



Klippel-Trenaunay syndroom

Wat is het Klippel-Trenaunay syndroom?

Het Klippel-Trenaunay syndroom is een aangeboren afwijking waarbij kinderen en volwassenen een grote roze-blauw-paarse vlek op de huid hebben (een zogenaamde wijnvlek) in combinatie met een snellere groei en het voorkomen van spataderen in dat lichaamsdeel.

Hoe wordt het Klippel-Trenaunay syndroom ook wel genoemd?

Klippel en Trenaunay zijn twee artsen die dit syndroom beschreven hebben. Het syndroom wordt ook wel afgekort met de letters KTS. Soms wordt ook de naam Klippel-Trenaunay-Weber gebruikt. Dit wordt ook wel afgekort tot de letters KTW.

Angioosteohypertrofie syndroom

Soms wordt de term angioosteohypertrofie syndroom gebruikt. Angio betekent bloedvaten, osteo betekent bot en hypertrofie geeft aan dat de bloedvaten en de botten groter zijn dan gebruikelijk.

PIK3CA overgrowth syndroom

Het Klippel-Trenaunay syndroom is een vorm van het PIK3CA-overgrowth syndroom, ook wel afgekort als PROS. Dit is een groep aandoeningen waarbij een bepaalde lichaamsdeel sneller groeit dan andere lichaamsdelen als gevolg van een foutje in een stukje erfelijk materiaal wat PIK3CA wordt genoemd. Andere aandoeningen die ook tot deze groep aandoeningen behoren zijn het macrocefalie-capillaire malformatie syndroom en het CLOVES syndroom.

Hoe vaak komt het Klippel-Trenaunay syndroom voor bij kinderen?

Het Klippel-Trenaunay syndroom is een zeldzame aandoening. Geschat wordt dat deze aandoening ongeveer bij één op de 100.000 kinderen voorkomt.

Bij wie komt het Klippel-Trenaunay syndroom voor?

Het Klippel-Trenaunay syndroom ontstaat al tijdens de prille aanleg van het kind in de baarmoeder en is dus al voor de geboorte aanwezig. Na de geboorte valt de wijnvlek vaak meteen op. Vanaf de peuterleeftijd gaat vaak opvallen dat het lichaamsdeel met de wijnvlek sneller groeit dan andere lichaamsdelen.

Zowel jongens als meisjes kunnen het Klippel-Trenaunay syndroom krijgen.

Wat is de oorzaak van het ontstaan van het Klippel-Trenaunay syndroom?

Foutje in het DNA

Het Klippel-Trenaunay syndroom kan worden veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal (het DNA) van het 3^e chromosoom op een plaats die het PIK3CA-gen wordt genoemd. Niet alle kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom hebben een foutje in het PIK3CA-gen, waarschijnlijk zijn er nog andere foutjes die op dit moment niet bekend zijn.

Bij het kind ontstaan

Bij vrijwel alle kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom is het foutje in het erfelijk materiaal bij het kind zelf ontstaan. Het foutje is dus meestal niet overgeërfd van een van de ouders.

Mocaïsisme

Vaak is er sprake van zogenaamd mocaïsisme. Niet alle lichaamcellen bevatten een foutje in



het PIK3CA-gen, maar een deel van de cellen. Het foutje is vaak kort na de bevruchting van de eicel en de zaadcel ontstaat tijdens het overschrijven van het DNA. Alle cellen die ontstaan uit de cel waarin het foutje is ontstaan, zullen het foutje hebben. Alle cellen die uit andere cellen zijn ontstaan zonder het foutje zullen het foutje in het DNA niet hebben.

Afwijkend eiwit

Als gevolg van het foutje in het erfelijk materiaal wordt een bepaald eiwit overmatig aangemaakt. Dit eiwit is een zogenaamde PI3KCA eiwit, wat een afkorting is voor Phosphatidylinositol-3-kinase catalytic alpha. Dit eiwit speelt een belangrijke rol in de regulatie van het delen van cellen in het lichaam. Foutjes in dit eiwit zorgen er voor dat de lichaamscellen te snel en te veel delen.

Bij kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom zorgt dit voor afwijkende aangelegde bloedvaten en lymfevaten en toename van groei van bot en van steunweefsels in het lichaamsdeel waar dit foutje aanwezig is.

Wijnvlek

De roze-blauw-paarse kleur van de wijnvlek ontstaat door afwijkend aangelegde haarvaten net onder de huid. De wijnvlek wordt ook wel capillaire malformatie genoemd. De vele afwijkende haarvaten die dicht tegen elkaar aanliggen zorgen voor de roze-blauw-paarse kleur van de wijnvlek.

Snelle groei weefsels

Door het foutje in het PIK3CA-gen groeien botten, bind- en steunweefsel in het aangedane lichaamsdeel veel sneller dan gebruikelijk. Het aangedane lichaamsdeel, meestal een been, wordt hierdoor langer en dikker dan gebruikelijk. Soms is het omgekeerde het geval en groeit het lichaamsdeel juist minder goed.

Lymfatische malformaties

Door het foutje in het PIK3CA-gen worden de lymfevaten in het aangedane lichaamsdeel ook niet goed aangelegd. De lymfevaten krijgen hierdoor een afwijkende vorm, dit wordt ook wel een lymfatische malformatie genoemd. Deze afwijkende lymfevaten kunnen het lymfevocht in het lichaam niet goed afvoeren. Het lymfevocht gaat zich daardoor ophopen in het aangedane lichaamsdeel, wat hierdoor nog weer groter wordt. Ook kunnen zogenaamde cystes gevuld met lymfevocht ontstaan die druk uitoefenen op de omliggende weefsels en zo pijnklachten kunnen veroorzaken. Deze cystes kunnen gemakkelijk besmet raken met bacteriën die een infectie veroorzaken.

Veneuze malformaties

Naast afwijkingen aan de lymfevaten, komen ook afwijkingen aan aderen in het aangedane lichaamsdeel voor. Deze afwijkend aangelegd aderen worden ook wel veneuze malformaties of veneuze ectasieën genoemd.

Wat zijn de symptomen van het Klippel-Trenaunay syndroom?

Variatie

Er bestaat een grote variatie in de hoeveelheid en in de ernst van de symptomen die verschillende kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom hebben. Het valt van te voren niet te voorspellen van welke symptomen een kind last zal gaan krijgen.

Wijnvlek

Kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom hebben een vlakke roze-rood-paarse vlek op



een lichaamsdeel. Deze vlek wordt een wijnvlek genoemd. Vaak zit de wijnvlek op een been, maar het is ook mogelijk dat de wijnvlek op een arm of op de romp voorkomt. Deze vlek is vaak al vanaf de geboorte aanwezig. Met het ouder worden kan de kleur van de wijnvlek veranderen, de vlek kan zowel lichter als donkerder van kleur worden. De meeste kinderen hebben geen last van deze wijnvlek. Zelden ontstaat er blaartjes in de wijnvlek die open kunnen springen en kunnen gaan bloeden.

Snelle groei lichaamsdeel

Vanaf de peuterleeftijd gaat het lichaamsdeel waar de wijnvlek te vinden is, vaak sneller groeien dan de andere lichaamsdelen. Hierdoor wordt bijvoorbeeld het been langer en dikker dan het andere been. Zelden komt sneller groei van beide benen, een of beide armen of van de romp voor.

Het snel groeiende lichaamsdeel kan zwaar aanvoelen, sommige kinderen ervaren de snelle groei als pijnlijk. Kinderen vinden het vaak moeilijker om dit zwaardere en grotere lichaamsdeel te bewegen. Een te groot en dik been kan scheef lopen veroorzaken en rugklachten geven.

Kleiner lichaamsdeel

Bij een klein deel van de kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom is er geen sprake van een groter en dikker lichaamsdeel, maar juist van een kleiner en dunner lichaamsdeel.

Lymfoedeem

Bij een deel van de kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom werken de lymfevaten die vocht afvoeren niet goed. Hierdoor hoopt zich extra vocht op in het toch al grote lichaamsdeel. Dit kan zorgen voor toename van grootte van het lichaamsdeel en van pijnklachten. Ook kunnen cystes gevuld met lymfevocht ontstaan. Soms zijn deze zichtbaar op de huid, maar deze cystes kunnen ook dieper liggen en van de buitenkant niet zichtbaar zijn.

Spataderen

In het snel groeiende lichaamsdeel kunnen spataderen aanwezig zijn. Deze spataderen kunnen ook zorgen voor een zwaar gevoel en pijnklachten veroorzaken. Soms zijn de spataderen zichtbaar op de huid als uitgezette kronkelende dikke blauwe bloedvaten. De spataderen kunnen ook diep onder de huid liggen en zo van de buitenkant niet zichtbaar zijn. Zelden ontstaan een bloeding uit een spatader.

Trombosebeen

Kinderen en volwassenen met het Klippel-Trenaunay syndroom hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een trombosebeen. Een stolsel in een ader zorgt ervoor dat het bloed uit het been niet goed afgevoerd kan worden, waardoor een dik en pijnlijk been ontstaat. Wanneer het propje in de ader los schiet en in de longen terecht komt, kan een zogenaamde longembolie ontstaan, wat kan zorgen voor acute benauwdheidsklachten.

Blaasproblemen

Bij een deel van de kinderen en volwassenen met het Klippel-Trenaunay syndroom zitten afwijkende aderen en haarvaten in de wand van de blaas. Deze afwijkende vaten kunnen zorgen voor een bloeding in de blaas. De urine ziet hierdoor roze of rood.

Darmproblemen



Ook in de darmen kunnen afwijkende bloedvaten voorkomen. Deze kunnen zorgen voor een bloeding in de darmen. Dit kan zorgen voor hevige buikpijnklachten en bloed bij de ontlasting.

Infectie

In cystes gevuld met lymfevocht kan gemakkelijker een infectie ontstaan wanneer het bacteriën lukt om in dit vocht te recht te komen. De infectie zorgt voor het ontstaan van koorts en roodheid en zwelling op de plaats van de infectie. Het is belangrijk deze infecties snel te herkennen en te behandelen omdat de infectie anders een bloedvergiftiging (sepsis) kan veroorzaken.

Ook kan er gemakkelijker een ontsteking in een spatader ontstaan, dit wordt tromboflebitis genoemd. Dit kan ook zorgen voor roodheid en pijn rondom een spatader, meestal ontstaat hierbij geen koorts.

Vingers en tenen

Bij een klein deel van de kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom komen afwijkingen aan de vingers en de tenen voor. Soms zijn twee vingers aan elkaar vast gegroeid, dit wordt een syndactyly genoemd. Soms komen extra vingers of tenen voor, dit wordt polydactyly genoemd.

Onzekerheid

Kinderen en volwassenen met het Klippel-Trenaunay syndroom kunnen zich onzeker voelen omdat zij er anders uit zien dan kinderen en volwassenen zonder dit syndroom.

Duizeligheid

Kinderen en volwassenen met het Klippel-Trenaunay syndroom kunnen last hebben van duizeligheid tijdens het opstaan. Dit wordt vooral gezien bij kinderen en volwassenen waarbij het been dikker en groter is dan gebruikelijk. Bij het opstaan, zakt er dan heel veel bloed naar het afwijkende been, waardoor de bloeddruk lager wordt en duizeligheid ontstaat.

Bloedarmoede

Ongemerkt bloedverlies uit een spatader ergens in het lichaam kan zorgen voor het ontstaan van bloedarmoede. Bloedarmoede geeft klachten zoals vermoeidheid, een bleke huidskleur, kortademigheid en duizeligheid.

Hoe wordt de diagnose Klippel-Trenaunay syndroom gesteld?

Verhaal en onderzoek

Op grond van het verhaal van een kind met een wijnvlek op een lichaamsdeel in combinatie met een snellere groei van dat lichaamsdeel kan de diagnose Klippel-Trenaunay syndroom worden gesteld.

DNA-onderzoek

Door middel van bloedonderzoek kan gekeken worden of er een foutje gevonden kan worden in het PIK3CA-gen. Dit foutje wordt niet bij alle kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom gevonden. Dit kan komen door het mocaïsisme, het foutje kan dan wel in het aangedane lichaamsdeel, maar niet in de bloedcellen voorkomen. Ook kan er sprake zijn van een ander foutje in het erfelijke materiaal die op dit moment nog niet ontdekt is. Soms is het mogelijk om DNA diagnostiek uit te voeren op een huidbiopt afgenomen uit het grotere en dikker lichaamsdeel.



MRI scan

Door middel van een MRI scan van het aangedane lichaamsdeel en de direct omringende lichaamsdelen kan beoordeeld worden of er ook sprake is van diepe gelegen afwijkingen aan de bloedvaten en of de lymfevaten die aan de buitenkant niet zichtbaar zijn. In geval van een afwijkende groei van het been, wordt ook geadviseerd om een MRI scan van het bekken te maken.

ECHO-Doppler onderzoek

Wanneer er aanwijzingen zijn dat er sprake is van trombose in een spatader, kan door middel van ECHO-Doppler onderzoek gekeken worden of hier sprake van is.

(Kinder)uroloog

De uroloog kan door middel van een kijkbuis (scopie) in geval van bloedverlies in de blaas kijken of er aanwijzingen zijn voor spataderen in de blaaswand als oorzaak van dit bloedverlies.

(Kinder) gastro-enteroloog

De gastro-enteroloog kan door middel van een kijkbuis (coloscopie) in de dikke darm kijken of er aanwijzingen zijn voor spataderen in de darmwand als oorzaak voor bloed bij de ontlasting.

Bloedonderzoek

Door middel van bloedonderzoek kan er gekeken worden of er sprake is van het ontstaan van bloedarmoede. Stollingsonderzoek kan aanwijzingen geven of er een verhoogde kans bestaat op het krijgen van een trombose. Vaak is er dan sprake van laag fibrinogeen, hoge D-dimeren en een verlengde PT en APTT.

Hoe wordt het Klippel-Trenaunay syndroom behandeld?

Geen genezing

Er bestaan geen behandeling die het Klippel-Trenaunay syndroom kan genezen. De behandeling is er op gericht om de symptomen te verminderen en om problemen te voorkomen.

Multidisciplinair team

In een multidisciplinair team die ervaring hebben met het behandelen van vaatafwijkingen kan advies gegeven worden welke behandelvormen mogelijk zijn en wat de te verwachten effecten en risico's zijn. In het Radboudumc in Nijmegen zit zo'n multidisciplinair team: het Hecovan team.

Camouflage

Door middel van camouflage technieken kan er voor gezorgd worden dat een wijnvlek minder zichtbaar en opvallend wordt.

Laserbehandeling

Door middel van laserbehandeling kan de wijnvlek minder duidelijk zichtbaar gemaakt worden.

Beenlengteverschil

Kinderen die last hebben van beenlengteverschil als gevolg van het Klippel-Trenaunay syndroom hebben vaak baat bij een hakverhoging onder de schoen om zo recht te kunnen



lopen. Op deze manier kunnen rugklachten voorkomen worden. Wanneer er een te groot beenlengteverschil ontstaat, dan kan een operatie door een orthopeed nodig zijn om te zorgen dat beide benen weer even lang worden. Deze operatie wordt een epifysiodese genoemd.

Aangepaste schoenen

Een orthopedisch instrumentmaker kan aangepaste schoenen op maat maken die passend zijn in geval van voetafwijkingen.

Fysiotherapie

Een fysiotherapeut kan adviezen geven hoe kinderen en volwassenen met het grotere lichaamsdeel toch zo goed mogelijk kunnen bewegen.

Steunkous

Spataderen worden in eerste instantie behandeld met een elastische steunkous. De mate van steun van deze kous moet aangepast worden op de klachten van het kind of de volwassene. Een steunkous helpt ook tegen lymfoedeem. Er bestaan ook andere kledingstukken zoals hemdje en broeken die op andere plaatsen helpen om klachten als gevolg van spataderen en lymfoedeem te voorkomen.

Oedeemfysiotherapeut

Een oedeemfysiotherapeut kan door middel van behandelingen en oefeningen zorgen dat het lymfoedeem zo veel mogelijk verminderd.

Pijnstillers

Kortdurend gebruik van pijnstillers kan helpen om minder last van pijnklachten te hebben. Het is wel belangrijk om in tussentijd te kijken naar andere behandelingen om pijnklachten te verminderen zodat de pijnstillers ook weer kunnen worden afgebouwd. Het medicijn gabapentine kan ook helpen om minder last te hebben van pijnklachten.

Sclerotherapie

Sclerotherapie is een behandeling waarbij door inspuiten van een bepaalde stof (bijvoorbeeld alcohol of bleomycine) er voor gezorgd wordt dat afwijkende bloedvaten of lymfevaten dicht gaan zitten waardoor er geen bloed of lymfevocht meer door heen kan stromen. Deze behandeling wordt alleen gedaan wanneer kinderen of volwassenen klachten hebben van de afwijkende bloedvaten of lymfevaten.

Embolisatie

Het is ook mogelijk om door middel van embolisatie afwijkende bloedvaten dicht te maken. Bij embolisatie wordt een katheter ingebracht in het afwijkende bloedvat. Op de plaats van behandeling wordt dan metaaldraad en/of een soort lijm aangebracht om het afwijkende bloedvat af te sluiten.

Operatie

Wanneer met sclerotherapie niet het gewenste effect bereikt kan worden, dan kan het nodig zijn een operatie te verrichten om op deze manier afwijkende bloedvaten of lymfevaten te verwijderen. Met een operatie kan ook overtollig weefsels worden weggehaald uit het groter gegroeid lichaamsdeel. Soms wordt er voor gekozen om een te groot deel lichaamsdeel te verwijderen door middel van een operatie. Dit is een ingrijpende behandeling die alleen gedaan wordt bij veel klachten, waar geen andere oplossing voor bestaat.



Goede hygiëne

Goede hygiënemaatregelen kunnen helpen om infecties van de huid te voorkomen. Het gaat om algemene hygiëne maatregelen zoals handen wassen na toiletgang, het kort houden van nagels en het niet krabben aan afwijkende huid.

Infectie

Een infectie van een afwijkende lymfevaten wordt behandeld met behulp van antibiotica via het infuus, soms ook in tabletvorm. Vaak is het nodig deze antibiotica gedurende 3 weken of nog langer te geven. Bij steeds terugkerende infecties kan dagelijks een lage dosering antibiotica helpen om nieuwe infecties te voorkomen. In geval van onvoldoende effect kan het medicijn sirolimus gegeven worden.

Specifieke medicijnen

Er wordt onderzoek gedaan naar medicijnen die het overactieve PIK3CA-eiwit kunnen afremmen. De eerste resultaten met deze medicijnen (PI3K-remmers en mTOR-remmers: sirolimus) zijn veel belovend. Het medicijn sirolimus wordt al ingezet voor de behandeling van moeilijk behandelbare afwijkende lymfevaten, terugkerende infecties of in geval van maagdarmbloedingen.

Antistollingsbehandeling

Rondom een operatie bestaat er een vergroot risico op het ontstaan van trombose in afwijkende bloedvaten. Daarom wordt rondom een operatie vaak antistollingsbehandeling gegeven om de kans op het ontstaan van trombose te verminderen. Antistollingsbehandeling wordt ook gegeven wanneer er sprake is van een diep veneuze trombose of een longembolie.

Diëtiste

De snelle groei van een lichaamsdeel kost veel energie. Soms lukt het kinderen niet om voldoende te eten. Een diëtiste kan adviezen geven hoe kinderen er voor kunnen zorgen dat zij voldoende calorieën binnen krijgen.

Begeleiding

Een maatschappelijk werkende of psycholoog kunnen begeleiding geven in het een plaats geven van het hebben van deze aandoening in het dagelijks leven. Zij kunnen kinderen ook helpen en ondersteunen bij het vergroten van het zelfvertrouwen.

Contact met andere ouders

Door het plaatsen van een oproep op het forum van deze site kunt u proberen in contact te komen met andere ouders die een kind hebben met het Klippel-Trenaunay syndroom. Het is ook mogelijk om via de patiëntenvereniging in contact te komen met andere kinderen en hun ouders.

Wat betekent het hebben van het Klippel-Trenaunay syndroom voor de toekomst?

Langzame toename van afwijkingen

Ook op volwassen leeftijd kunnen de grootte van spataderen en lymfatische malformaties nog verder toenemen.

Geen tumoren

Er zijn tot nu toe geen patiënten bekend met het Klippel-Trenaunay syndroom die als gevolg van het hebben van dit syndroom een tumor hebben gekregen.



Levensverwachting

Kinderen met het Klippel-Trenaunay syndroom hebben een normale levensverwachting. In geval van ernstige complicaties kan de levensverwachting verkort zijn.

Kinderen krijgen

Volwassenen met het Klippel-Trenaunay syndroom kunnen kinderen krijgen. Het is best lastig aan te geven of deze kinderen een verhoogde kans hebben om het Klippel-Trenaunay syndroom te krijgen. Dit komt omdat het foutje in PIK3CA-gen maar in een deel van de cellen in het lichaam aanwezig is en niet in alle cellen. Het zal er dus vanaf hangen of het foutje in het PIK3CA-gen ook in de eicel en in de zaadcel aanwezig is. Wanneer dit het geval is, kunnen kinderen van een volwassene met het Klippel-Trenaunay syndroom zelf ook een PIK3CA overgrowth syndroom krijgen. Wanneer het foutje in het PIK3CA-gen niet in de eicel of zaadcel aanwezig is, zullen kinderen zelf geen verhoogde kans hebben om een PIK3CA overgrowth syndroom te krijgen. Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

Hebben broertjes en zusjes een verhoogde kans om ook het Klippel-Trenaunay syndroom te krijgen?

Vaak is het foutje in het DNA die de oorzaak is van het ontstaan van het Klippel-Trenaunay syndroom bij het kind zelf ontstaan. Broertjes en zusjes hebben dan geen hogere kans dan een ander willekeurig kind om ook het Klippel-Trenaunay syndroom te krijgen.

Heel zelden (minder dan 1%) blijkt een ouder ook een PIK3CA overgrowth syndroom te hebben. Dan bestaat er wel een verhoogd risico voor broertjes en zusjes om zelf ook een PIK3CA-overgrowth syndroom te krijgen. Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

Prenatale diagnostiek

Wanneer een van de ouders zelf een PIK3CA-overgrowth syndroom heeft, dan is het mogelijk om tijdens een zwangerschap prenatale diagnostiek te verrichten in de vorm van een vlokentest in de 12^e zwangerschapsweek of een vruchtwaterpunctie in de 16^e zwangerschapsweek. Beide ingrepen hebben een klein risico op het ontstaan van een miskraam (0,5% bij de vlokentest en 0,3% bij de vruchtwaterpunctie).

Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD)

Wanneer een van de ouders zelf een PIK3CA overgrowth syndroom heeft dan is het ook mogelijk om in aanmerking te komen voor preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD.) Bij PGD wordt een vrouw zwanger door middel van IVF (In Vitro Fertilisatie). De bevruchting vindt dan buiten het lichaam plaats, waardoor het zo ontstane pre-embryo onderzocht kan worden op het hebben van het PIK3CA overgrowth syndroom. Alleen embryo's zonder de aanleg voor het PIK3CA overgrowth syndroom, komen in aanmerking voor terugplaatsing in de baarmoeder. Voor meer informatie zie www.pgdnederland.nl.

Links

www.sktn.eu

(stichting Klippel Trenaunay)

www.hecovan.nl

(Expertisecentrum voor hemangiomen en vaatmalformaties)



Referenties

1. Overgrowth Syndromes. Edmondson AC, Kalish JM. J Pediatr Genet. 2015;4:136-43.
2. Klippel-Trenaunay syndrome in a boy with concomitant ipsilateral overgrowth and undergrowth. Ruggieri M, Pavone V, Polizzi A, Falsaperla R, Fichera M, Pavone P. Am J Med Genet A. 2014;164A:1262-7.
3. Clinical Practice Guidelines for Klippel-Trenaunay Syndroom from KTS working group Boston Children's Hospital
4. PI3K/mTOR inhibition promotes the regression of experimental vascular malformations driven by PIK3CA-activating mutations. di Blasio L, Puliafito A, Gagliardi PA, Comunanza V, Somale D, Chiaverina G, Bussolino F, Primo L. Cell Death Dis. 2018;9:45

Laatst bijgewerkt: 17 juni 2018

Auteur: JH Schieving