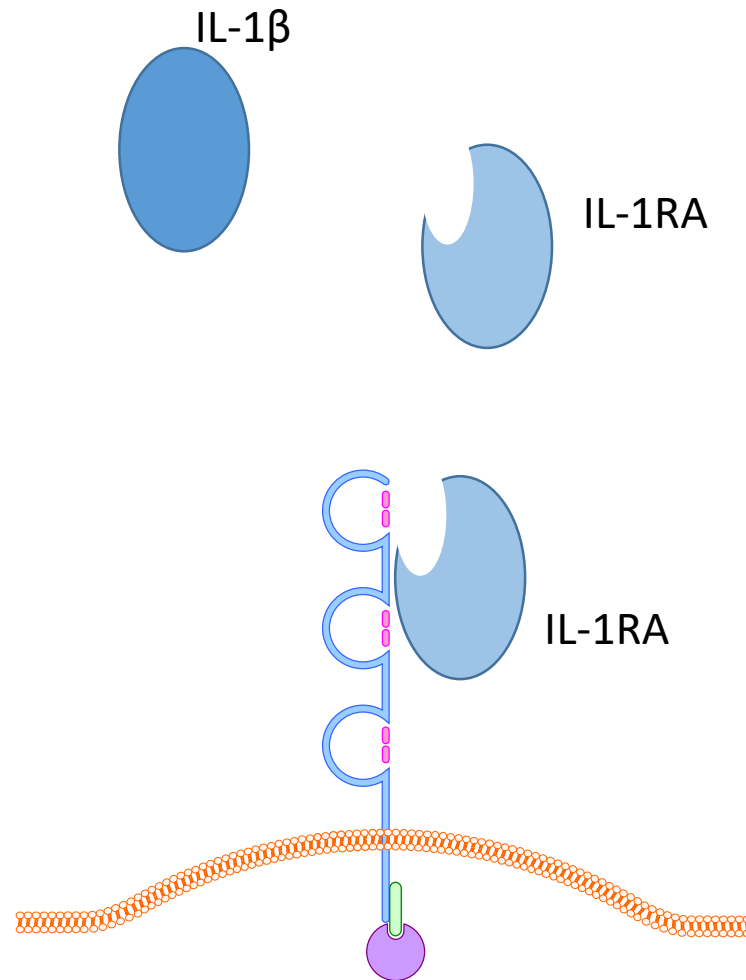
Basiliximab (gericht tegen IL-2) wordt besproken bij de immunosuppressiva bij transplantatie (zie [12.3.1.3. Basiliximab ↗](#)).

Daclizumab (gericht tegen IL-2) wordt besproken bij de immunomodulatoren gebruikt bij multiple sclerose (zie [12.3.2.4.2. Daclizumab ↗](#)).

IL-1(R) signalling



++++ signalling

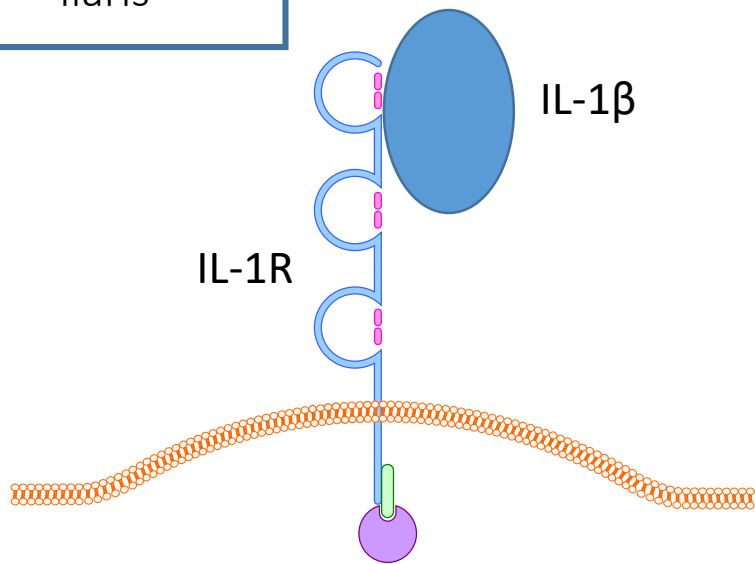


No binding of IL-1β to receptor ; No signalling

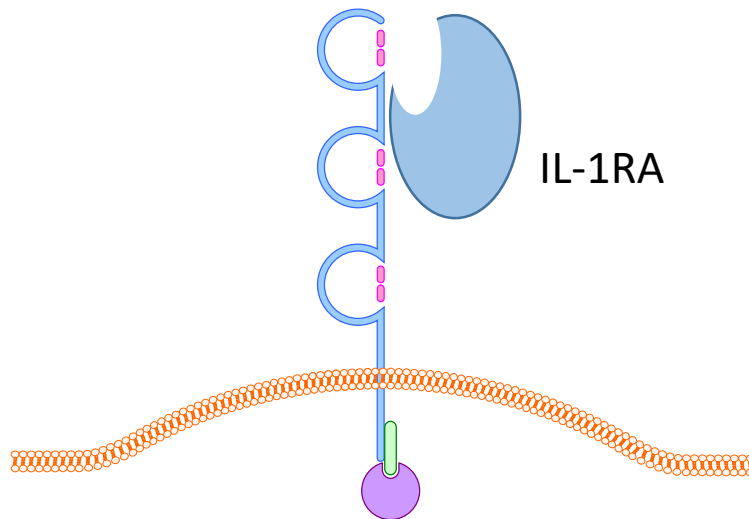
TNF-remmers en IL-1 remmers niet combineren wegens verhoogd infectierisico

IL-1(R) 'antagonisten'

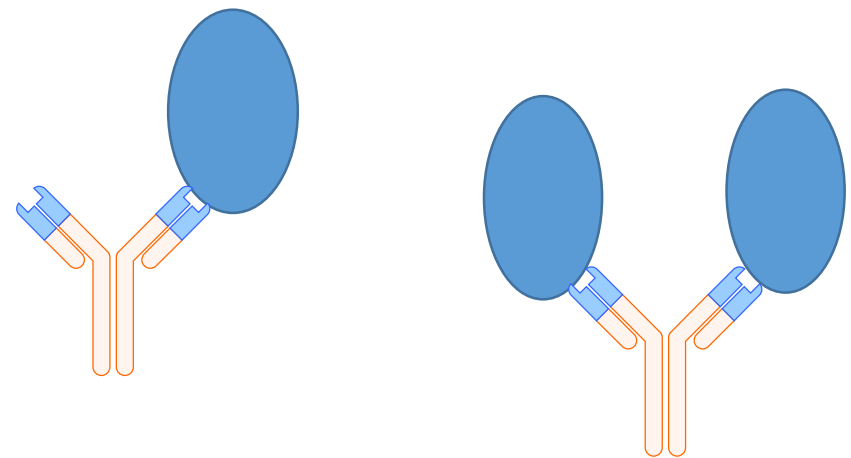
- Kineret®
- Ilaris®



++++ signalling



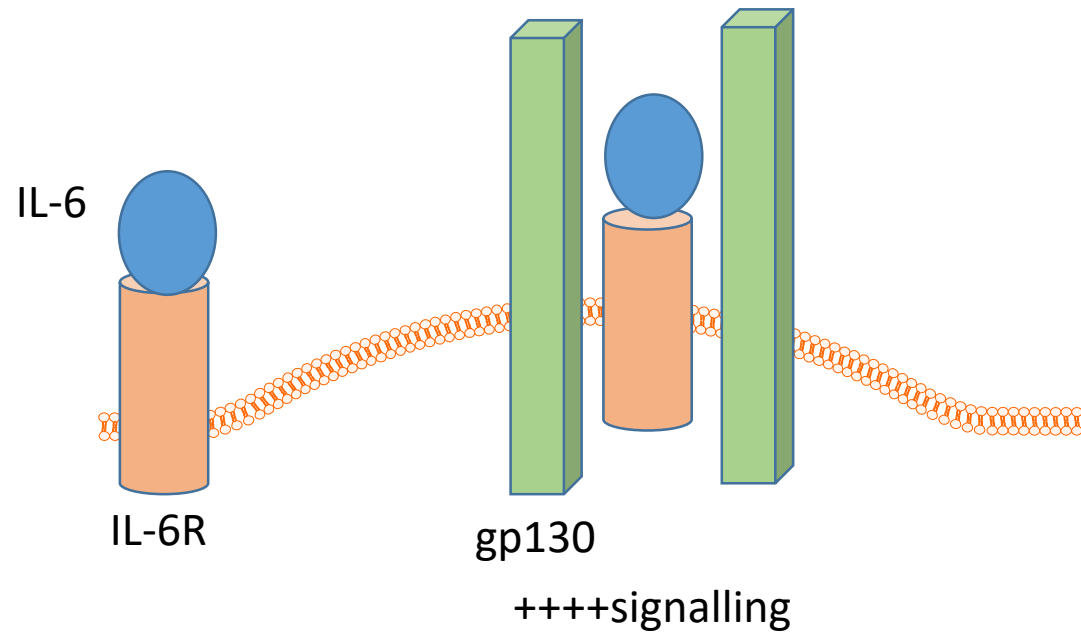
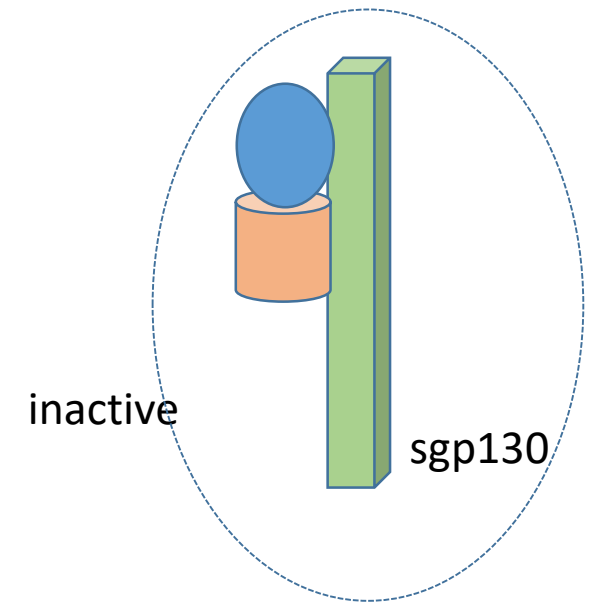
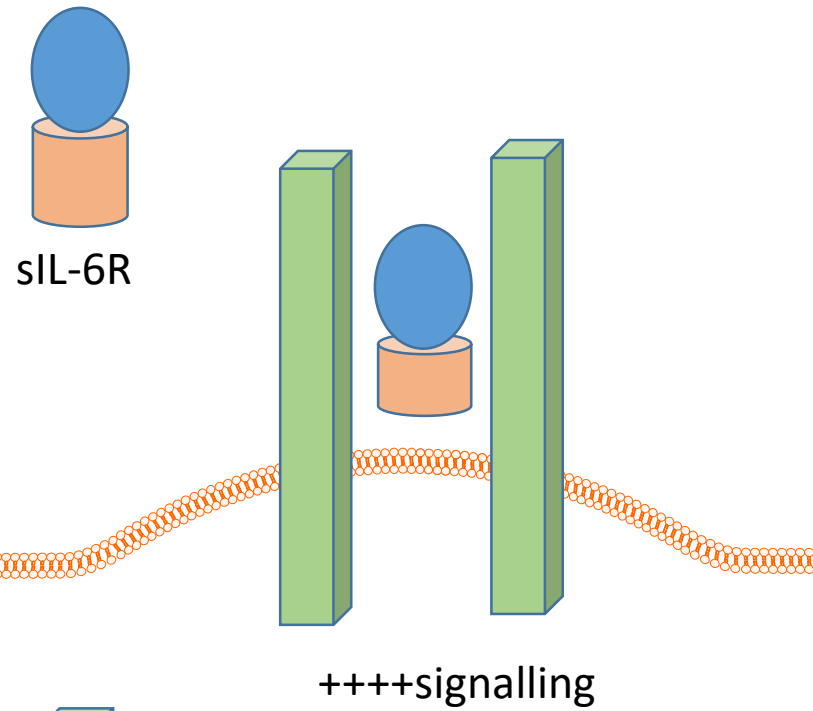
No binding of IL-1β to receptor ; No signalling



Anti-IL-1β mAb
(canakinumab,
Ilaris®)

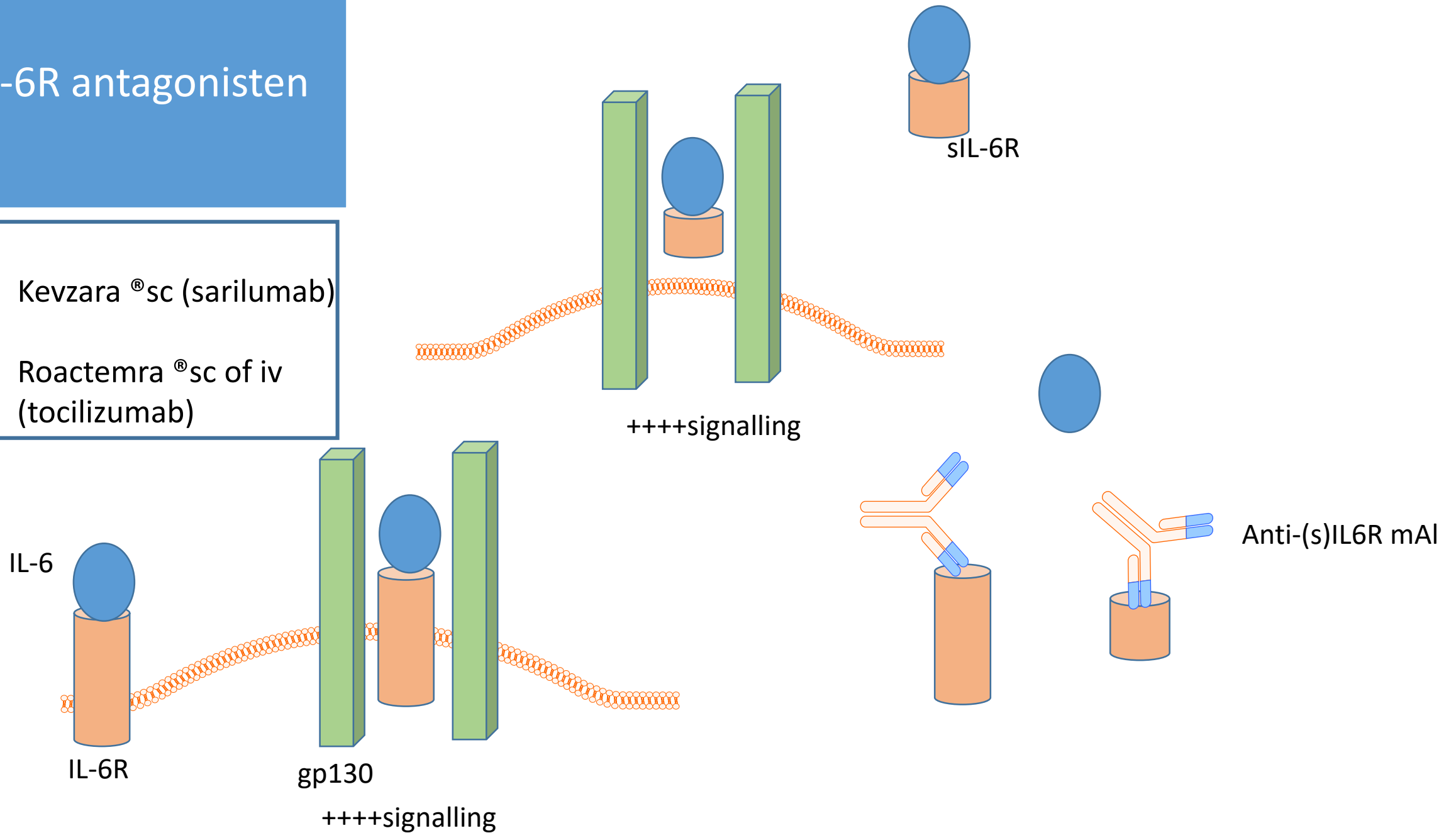
TNF-remmers en IL-1 remmers niet combineren wegens verhoogd infectierisico

IL-6R signalling



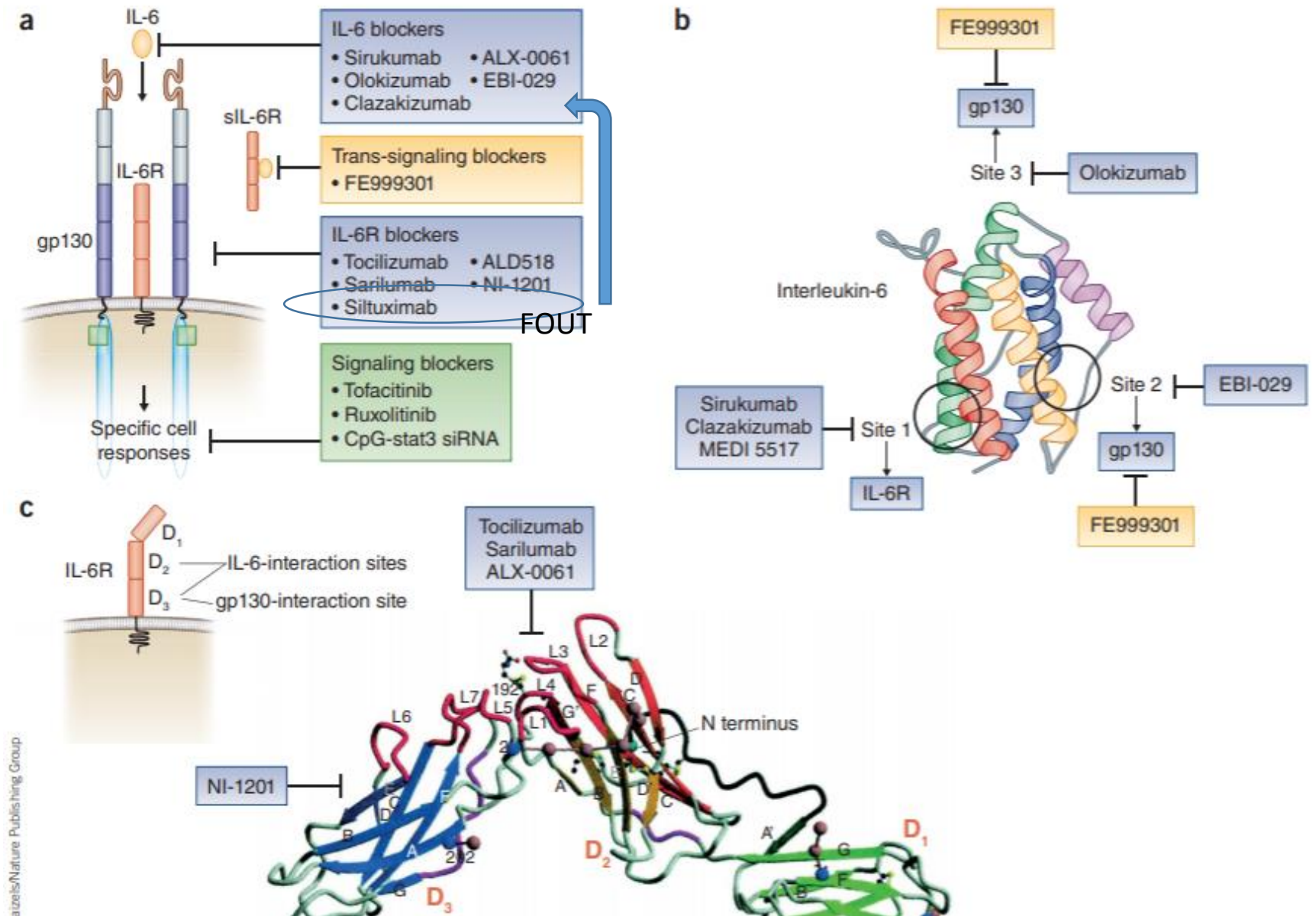
IL-6R antagonisten

- Kevzara[®]sc (sarilumab)
- Roactemra[®]sc of iv (tocilizumab)

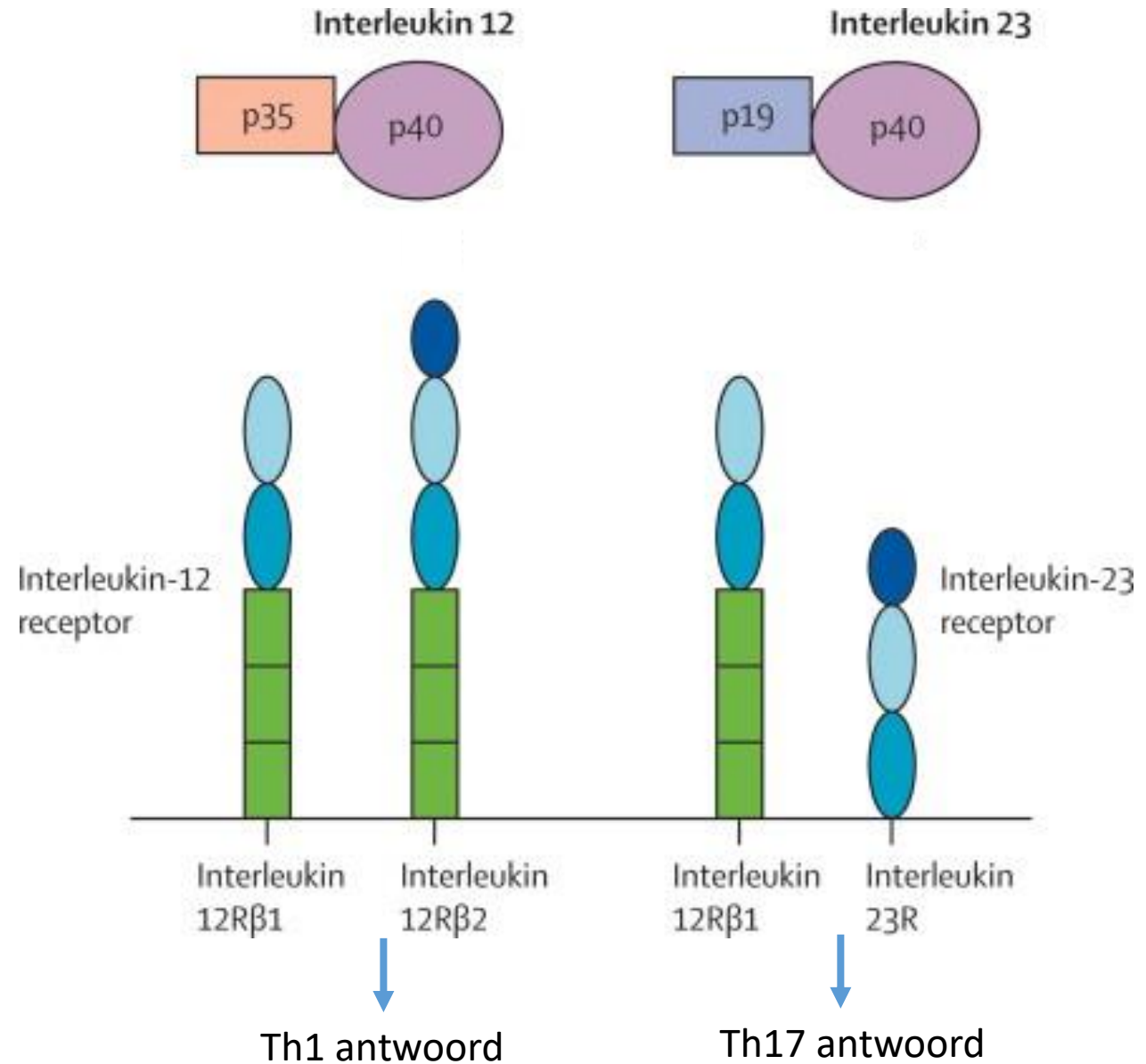


IL-6(R) antagonisten

- Kevzara[®] sc
- Roactemra[®] sc of iv
- En vele andere op komst

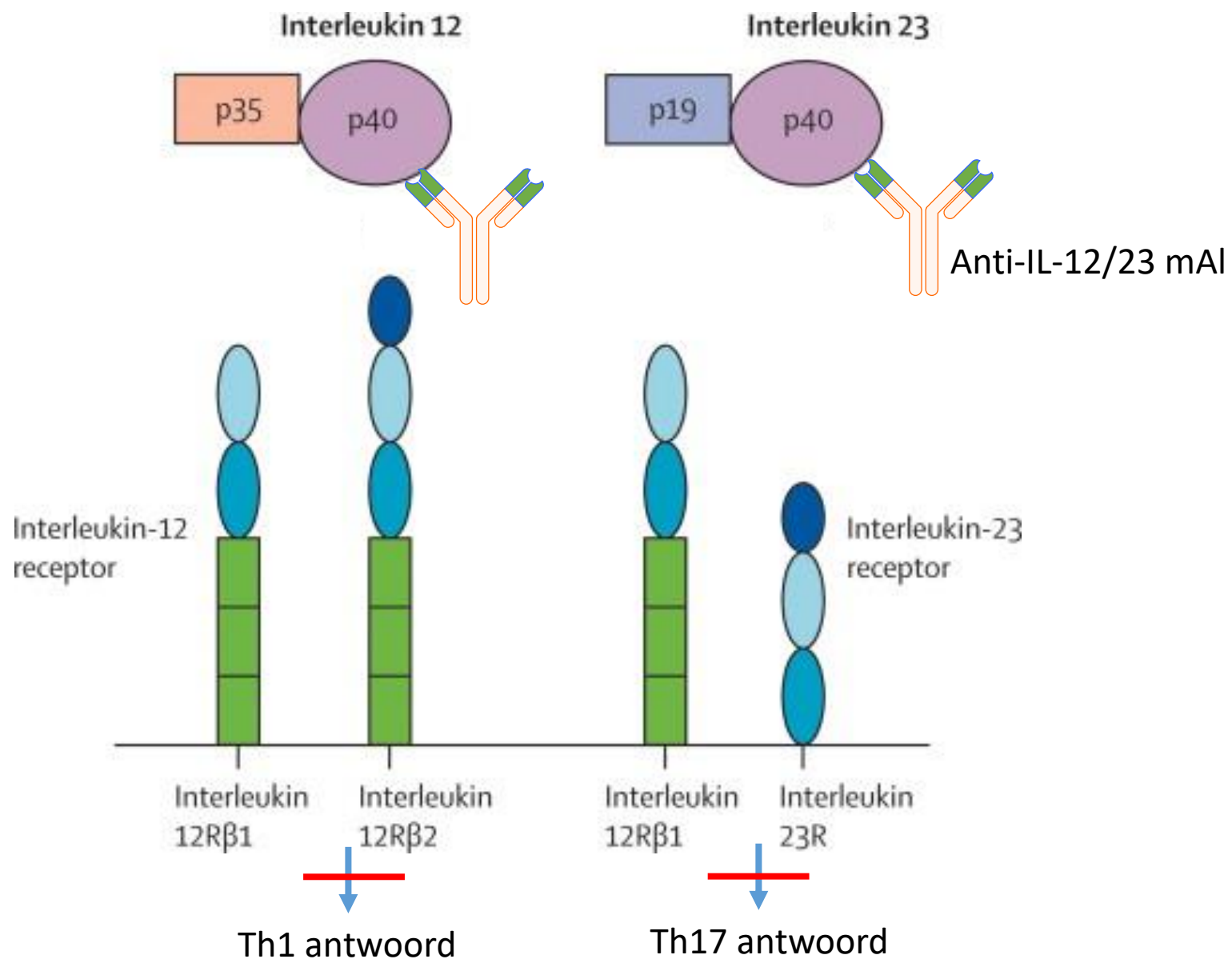


IL-12/IL-23 signalling



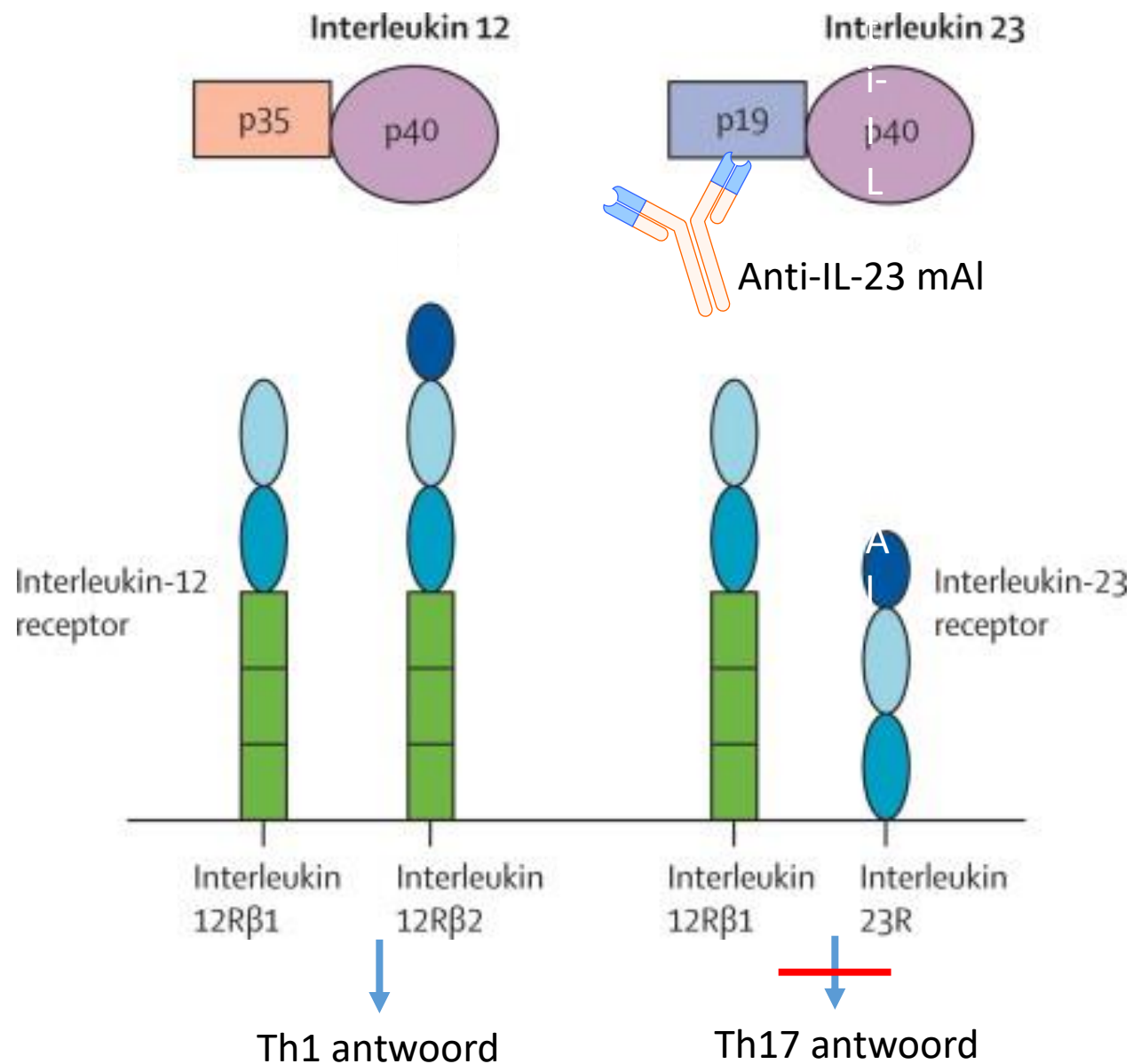
IL-12/IL-23 antagonisten

- Stelara® Ustekinumab

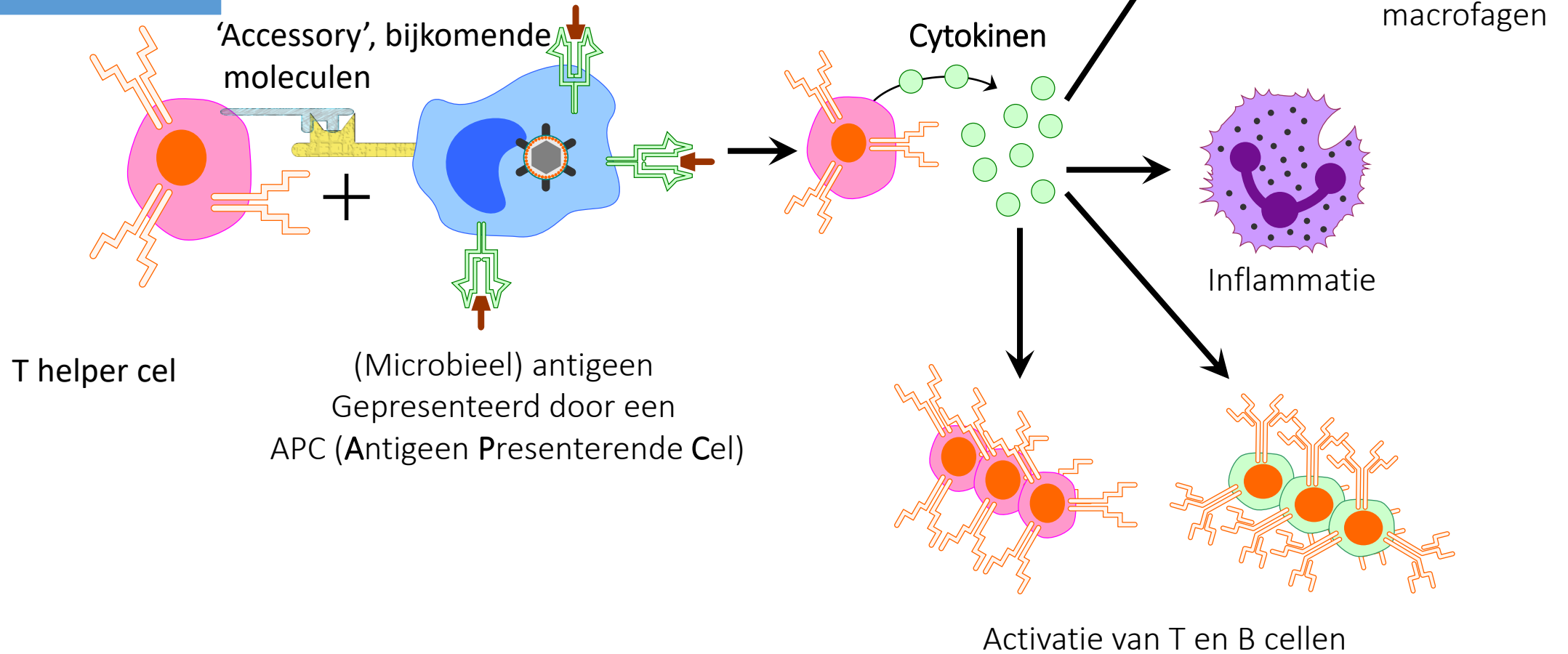


IL-12/IL-23 antagonisten

- Tremfya® Guselkumab



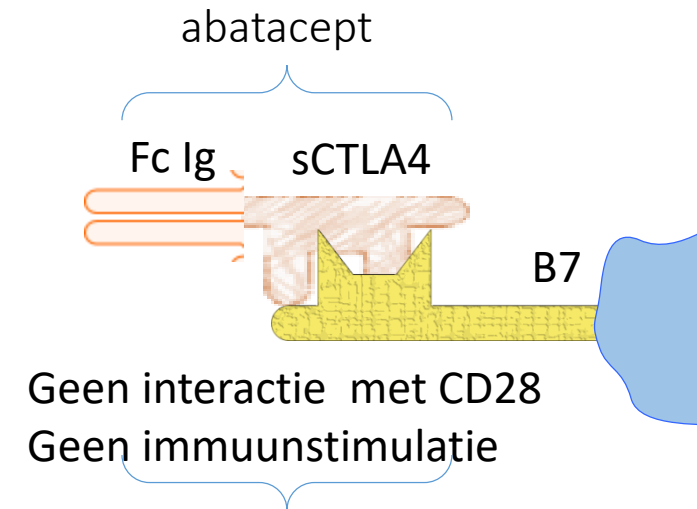
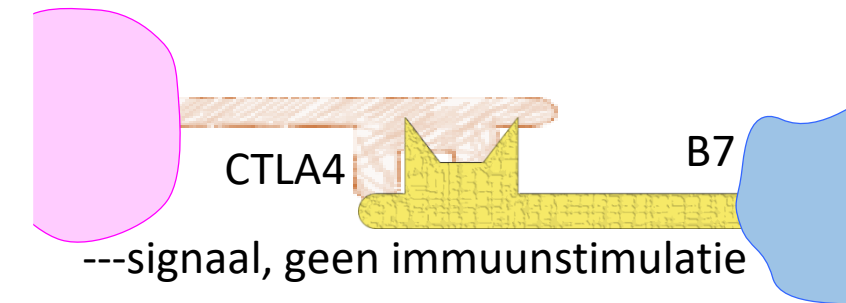
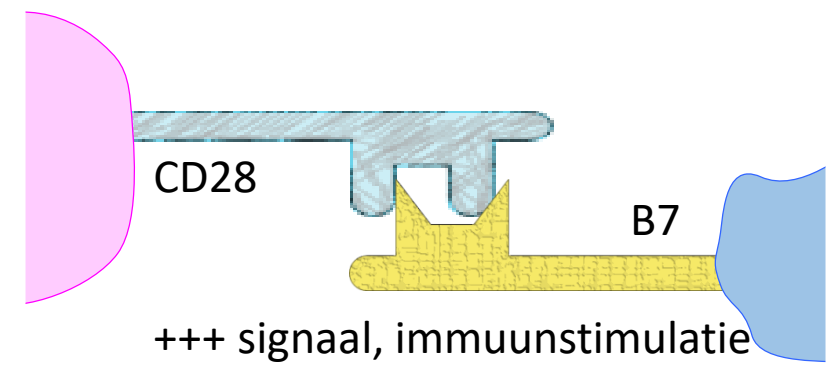
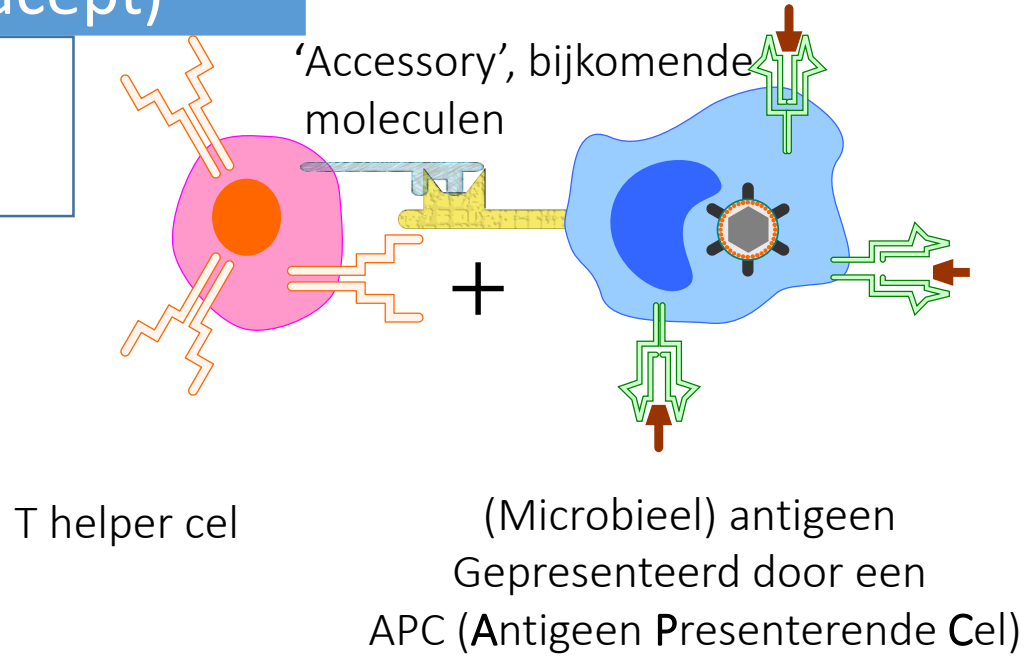
Beïnvloeding van Cel-cel interacties: Inleiding



Beïnvloeding van Cel- cel interacties:

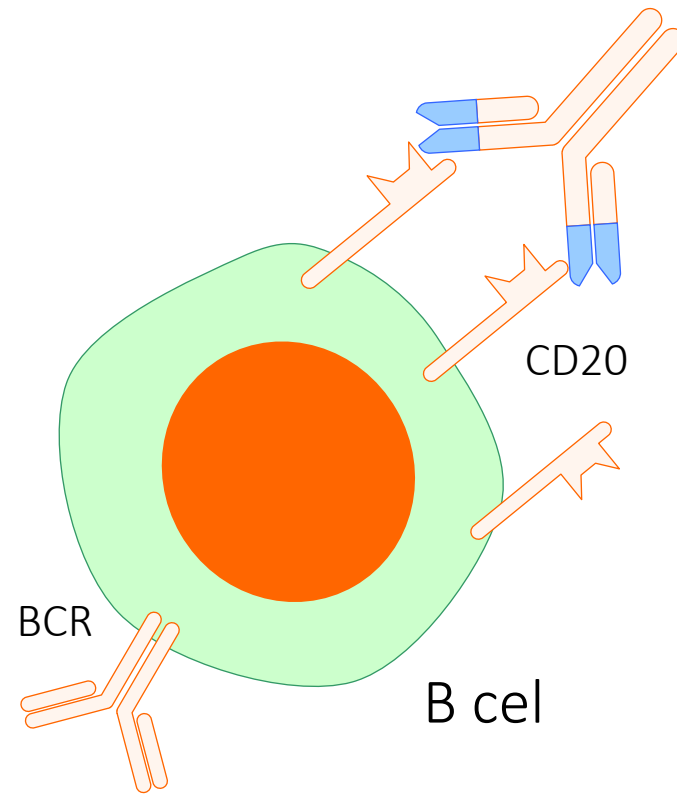
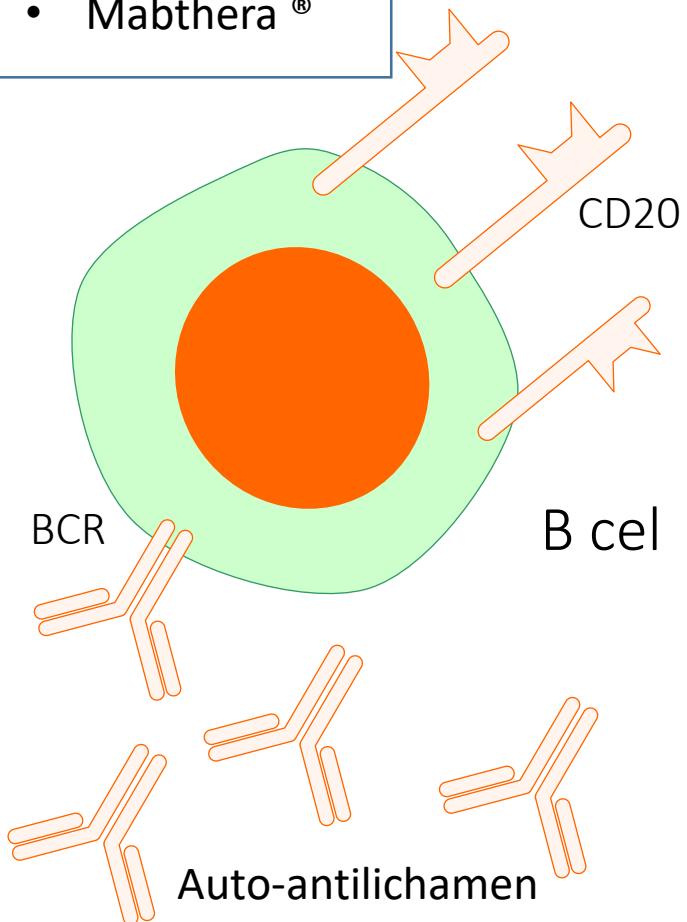
CTLA4-Ig (abatacept)

- Orencia®

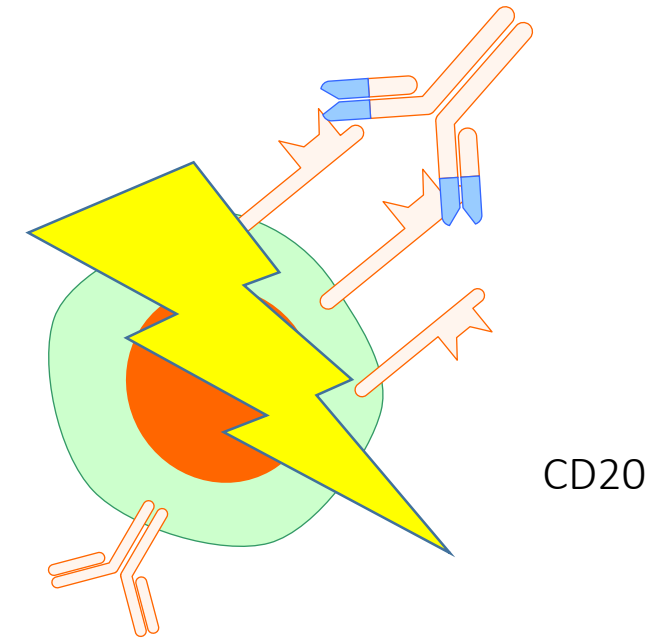


Depletie van bepaalde
celpopulatie:
B-cel gericht: anti-CD20

- Mabthera[®]



Anti-CD20
Rituximab, Mabthera[®]



CD20+ B cellen worden vernietigd door NK cellen
(ADCC) en complement (CDC)

mAI info – via BCFI
naar SKP

http://www.bcfi.be/nl/chapters/14?frag=13201&trade_family=16147

Lartuvo (Eli Lilly) ▼				
® Mabthera (Roche) ▼				
rituximab [biosynthetisch]				
inj. oplossing s.c. [flac.]				
⚠️	€	1 x 1 600 mg / 13,4 ml	nieuw	H.G. [€ 1 752]
⚠️	€	1 x 1 400 mg / 11,7 ml		H.G. [€ 1 533]
inf. oplossing (conc.) i.v. [flac.]				
⚠️	€	2 x 100 mg / 10 ml		H.G. [€ 435]
⚠️	€	1 x 500 mg / 50 ml		H.G. [€ 1 098]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MabThera 100 mg concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 10 mg rituximab.

Elke injectieflacon bevat 100 mg rituximab.

Rituximab is een genetisch geconstrueerd chimerisch muis/humaan monoklonaal antilichaam bestaande uit een geglycosyleerd immunoglobuline met humane IgG1 constante regio's en muizen lichte- en zware-keten variabele regio sequenties. Het antilichaam wordt geproduceerd door een zoogdier- (Chinese hamsterovarium) celsuspensiecultuur en gezuiverd door affiniteitschromatografie en ionenwisseling, inclusief specifieke virale inactivatie- en verwijderingsprocedures.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 2,3 mmol (52,6 mg) natrium per 10 ml injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

mAI info – via BCFI naar SKP

http://www.bcfi.be/nl/chapters/14?frag=13201&trade_family=16147

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MabThera is geïndiceerd voor volwassenen bij de volgende indicaties:

Non-Hodgkinlymfoom (NHL)

MabThera is geïndiceerd voor de behandeling van nog niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met chemotherapie.

MabThera onderhoudstherapie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met folliculair lymfoom die responderen op inductietherapie.

MabThera monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie.

MabThera is in combinatie met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon) chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met CD20 positief diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkinlymfoom.

Reumatoïde artritis

MabThera in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën.

Er is aangetoond dat MabThera de progressiesnelheid van gewrichtsschade remt, wat gemeten is door middel van röntgenonderzoek, en de fysieke functie verbetert wanneer het gegeven wordt in combinatie met methotrexaat.

mAI info – via BCFI naar SKP

Farmacotherapeutische klasse:
Vaak op basis van de eerst goedgekeurde indicatie
Daarom ook steeds naar 'indicaties' kijken
voor huidige situatie.

http://www.bcfi.be/nl/chapters/14?frag=13201&trade_family=16147

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01X C02

Rituximab bindt specifiek aan het transmembraanantigeen CD20, een niet-geglycosyleerd fosfoproteïne, voorkomend op nog niet volgroeide en volwassen B-cellen. Dit antigeen komt tot expressie bij meer dan 95% van alle B-cel non-Hodgkinlymfomen.

CD20 wordt aangetroffen op zowel normale als maligne B-cellen, maar niet op hematopoietische stamcellen, pro-B-cellen, normale plasmacellen of ander normaal weefsel. Dit antigeen wordt niet geïnternaliseerd na antilichaambinding en het wordt niet van het celoppervlak afgestoten. CD20 circuleert niet als een vrij antigeen in het plasma en het gaat daarom geen competitie aan wat betreft antilichaambinding.

26

Het Fab-domein van rituximab bindt aan het CD20 antigeen op B-lymfocyten en het Fc domein kan immunologische effectorfuncties activeren resulterend in de lysis van B-cellen. Mogelijke mechanismen van de effector-gemedieerde cellysis omvatten complement-afhankelijke cytotoxiciteit (CDC) voortkomend uit C1q binding en antilichaam afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC) gemedieerd door binding aan een of meer van de Fcγ receptoren op het oppervlak van granulocyten, macrofagen en NK-cellen. Het is ook aangetoond dat binding van rituximab aan CD20 antigeen op B-lymfocyten celdood via apoptose induceert.

Perifere B-cel aantallen daalden beneden de normaalwaarden na voltooiing van de eerste dosis met MabThera. Bij patiënten die behandeld werden voor hematologische aandoeningen begon herstel van het aantal B-cellen binnen 6 maanden na start van de behandeling. Doorgaans keerde het aantal B-cellen terug naar normale waarden binnen 12 maanden na voltooiing van de therapie, alhoewel dit bij

mAI info – via BCFI naar SKP

http://www.bcfi.be/nl/chapters/14?frag=13201&trade_family=16147

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01X C02

Rituximab bindt specifiek aan het transmembraanantigeen CD20, een niet-geglycosyleerd fosfoproteïne, voorkomend op nog niet volgroeide en volwassen B-cellen. Dit antigeen komt tot expressie bij meer dan 95% van alle B-cel non-Hodgkinlymfomen.

CD20 wordt aangetroffen op zowel normale als maligne B-cellen, maar niet op hematopoietische stamcellen, pro-B-cellen, normale plasmacellen of ander normaal weefsel. Dit antigeen wordt niet geïnternaliseerd na antilichaambinding en het wordt niet van het celoppervlak afgestoten. CD20 circuleert niet als een vrij antigeen in het plasma en het gaat daarom geen competitie aan wat betreft antilichaambinding.

26

werkingsmechanisme

Het Fab domein van rituximab bindt aan het CD20 antigeen op B-lymfocyten en het Fc domein kan immunologische effectorfuncties activeren resulterend in de lysis van B-cellen. Mogelijke mechanismen van de effector-gemedieerde cellysis omvatten complement-afhankelijke cytotoxiciteit (CDC) voortkomend uit C1q binding en antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC) gemedieerd door binding aan een of meer van de Fcγ receptoren op het oppervlak van granulocyten, macrofagen en NK-cellen. Het is ook aangetoond dat binding van rituximab aan CD20 antigeen op B-lymfocyten celdood via apoptose induceert.

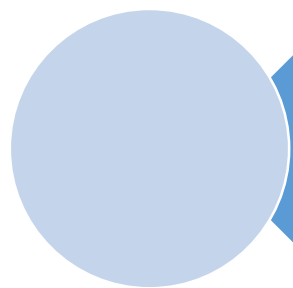
Perifere B-cel aantallen daalden beneden de normaalwaarden na voltooiing van de eerste dosis met MabThera. Bij patiënten die behandeld werden voor hematologische aandoeningen begon herstel van het aantal B-cellen binnen 6 maanden na start van de behandeling. Doorgaans keerde het aantal B-cellen terug naar normale waarden binnen 12 maanden na voltooiing van de therapie, alhoewel dit bij

Overzicht goedgekeurde mAI bij Reumatoïde artritis

Table 3. Approved Immune-Targeted Therapies in Rheumatoid Arthritis.*

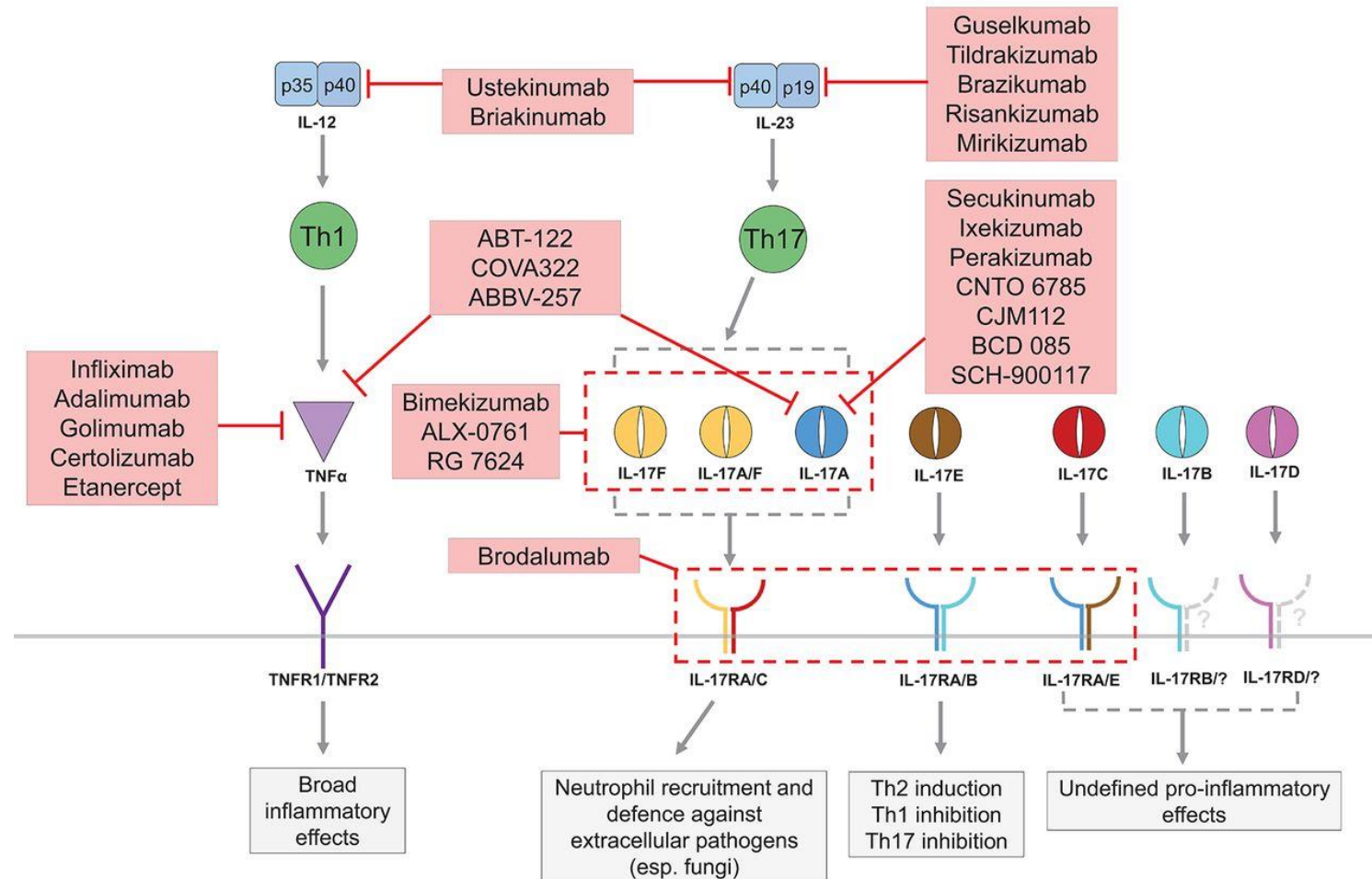
Agent	Class	Target	Structure	Comments
Adalimumab	Cytokine inhibitor	TNF- α	Human monoclonal antibody	TNF- α blockers were the first biologic agents approved for the treatment of rheumatoid arthritis; TNF- α blockade has become a central strategy of targeted antiinflammatory therapy in the disease.
Certolizumab pegol	Cytokine inhibitor	TNF- α	Pegylated humanized Fab' fragment of an anti-TNF- α monoclonal antibody	
Etanercept	Cytokine inhibitor	TNF- α	TNF- α receptor-Fc fusion	
Golimumab	Cytokine inhibitor	TNF- α	Human monoclonal antibody	
Infliximab	Cytokine inhibitor	TNF- α	Chimeric monoclonal antibody	
Tocilizumab	Cytokine inhibitor	Interleukin-6 receptor	Humanized monoclonal antibody	This agent is considered the second major advance in cytokine blockade in rheumatoid arthritis; it has profound effects on systemic features, acute-phase response, and synovitis.
Anakinra	Cytokine inhibitor	Interleukin-1	Interleukin-1 receptor antagonist	Despite good antiinflammatory activity in inflammasome-driven disease (e.g., the Muckle-Wells syndrome, Still's disease, and gout), this agent has had only limited efficacy in rheumatoid arthritis.
Rituximab	Cell-depleting agent	CD20	Chimeric monoclonal antibody	This is the only approved cell-depleting agent for rheumatoid arthritis; its use has reinforced the role of adaptive immunity, particularly humoral immune responses, in the disease.
Abatacept	Costimulation blocker	CD80 and CD86	CTLA4-Ig fusion protein	This agent disrupts the interaction of antigen-presenting cells with T cells, an effect that confirms the link between innate and adaptive immune responses in rheumatoid arthritis.

* CTLA-4-Ig denotes cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 and the Fc fragment of IgG1.

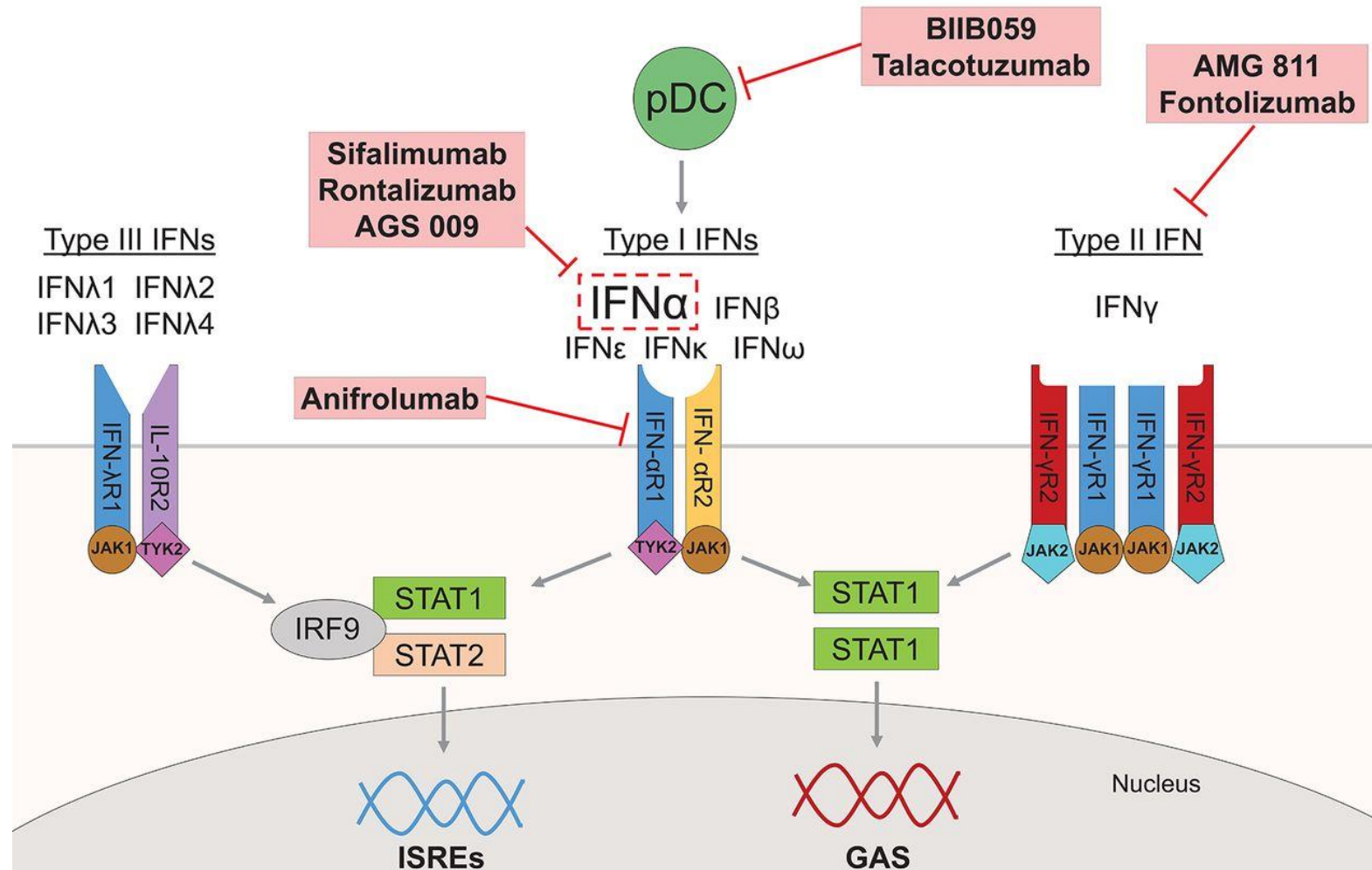


Enkele nieuwkomers...

Cytokines in the Th1/Th17 pathway remain important targets

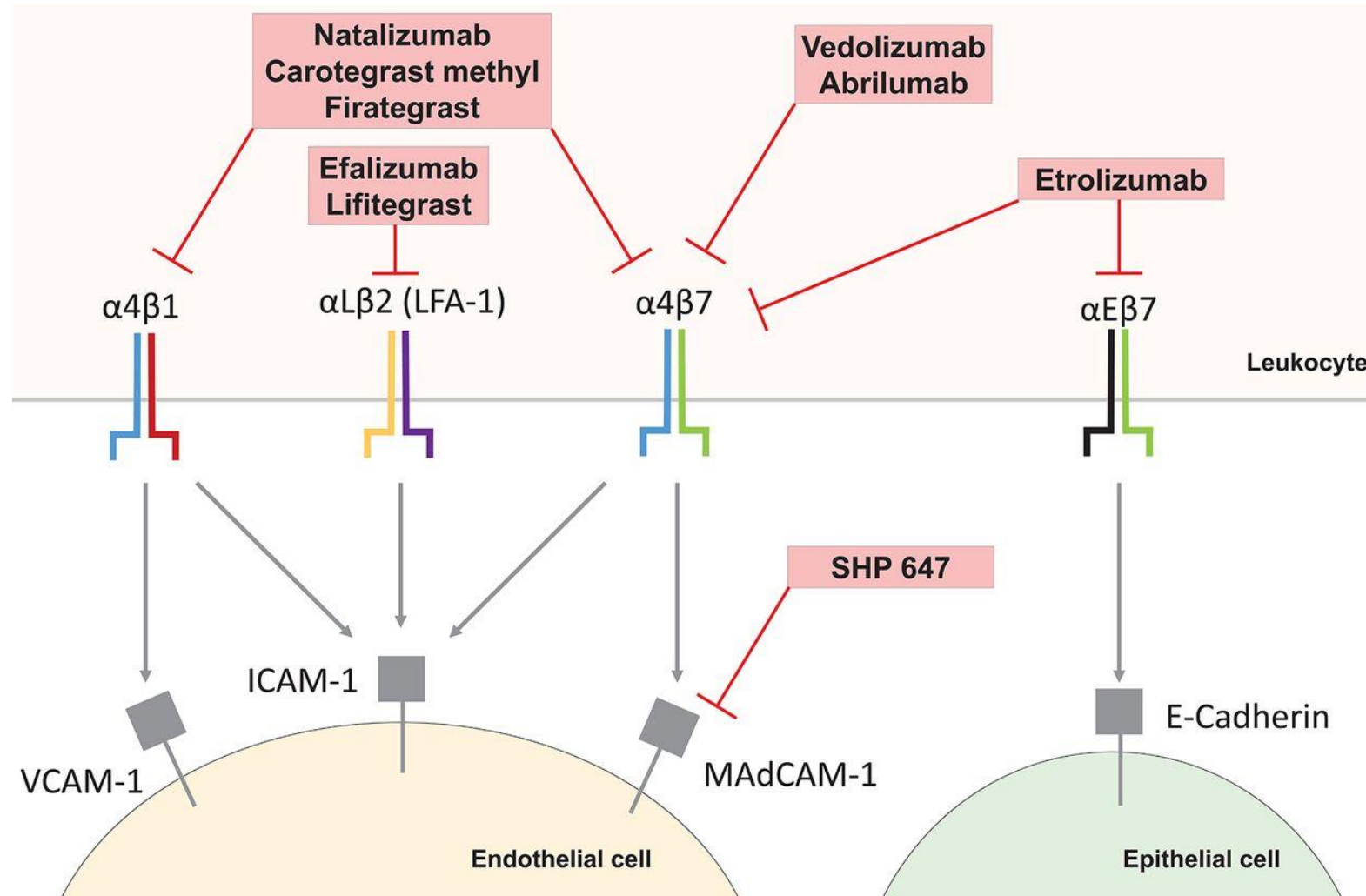


Andere cytokinen, de interferonen, als doelwit



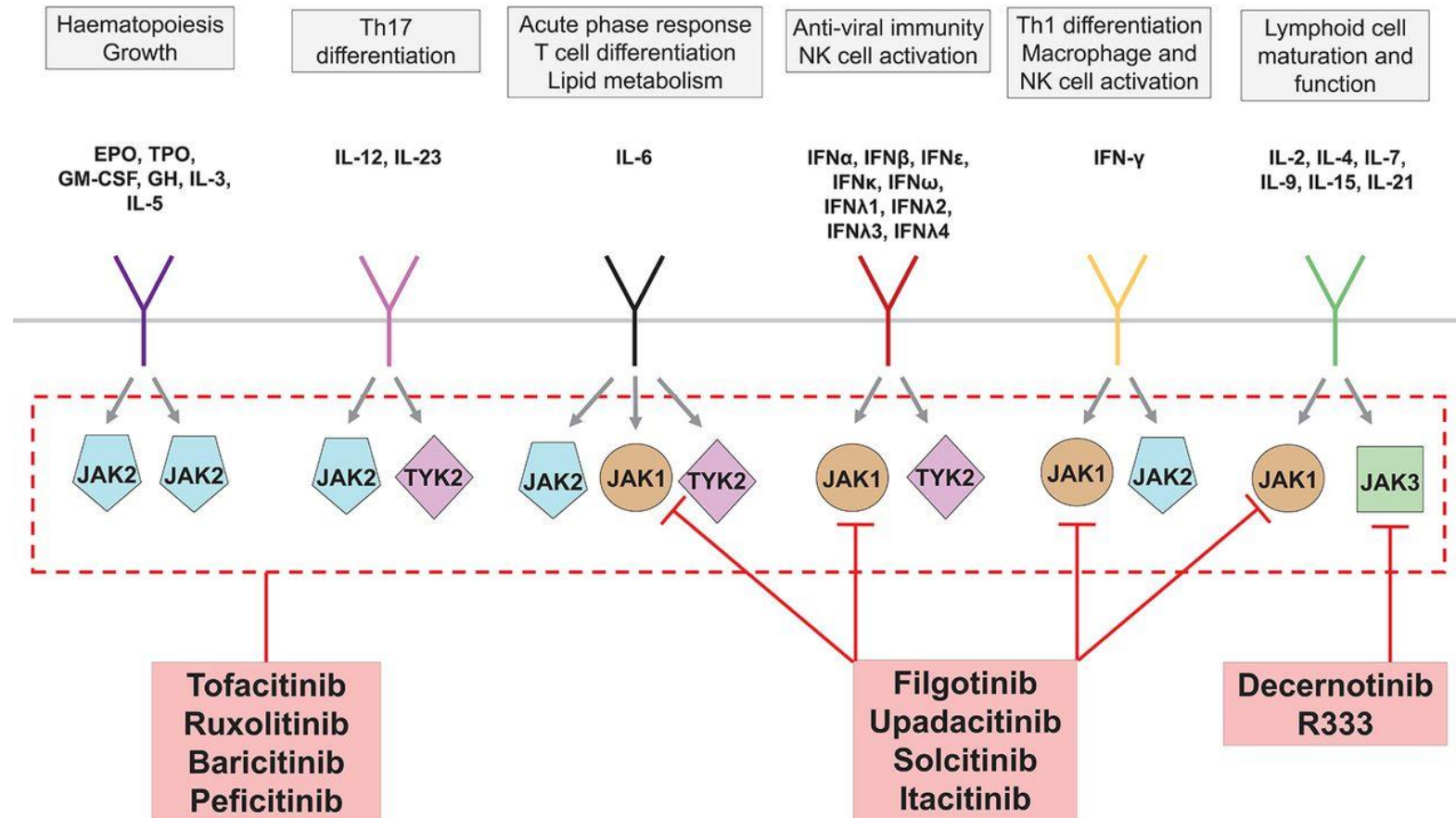
Kenneth F Baker, and John D Isaacs Ann Rheum Dis
2018;77:175-187

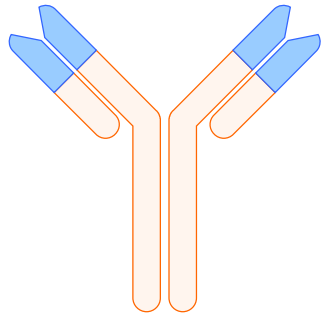
Blokkade van cel-cel interactie



Kenneth F Baker, and John D Isaacs Ann Rheum Dis
2018;77:175-187

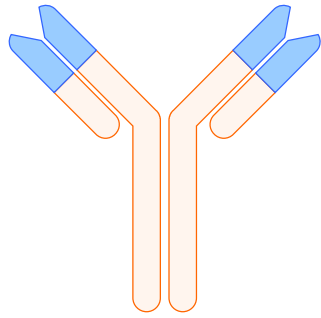
Ingrijpen op de signaaltransductie geïnitieerd door de cytokinen : kinasen als doelwit voor laag molecuair gewichtsmoleculen





Tot slot: 'take home messages'

- Nog uitbreiding farmacologisch spectrum van therapeutische mAI in de pijnlijn en stijgend aantal mAI voor dezelfde en verwante doelwitten.
- mAI over het algemeen veilig, tot nu toe geen klinisch significante CYP/transporter interacties gemeld.
- Toxiciteit en bijwerkingen zijn doelwit-gerelateerd.
Bij immuno-modulerende mAI: let op vroege tekenen van infectie!



Tot slot: 'take home messages'

- Patiënteducatie ivm werkingsmechanisme, doelwit gerelateerde bijwerkingen en belang van therapietrouw
- mAI zijn biologicals: let op stabiliteit, ook communiceren naar patiënt toe
- Geen VOS of substitutie – overschakeling door arts begeleid
- Noodzakelijk dat alle apothekers in de ambulante praktijk en in de ziekenhuizen blijven in dit domein.

A low-angle photograph looking up at the canopy of a forest. The sky is a clear, vibrant blue. Several tree trunks and branches are visible, some with fresh green leaves and others without, creating a complex web of lines against the sky. The text "Dank voor uw aandacht" is centered in the middle of the image in a white, sans-serif font.

Dank voor uw aandacht

A blue arrow pointing to the left, containing the text 'Dank voor uw aandacht' in white.

Dank voor uw aandacht