

A large, stylized illustration of a blue immune cell with many protruding arms, resembling a sea urchin or a starfish. It is positioned in the upper right quadrant, with its arms reaching down towards two orange, spiky cancer cells. The background is a light blue gradient. On the right side, there is a vertical bar with a yellow-to-blue gradient. The text is in a clean, modern font.

Informatieve brochure voor patiënten

Immuno- *therapie*

Kanker behandelen met de hulp
van uw afweersysteem

illustratie
| **Immuuncellen
die kankercellen
aanvallen**

Uw arts, zorgteam of patiëntenorganisatie heeft u dit boekje gegeven met uitleg over de verschillende vormen van immunotherapie voor de behandeling van bepaalde soorten kanker.

Deze brochure is niet bedoeld ter vervanging van een consult met uw arts. De informatie in dit boekje kan echter nuttig zijn bij het bespreken van de behandelingsmogelijkheden met uw zorgteam.

Ondersteuning door mensen die begrijpen wat u doormaakt, kan nuttig zijn. Vraag uw zorgteam om meer informatie over patiëntenorganisaties. zie pagina 50 voor patiëntenorganisaties

Mijn gegevens

Naam

Geboortedatum

Adres

.....

.....

.....

Email

.....

GSM



De contactgegevens van mijn arts en zorgteam

Naam van arts

Ziekenhuis

.....

Email

.....

Telefoon

GSM

Over de inhoud

In dit boekje worden de verschillende soorten immunotherapie besproken die kunnen worden gebruikt om bepaalde soorten kanker te bestrijden. Uw arts zal samen met u beslissen welke optie voor u het beste is. Dit hoofdstuk is als volgt ingedeeld:

- **Het immuunsysteem**
 - Wat is het? p 07
 - De immuunreactie p 07
 - Het aangeboren immuunsysteem p 08
 - Het verworven immuunsysteem p 10
 - Immunotherapie p 16
- Wat is kanker? p 18
- Wat is de rol van immunotherapie bij de behandeling van kanker? p 21

Daarna, in het tweede deel, worden de verschillende soorten immunotherapie in meer detail besproken.

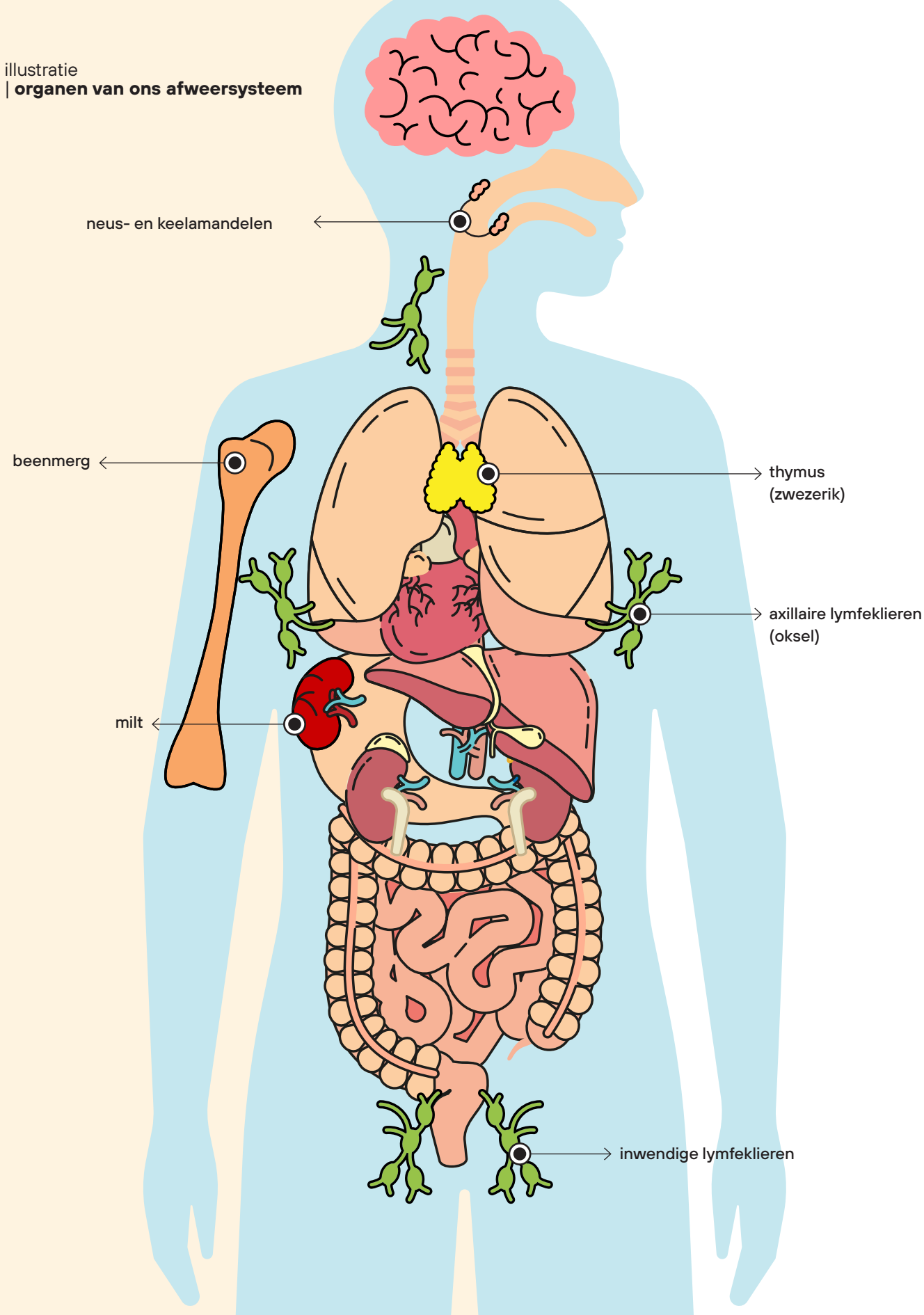
We bespreken:

- CAR T-celtherapie p 28
- Kankervaccins p 34
- Checkpointremmers p 35
- Bi- en Trispecifieke antilichamen p 38
- Monoklonale antilichamen p 40
- Allogene stamceltransplantatie p 43

Aan het eind van dit boekje vindt u ook:

- Een begrippenlijst
- Een paar bladzijden met aantekeningen om u te helpen al uw vragen te verzamelen voor uw volgende bezoek aan de dokter
- Een lijst van patiëntenorganisaties en enkele nuttige links

het **immuun-** systeem



het immuunsysteem

Wat is het?

Het immuunsysteem is een geavanceerd en complex verdedigingsmechanisme van het lichaam, dat ons beschermt tegen diverse vormen van gevaar. Deze dreigingen kunnen zowel van externe oorsprong zijn, zoals blootstelling aan **ziekteverwekkers** (virussen, bacteriën, schimmels, gisten en parasieten), maar kunnen ook in het lichaam ontstaan, zoals **kankercellen**. Het immuunsysteem speelt een essentiële rol bij het herkennen en bestrijden van deze bedreigingen, en draagt zo bij aan het behoud van onze gezondheid.

De immuunreactie

Het immuunsysteem bestaat, net als organen zoals het hart, de lever en de hersenen, uit een groep cellen die immuuncellen worden genoemd en oplosbare stoffen. Wat het immuunsysteem complex maakt, is dat het een verzameling is van zeer diverse celtypes, verspreid over het hele lichaam, met elk een specifieke functie in de strijd tegen bepaalde gevaren.

Deze immuuncellen worden klassiek onderverdeeld in twee groepen:

- het aangeboren immuunsysteem
- en
- het verworven immuunsysteem

Deze systemen werken samen en vullen elkaar aan om ons lichaam te beschermen tegen ziekteverwekkers en andere dreigingen. Begrip van de verschillende immuuncellen en hun interacties is van essentieel belang voor een dieper inzicht in de complexe werking van het immuunsysteem.

het immuunsysteem

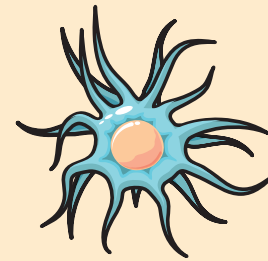
Het aangeboren immuunsysteem

Aangeboren immuuncellen, zoals de naam aangeeft, zijn al aanwezig bij de geboorte en staan onmiddellijk paraat om de meeste bedreigingen zelfstandig aan te pakken. Deze cellen van het aangeboren immuunsysteem bezitten het vermogen om gevaren meteen te herkennen en te vernietigen. Ze zijn in staat om indringers op te nemen en te verteren via fagocytose, ze peuzelen ze met andere woorden op, of kunnen ook stoffen vrijstellen die schadelijk zijn voor de kiemen. Het vermogen van aangeboren immuuncellen om snel en direct te reageren, draagt bij aan de snelle afweer tegen potentiële gevaren.

Bepaalde microben en kankercellen kunnen echter mechanismen ontwikkelen om de eerste afweer van het aangeboren immuunsysteem te ontwijken. In zulke gevallen spelen aangeboren boodschappercellen, zoals **dendritische cellen**, een cruciale rol bij het signaleren wanneer het aangeboren immuunsysteem overweldigd dreigt te raken.

Dendritische cellen hebben vertakte uitlopers, dendrieten genaamd, waarmee ze fragmenten van vreemde organismen zoals microben of kankercellen kunnen opnemen en afbreken in kleine stukjes die we **antigenen** noemen. Deze kleine stukjes worden gepresenteerd op het celoppervlak via eiwitten die bekend staan als **MHC (Major Histocompatibility Complex)-moleculen**, een presenteerblaadje voor de antigenen. De dendritische cel migreert vervolgens naar de lymfeknoop en vormt zo een essentiële schakel tussen het aangeboren en het verworven immuunsysteem door informatie door te geven aan de cellen van het verworven immuunsysteem.

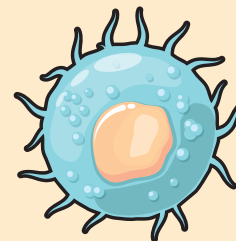
illustratie
| **cellen van het aangeboren immuunsysteem**



dendritische cel



macrofaag



NK-cel



illustratie
| **dendritische cel**

Het verworven immuunsysteem

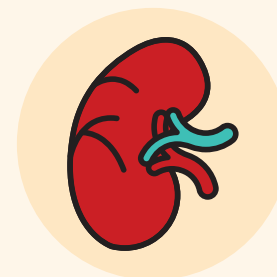
Het verworven immuunsysteem, ook wel bekend als het adaptieve immuunsysteem, is een complex systeem dat zich vormt na de geboorte en verder ontwikkelt naarmate we ouder worden.

Dit systeem omvat twee belangrijke types van witte bloedcellen:

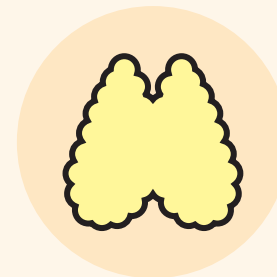
- **B-cellen**
- en
- **T-cellen**

Deze gespecialiseerde types van witte bloedcellen herkennen elk een zeer specifiek doelwit en staan bekend als **lymfocyten**, omdat ze niet alleen in de bloedbaan circuleren, maar zich ook in de **lymfoïde organen** bevinden. Belangrijke lymfoïde organen zijn onder andere de lymfeknopen, de milt en de thymus of zwezerik. Deze organen vormen een soort opslagplaats voor de lymfocyten en spelen een cruciale rol bij de productie en/of uitrijping en ondersteunen de deling van lymfocyten. Daarnaast zijn er ook andere lymfoïde structuren verspreid in het lichaam, zoals de amandelen in de neus- en keelholte, en zones ter hoogte van het darmslijmvlies. Deze zijn betrokken bij het initiëren van lokale immuunresponsen in specifieke weefsels.

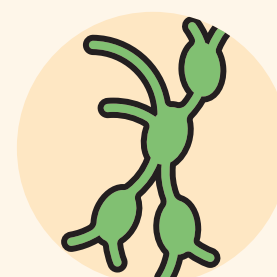
illustratie
| lymfoïde organen



de milt



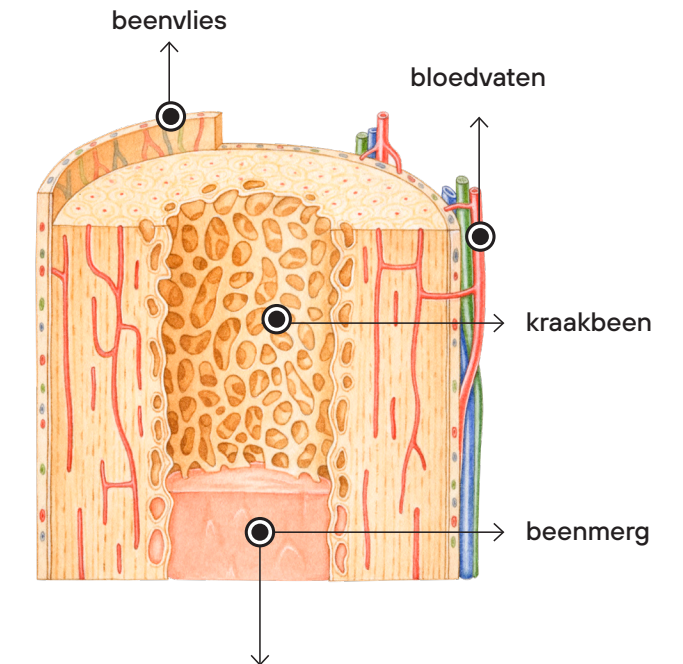
de thymus



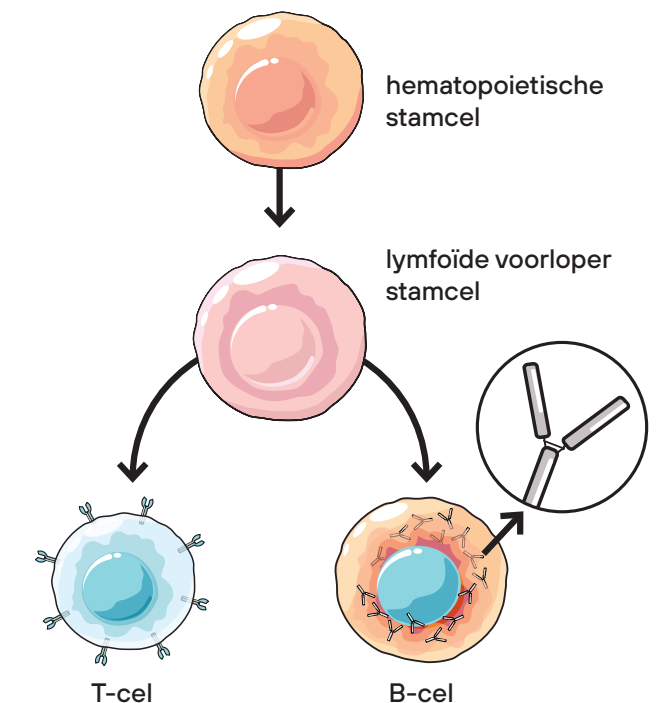
de lymfeknopen

B-cellen worden geproduceerd in het **beenmerg** en zijn verantwoordelijk voor de productie van antilichamen, ook wel immunoglobulinen genoemd. De herkenning van een specifiek antigen zal leiden tot de activering van een B-cel, die vervolgens zal uitrijpen tot een plasmacel. Deze plasmacel is verantwoordelijk voor de grootschalige productie en afscheiding van antilichamen. Deze antilichamen kunnen zich vasthechten aan specifieke antigenen, afkomstig van ziekteverwekkers of kankercellen die zich op het oppervlak van de cellen of organismen bevinden (dus niet gebonden zijn aan MHC-moleculen). Door te binden aan deze antigenen dragen antilichamen bij aan de neutralisatie van gevaren. Antilichamen kunnen ook cellen van het aangeboren immuunsysteem bijkomend stimuleren om efficiënter gevaren te elimineren.

illustratie
| doorsnede van een bot

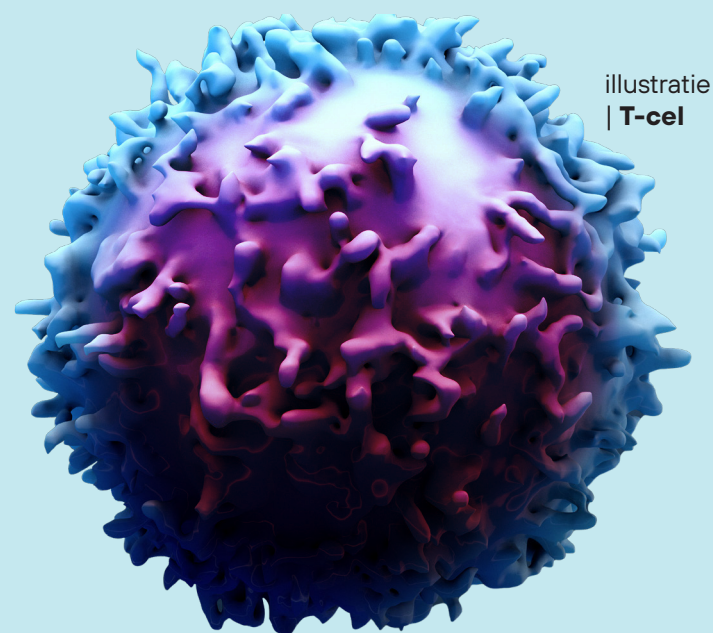


illustratie
| cellen van het afweersysteem



De voorlopers van de **T-cellen** worden initieel geproduceerd in het beenmerg maar deze rijpen verder uit tot T-cellen in een orgaan genaamd de Thymus, ook wel bekend als de zwezerik, gelegen in de borstholte. In de thymus worden onrijpe T-cellen getraind om goed te functioneren en te reageren op specifieke antigenen en lichaamseigen eiwitten niet aan te vallen. Tijdens dit proces worden T-cellen geselecteerd op basis van hun vermogen om gevaarlijke stoffen te herkennen en onderscheid te maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde cellen. Pas als dit het geval is, rijpen ze verder uit en verlaten ze de thymus.

T-cellen staan centraal in de werking van het immuunsysteem. Ze herkennen specifieke antigenen en zorgen ervoor dat alle componenten van het immuunsysteem op het juiste moment en in de juiste mate worden geactiveerd. Ze reguleren de intensiteit en duur van de immuunrespons, om ervoor te zorgen dat het lichaam effectief wordt beschermd tegen ziekteverwekkers en kankercellen, maar tegelijkertijd overmatige ontstekingsreacties voorkomen worden en gezonde cellen niet worden aangevallen.



T-cellen worden ingedeeld in twee belangrijke subtypes:

dodende T-cellen

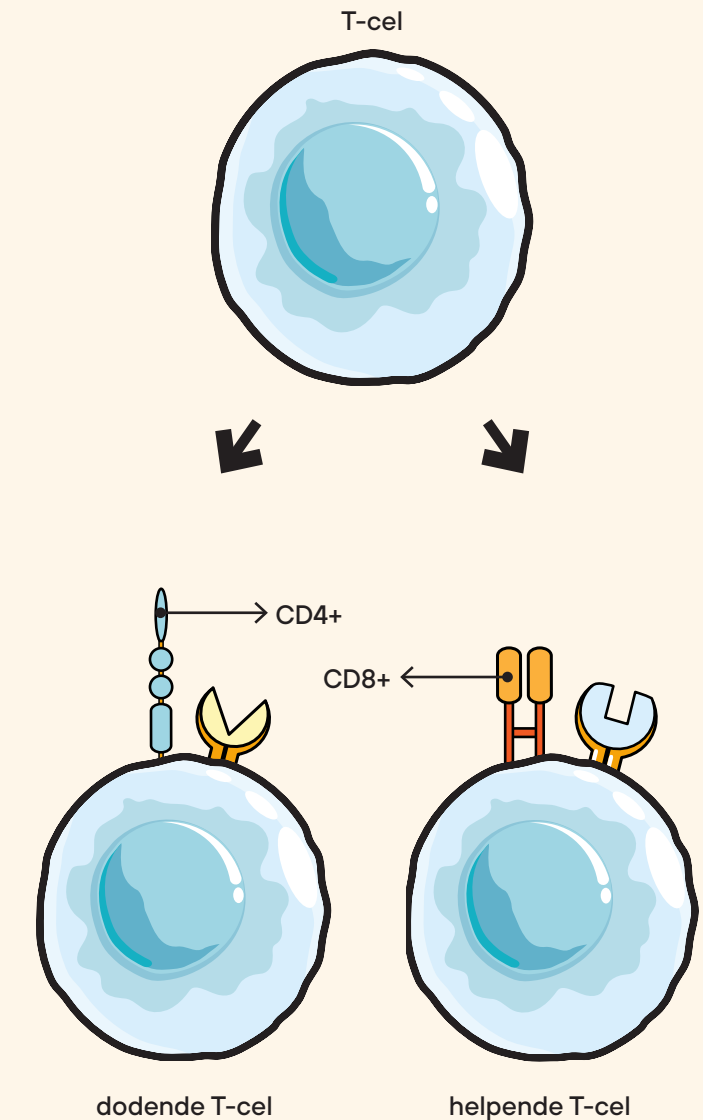
(ook wel cytotoxische T-cellen genoemd)

en

helpende T-cellen

(ook wel T-helpercellen genoemd)

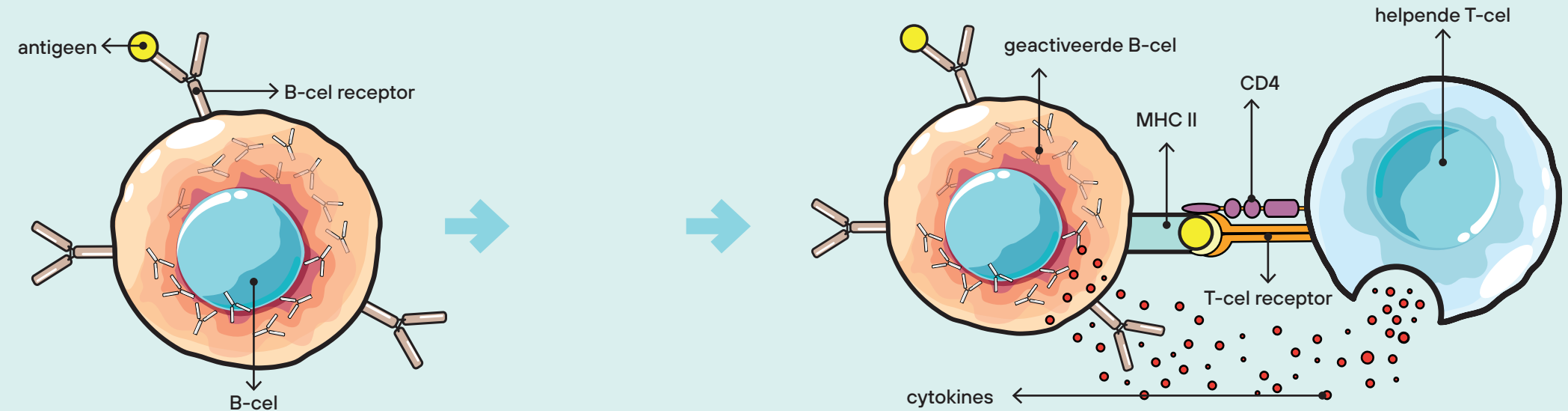
Dodende T-cellen zijn verantwoordelijk voor het direct vernietigen van geïnfecteerde cellen en kankercellen. **Dodende T-cellen** zijn namelijk in staat om specifieke antigenen op het oppervlak van geïnfecteerde of gevaarlijke cellen te herkennen, wat leidt tot de afgifte van cytotoxische stoffen om deze te doden. **Helpende T-cellen** herkennen antigenen op het oppervlak van antigen-presenterende cellen zoals dendritische cellen. Eenmaal ze hierdoor geactiveerd zijn, spelen ze een cruciale rol bij het coördineren en reguleren van de immuunrespons. Helpende T-cellen kunnen de activiteit van andere immuuncellen stimuleren, zoals B-cellen, om antilichamen te produceren, en ze kunnen ook dodende T-cellen activeren om efficiënter te functioneren. Daarnaast zouden ze zelf ook, weliswaar een beperktere, cytotoxische functie kunnen uitoefenen.



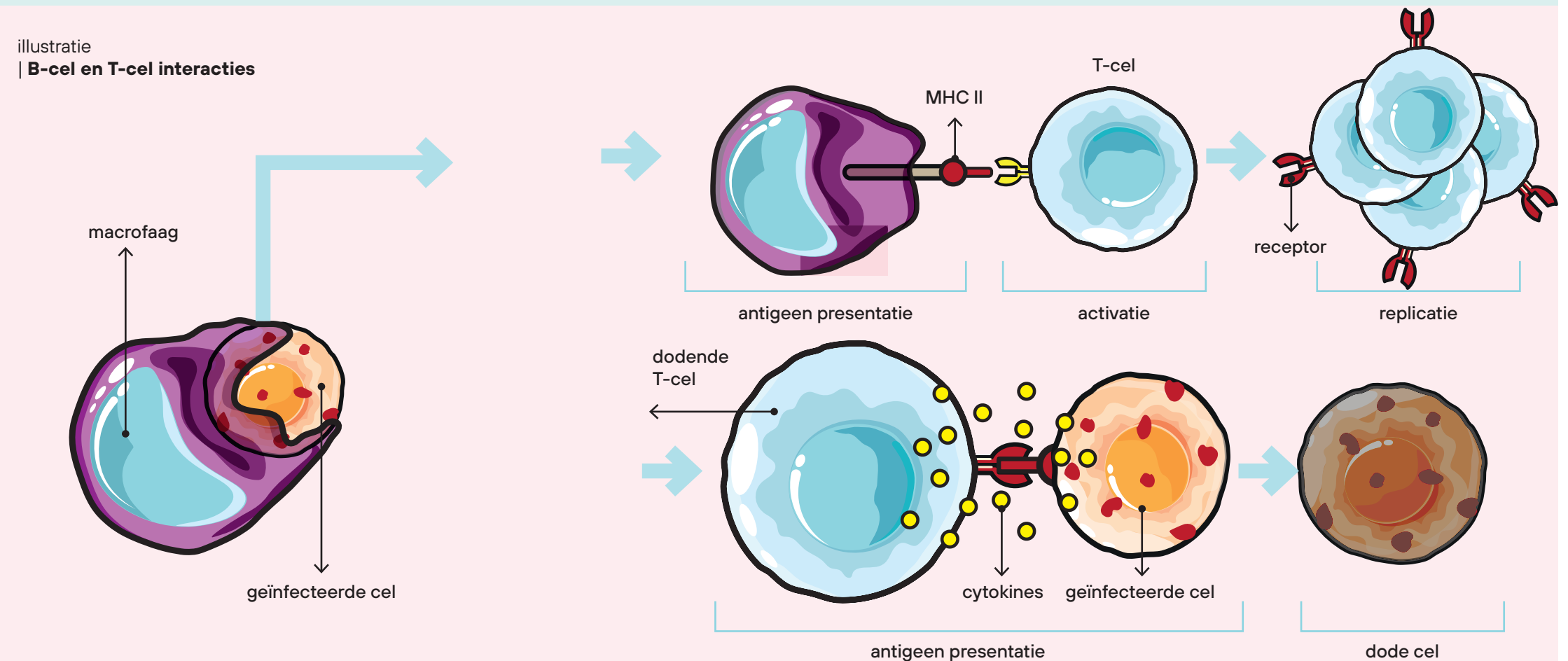
De activering van zowel B-cellen als T-cellen resulteert in een aanzienlijke toename van deze cellen en veroorzaakt een krachtige immuunrespons met massale vrijstelling van cytokines.

Cytokines zijn signaalmoleculen die een belangrijke rol spelen bij het stimuleren van ontstekingsreacties, het activeren van andere immuuncellen en het bevorderen van de afweer tegen ziekteverwekkers. Echter, om ongecontroleerde immuunreacties en schade aan gezonde weefsels te voorkomen, zijn er checkpoints ingebouwd in het activeringsproces van lymfocyten. Deze **checkpoints** fungeren als remmingssignalen en helpen bij het beheersen en reguleren van de immuunrespons. Hoewel deze checkpoints een cruciale rol spelen bij het handhaven van de immunologische balans, kunnen ze ook worden misbruikt door bepaalde ziekteverwekkers of kankercellen om aan de immuunrespons te ontsnappen.

Wat het verworven immuunsysteem uniek maakt, is dat ze naast hun specificiteit ook de eigenschap hebben van het immunologisch geheugen.



illustratie
| B-cel en T-cel interacties



illustratie
| B-cel en T-cel interacties

Zodra de lymfocyten in aanraking komen met een specifiek gevaar onder de vorm van een antigeen, kunnen ze een geheugenreactie ontwikkelen. Dit betekent dat bij een tweede of volgende blootstelling aan dezelfde dreiging, het immuunsysteem sneller en krachtiger kan reageren vanwege de aanwezigheid van geheugencellen.

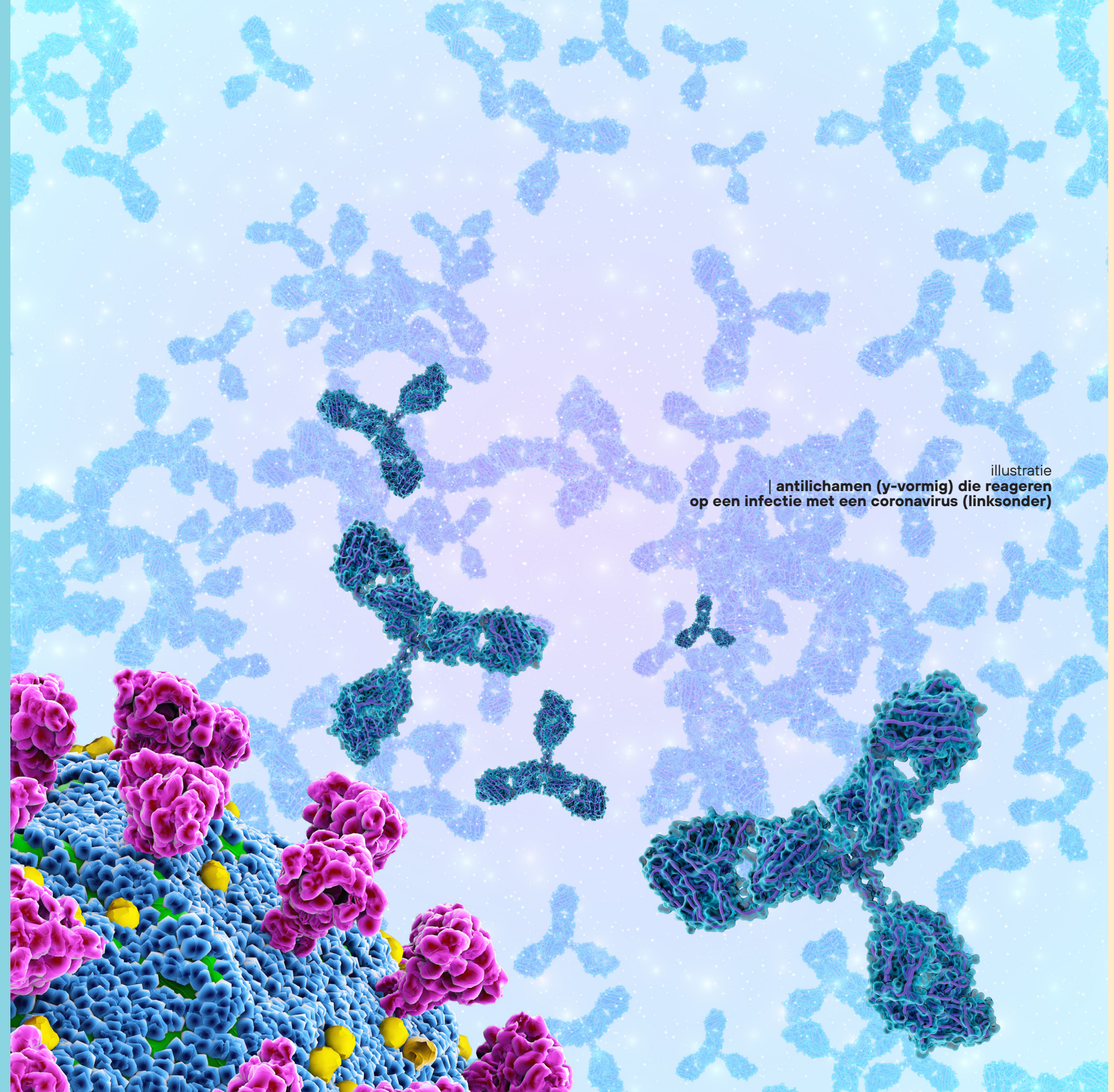
Immunotherapie

Immunotherapie omvat alle behandelingen die het immuunsysteem inzetten om ziekten te behandelen. Immunotherapie voor kanker omvat verschillende strategieën en technieken die het immuunsysteem manipuleren om een meer effectieve immunorespons tegen kwaadaardige cellen te genereren.

Deze benaderingen omvatten onder andere :

- het vervangen van het immuunsysteem door dat van een donor (allogene stamceltransplantatie),
- het gebruik van antilichamen die zijn gericht tegen kankercellen,
- het opnieuw activeren van immuuncellen met behulp van checkpointremmers,
- vaccinatie met kankerantigenen (al dan niet gebonden op dendritische cellen)
- en het toedienen van gemodificeerde T-cellen (vb. CAR T-celtherapie).

Elk van deze methoden heeft tot doel de afweerreactie van het lichaam tegen kanker te versterken en zo deze ziekte beter te controleren en zelfs te genezen.



illustratie
| antilichamen (y-vormig) die reageren
op een infectie met een coronavirus (linksonder)

Wat is kanker?

Kanker is een verzamelnaam voor een grote groep van ziekten die gekenmerkt worden door de ongecontroleerde groei en verspreiding van abnormale cellen in het lichaam. Een kankercel ontstaat uit een gezonde cel van ons lichaam, die door onherstelbare fouten in het genetisch materiaal kwaadaardig worden. Deze abnormale cel kan zich verder vermenigvuldigen en zich verspreiden in het lichaam wat de goede werking van gezonde weefsels en organen kan verhinderen.

De genetische fouten die aanleiding kunnen geven tot de vorming van kankercellen zijn in zeldzame gevallen aangeboren, maar worden meestal verworven doorheen het leven. Dit laatste kan in de hand worden gewerkt door bepaalde infecties, blootstelling aan schadelijke stoffen zoals tabaksrook, of ioniserende straling. Hoe ouder mensen worden, hoe hoger de kans dat ze kanker ontwikkelen door de verhoogde blootstelling aan schadelijke stoffen, door het cumulatief oplopend risico op mutaties en door een verzwakkend immuunsysteem.

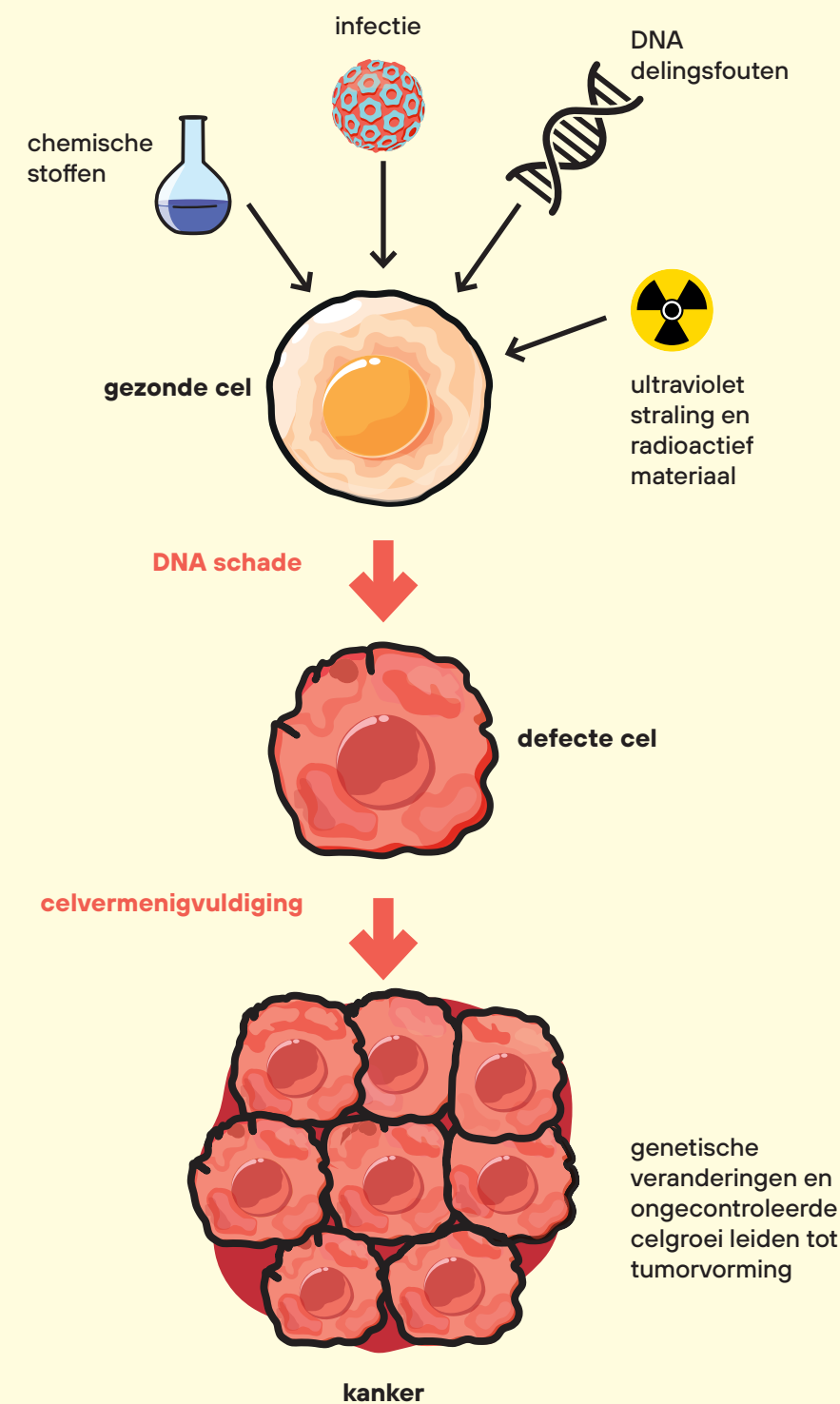
Kanker wordt meestal vernoemd naar het orgaan of weefsel waar het ontstaat. Enkele veelvoorkomende vormen van kanker zijn borstkanker, longkanker, prostaatkanker en darmkanker. Deze kankercellen vormen een vaste tumor die in sommige gevallen kan uitzaaien (metastaseren) naar andere delen van het lichaam. Daarnaast zijn er ook verschillende soorten van bloedkankers met een complexe indeling op basis van de locatie en het type bloedcel dat ontspoord.

Er worden grofweg 4 grote types onderscheiden:

- 1 myeloproliferatieve ziekten,
- 2 leukemie,
- 3 lymfoom en
- 4 myeloom.

Bij die bloedkankers zijn het dus vaak de cellen of voorlopers van het eigen immuunsysteem die kunnen ontaarden in kwaadaardige cellen.

illustratie
| kankerontwikkeling: proces





Belangrijk om te vermelden: elke kankercel heeft zijn eigen kenmerken, prognose en behandelingsopties. Dit verklaart waarom patiënten met dezelfde vorm van kanker, toch een heel ander ziekteverloop kunnen doormaken.

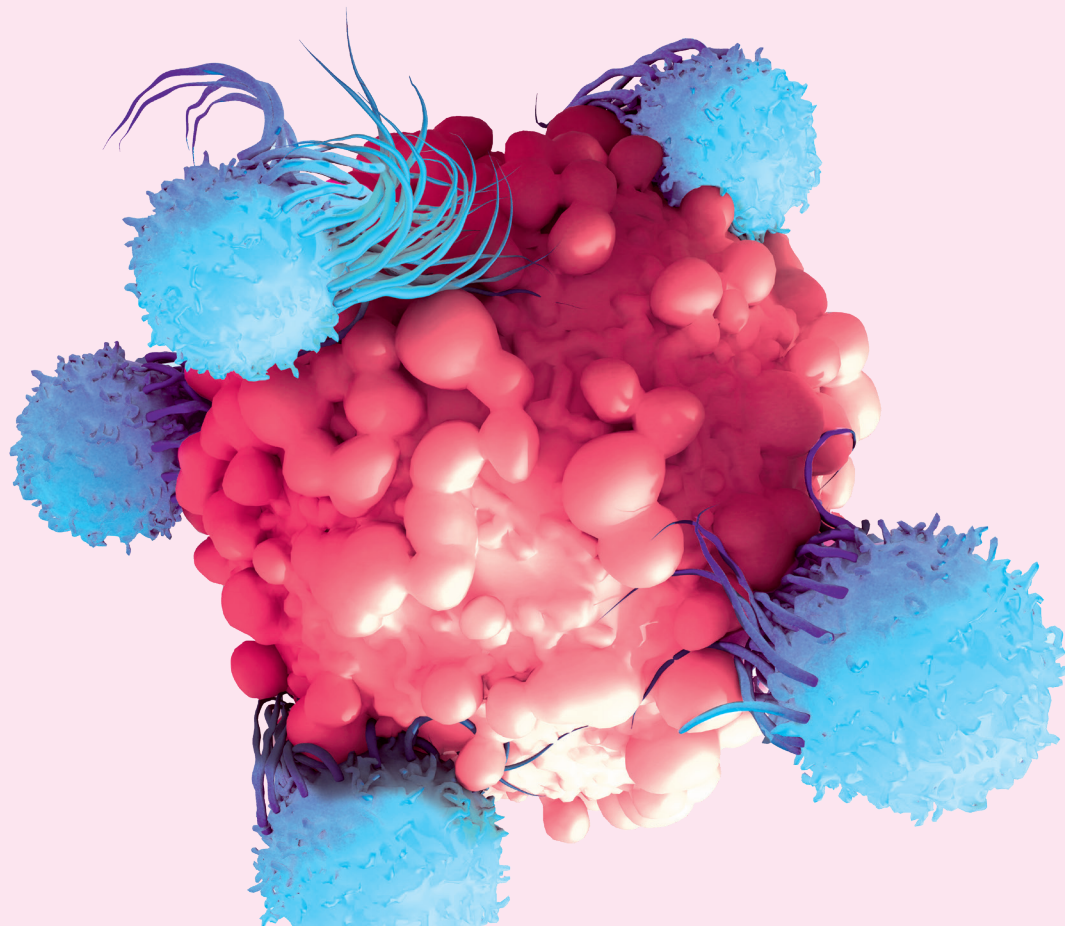
Kankercellen zien er vaak anders uit dan gewone cellen waardoor het immuunsysteem ze als lichaamsvreemd kan herkennen, aanvallen en uiteindelijk ook vernietigen. Sommige kankercellen kunnen aan dit proces ontsnappen en dit heeft verschillende redenen. Om te beginnen kan het immuunsysteem verzwakt zijn. Dit komt voor bij patiënten met bepaalde medische aandoeningen of door de inname van immuunsysteemonderdrukkende medicatie. Kankercellen kunnen daarnaast ook actief ontsnappen aan een normaal werkend immuunsysteem. Ze doen dit onder andere door hun vreemde herkenningsmoleculen te verstoppen of de werking van immuuncellen te onderdrukken door manipulatie van de checkpoints.

immuno- therapie

en de rol ervan bij kankerbehandeling

Immunotherapie is een kankerbehandeling waarbij de kracht van het immuunsysteem wordt gebruikt om kankercellen te vernietigen.

Zoals gezegd is elke kankercel anders en zijn ze daarom niet allemaal even vatbaar voor deze nieuwe therapie. Daarnaast wordt immunotherapie vaak in combinatie met andere vormen van behandeling toegepast zoals chirurgie, chemotherapie of bestralingstherapie. De komst van immunotherapie heeft echter wel voor een revolutionaire doorbraak gezorgd in de behandeling van verschillende vormen van kanker. Wetenschappelijk onderzoek naar bijkomende immunotherapieën is volop in ontwikkeling.



Soort
immunotherapie

Kan o.a. ingezet
worden bij:

Hoe het werkt

Soort
immunotherapie

Kan o.a. ingezet
worden bij:

Hoe het werkt

Immunotherapie

CAR T-Celtherapie

CAR T is een soort immunotherapie waarbij uw eigen afweercellen afgenomen en in een laboratorium geactiveerd en verbeterd worden, waarna ze weer bij u ingebracht worden. Momenteel worden chimere antigeenreceptor (CAR) T-celtherapieën voor bloedkanker gebruikt, maar in klinische onderzoeken worden CAR T-celtherapieën ook voor andere soorten kanker getest.

- gevorderd/terugkerende **acute lymfoblastische leukemie (ALL)**
- **diffuus grootcellig B-cel lymfoom** en **primair mediastinaal B-cel lymfoom**
- **mantelcel lymfoom**
- **folliculair lymfoom**
- **multipel myeloom**

CAR T-celtherapie is een specifieke vorm van celtherapie.

- T-cellen worden uit het bloed gehaald en in het laboratorium worden ze genetisch aangepast
- Deze genetische modificatie zorgt ervoor dat deze T-cellen een specifieke receptor krijgen aan het oppervlak: de chimere antigeenreceptor (CAR)
- Dankzij de receptor kunnen de aangepaste T-cellen de kankercellen herkennen en doden
- Door het doden van de kankercellen worden bijkomende cellen van het immuunsysteem geactiveerd

Kankervaccins worden gebruikt om het afweersysteem te stimuleren om een bepaalde kanker te bestrijden

- gevorderde **prostaatkanker** waarbij hormoontherapie niet meer werkzaam is

Kankervaccins worden in het laboratorium gemaakt en bevatten antigenen die op bepaalde kankercellen worden aangetroffen. Ze stimuleren het immuunsysteem om een aanval op die kankercellen te lanceren.

Immunotherapie

Soort immunotherapie

Checkpointremmers zijn medicijnen die het immuunsysteem kunnen reactiveren op plaatsen waar dit door de tumor stilgelegd wordt.

Kan o.a. ingezet worden bij:

- **sommige types lymfomen**
- **bepaalde vaste tumoren:**
o.a. longkanker, huidtumoren

Hoe het werkt

Kankercellen kunnen bepaalde remmingssignalen doorgeven aan T-cellen om hun activatie te verhinderen. Door T-cellen af te remmen voorkomen ze dat het immuunsysteem hen aanvalt. Checkpointremmers kunnen deze rem uitschakelen. Hierdoor kan het immuunsysteem in sommige patiënten de tumor weer aanvallen.

Soort immunotherapie

Bi- en trispecifieke antilichamen kunnen binden aan twee of meer doelwitten om kankercellen te identificeren en te vernietigen. Typisch is het minstens 1 doelwit op een kankercel en een cel van het immuunsysteem die hierdoor gestimuleerd wordt om de kankercellen te doden.

Kan o.a. ingezet worden bij:

- **acute lymfatische leukemie (ALL)**
- **sommige lymfomen**

Hoe het werkt

Bispecifieke antilichamen zijn in staat om zich vast te hechten aan 2 antigenen. Dit kunnen 2 antigenen op kankercellen zijn, maar dit kunnen ook enerzijds een antigen op de kankercel en anderzijds een antigen op gezonde immuuncellen zijn. Hierdoor ontstaat er een nauw contact tussen beide met eliminatie van de kankercel tot gevolg. Een typisch voorbeeld is BITE: daar gebeurt de binding op T-cellen.

Trispecifieke antilichamen kunnen nog een extra antigen op de lichaamseigen T-cel binden, of op 2 kankercellen of 2 T-cellen, dat voor bijkomende activatie zorgt en een efficiëntere eliminatie van de kankercel tot stand brengt.

Immunotherapie

Soort immunotherapie

Monoklonale antilichamen

Synthetische antistoffen die zich vasthechten aan één specifiek doelwit of antigen.

Kan bv. ingezet worden bij:

- **bloedkankers, zoals:** hodgkinlymfoom, non-hodgkinlymfoom, (multipel) myeloom, leukemie, lymfoom
- **vaste tumoren:** borstkanker, longkanker, melanoom, darmkanker, ...
- **auto-immuunaandoeningen:** multiple sclerose (MS), reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, ...

Hoe het werkt

A. Klassiek

Antilichamen op zich

Monoklonale antilichamen hechten zich vast op één specifiek doelwit (antigen) om de kankercel te vernietigen. Rechtstreekse binding van het synthetische antilichaam op de kankercel dient als rode vlag om het immuunsysteem te alarmeren en de kankercel te vernietigen. Een andere manier om via antilichamen het immuunsysteem te activeren is door het opheffen van de remmende checkpoints die misbruikt worden door kankercellen om het immuunsysteem te onderdrukken (maar deze worden apart besproken). Daarnaast kunnen antilichamen ook groeireceptoren bezetten en blokkeren op het oppervlak van de kankercel om zo verdere celdeling tegen te gaan. Dit kan ook indirect gebeuren door antilichamen te gebruiken die zich richten tegen de groeisignalen die in de omgeving van de kankercel aanwezig zijn.

B.

Antilichamen gebonden aan een toxische stof of straling

Een laatste ingenieuze manier om kankercellen te vernietigen met synthetische antilichamen is door het antilichaam te koppelen aan een toxische stof zoals chemotherapie, cytokine of straling, zodat deze gericht wordt toegediend aan de kankercel.

Soort
immunotherapie

Kan o.a. ingezet
worden bij:

Hoe het werkt

Immunotherapie

Allogene stamceltransplantatie

Toediening van stamcellen van een donor (allogeen) die op hun beurt uitrijpen tot een nieuw immuunsysteem

- **leukemie**
(kanker van witte bloedcellen in beenmerg of in het bloed)
- **lymfoom** (lymfeklierkanker)
- **myélodysplasie**
- **myelofibrose** (MF)
- **enkele zeldzame aangeboren immuunstoornissen of stofwisselingsziekte**

Bij allogene stamceltransplantatie worden het immuunsysteem en het beenmerg van de patiënt eerst grotendeels vernietigd door een combinatie van chemotherapie en/of bestraling en/of antistoffen. Deze intense voorbehandeling kan een deel van de nog overblijvende kankercellen vernietigen, maar heeft als voornaamste doel het beenmerg en het immuunsysteem van de patiënt ontvankelijk te maken voor de donor stamcellen en afstoting van de donorcellen (die lichaamsvreemd zijn) te voorkomen. Daarnaast is het van belang, ook om afstoting van de donorcellen te voorkomen, om stamcellen te gebruiken van een donor met hetzelfde weefseltype (HLA-moleculen). Hierbij speelt genetische overerving een rol, waardoor eerst binnen hetzelfde gezin (broers/zussen) gezocht wordt naar een geschikte (HLA-identieke) donor. Indien deze niet gevonden wordt, kan er beroep gedaan worden op een wereldwijde donorbank. Als ook deze zoektocht niet succesvol is of te lang duurt, dan kan binnen de familie gezocht worden naar half-identieke (haplo-identische) donoren. Tot slot is navelstrengbloed ook een optie.

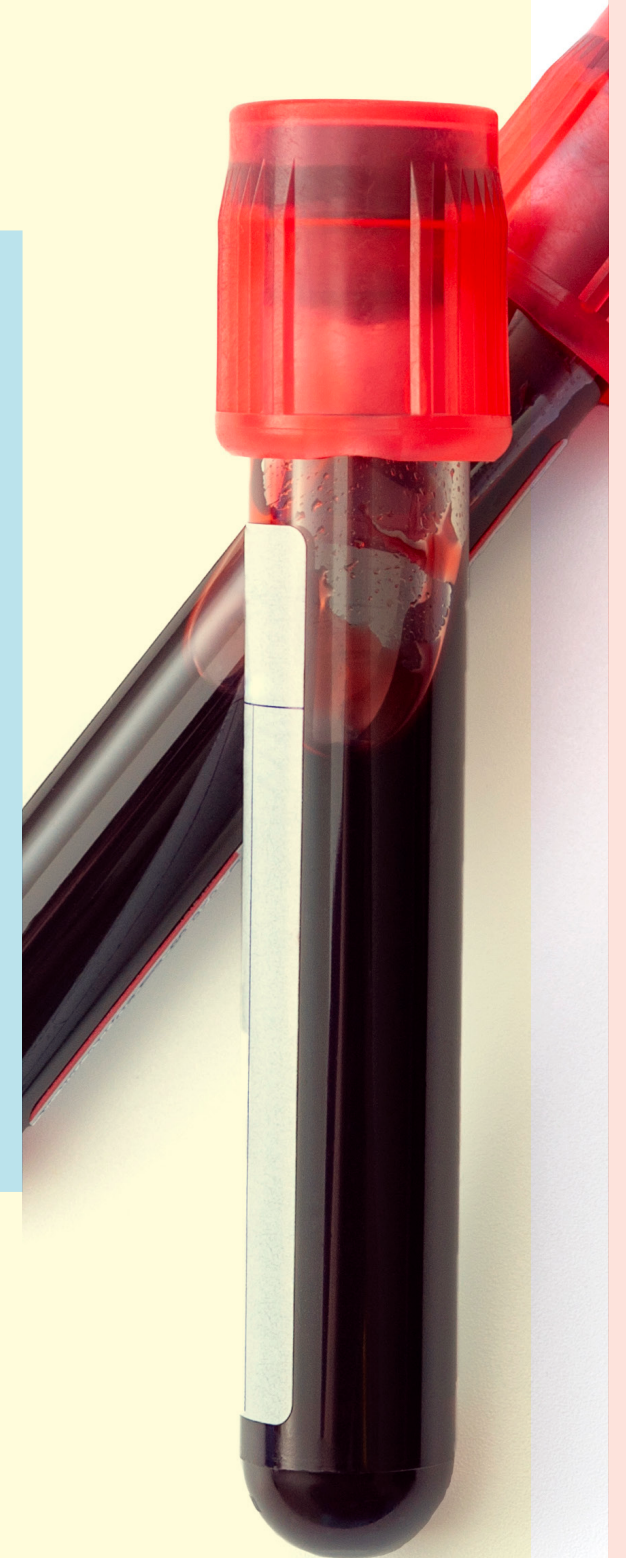
De gezonde donorstamcellen rijpen uit tot een nieuw immuunsysteem en gaan vervolgens kankercellen herkennen en aanvallen. Er worden tegelijk veel rijpe immuuncellen samen met de stamcellen gegeven.

Voor sommige agressieve ziekten is dit de enige optie om de aandoening te genezen. Het is echter een zeer zware behandeling met een hoog risico op (ernstige) complicaties en zelfs overlijden.



Hoe weten we of immunotherapie werkzaam is?

U zult uw arts regelmatig bezoeken voor controles. U krijgt medische testen zoals bloedonderzoeken en vaak ook verschillende soorten scans. Deze testen dienen om de ziekte activiteit te meten en veranderingen in uw bloed te controleren.



CAR T- celtherapie

CAR T-celtherapie is een vorm van celtherapie waarbij uw eigen lymfocyten (T-cellen) gebruikt worden om uw kanker te bestrijden.

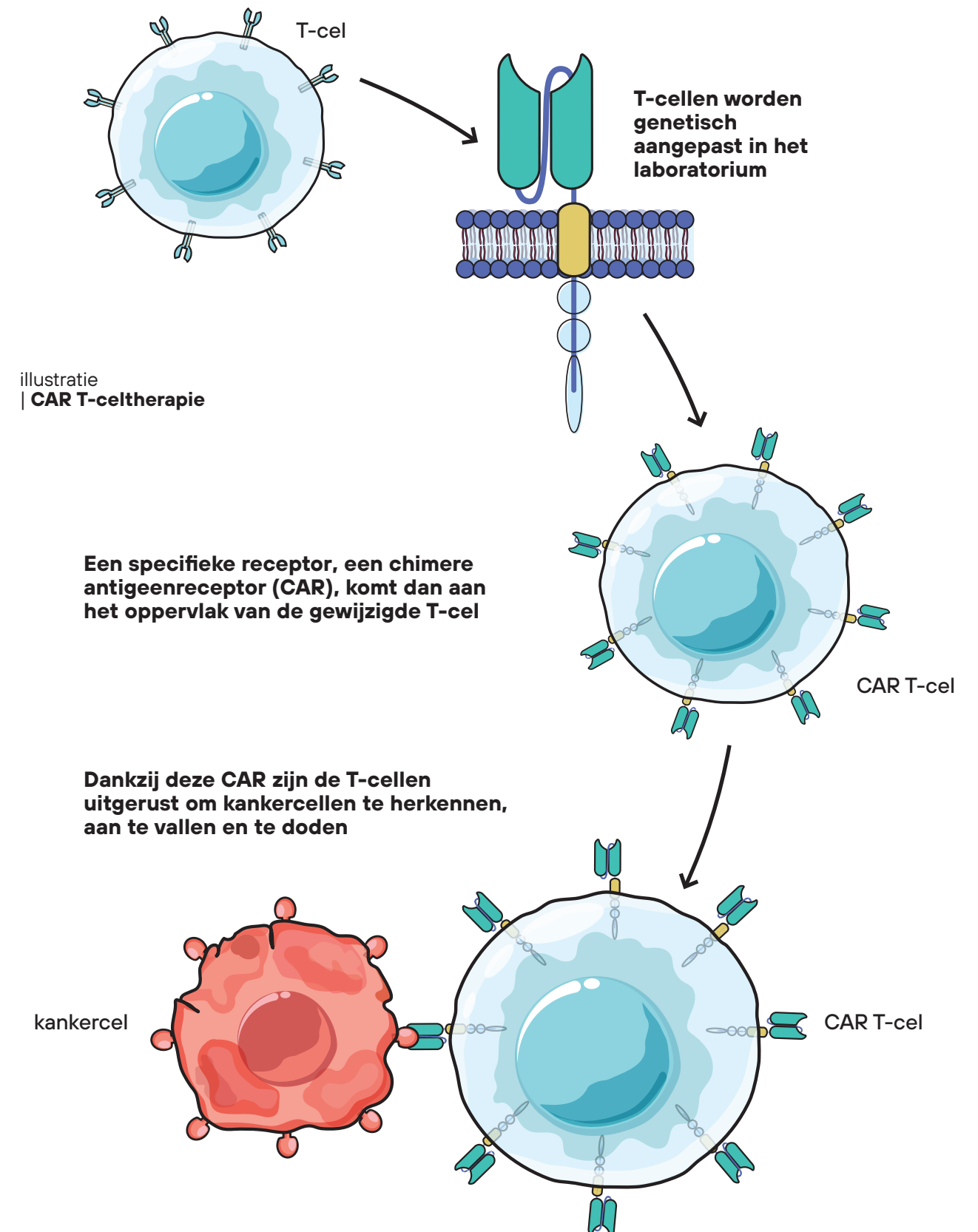
Er wordt een nieuwe genetische code toegevoegd aan het genetisch materiaal van de T-cellen. Hierdoor zal een specifieke receptor, een chimere antigeenreceptor (CAR), aan het oppervlak van de T-cel verschijnen. Uw CAR T-cellen worden via een infuus weer toegediend. Door deze receptor zijn de T-cellen uitgerust om kankercellen op te sporen en ermee contact te maken. Dit heeft als gevolg dat de T-cellen actief worden, de kankercellen doden en het immuunsysteem verder activeren.

Het hele proces kan verscheidene weken in beslag nemen, vanaf

het moment dat de T-cellen bij u worden afgenomen tot en met het moment dat u de CAR T-cellen via een infuus, terug toegediend krijgt. Voorafgaand aan deze infusie via CAR T-cellen zal u een lichte vorm van chemotherapie krijgen, de lymfodepleterende chemotherapie.

Uw zorgteam zal u blijven opvolgen via regelmatige gezondheidscontroles. Deze controle op terugkeer van de kanker of nieuwe kanker duurt uw leven lang maar zal in frequentie wel afnemen.

CAR T-celtherapieën worden momenteel voornamelijk gebruikt voor bloedkankers. Er worden veel klinische studies uitgevoerd om te testen of CAR T-celtherapie ook werkzaam is tegen vaste tumoren.



Bijwerkingen van de behandeling

Zoals alle kankertherapieën kan CAR T-celtherapie enkele bijwerkingen veroorzaken. De meeste bijwerkingen kunnen met geneesmiddelen onder controle gebracht worden.



Sommige symptomen kunnen mild lijken, maar snel verergeren. Als ze niet worden behandeld, kunnen ze tot ernstige complicaties leiden. Het is van essentieel belang dat u uw arts ONMIDDELIJK op de hoogte brengt als u een van deze bijwerkingen ervaart of de symptomen voelt verergeren.

Meest voorkomende bijwerkingen

Cytokine Release Syndroom (CRS) wordt veroorzaakt door een snelle afgifte van grote hoeveelheden cytokines in het bloed door de CAR-T cellen en andere cellen van het immuunsysteem die gestimuleerd worden. De symptomen van CRS lijken op die van griep (hoofdpijn, koorts, koude rillingen, ernstige misselijkheid, braken, diarree, ernstige spier- of gewrichtspijn). U kunt ook kortademig zijn en een lage bloeddruk en een snel hartritme hebben.

Neurotoxiciteit of immuuncel-geassocieerd neurologisch syndroom (ICANS) wordt waargenomen bij mensen die behandeld worden met CAR T-therapie. Symptomen zijn onder meer: letsel aan de hersenen, verwarring, moeilijkheden om te begrijpen of bij het praten, slaperigheid, angst, epileptische aanvallen, evenwichtsverlies, verandering in handschrift, geheugenstoornissen of zelfs black-outs.

Behandeling

Deze symptomen zijn bij de meeste mensen mild, maar kunnen ernstig worden als ze niet behandeld worden en zelfs een opname in intensieve zorgen noodzakelijk maken. Behandeling voor CRS is afhankelijk van de ernst en van de symptomen. Meer ernstige CRS kan een behandeling met corticosteroïden en immuunonderdrukkende medicatie omvatten.

Afhankelijk van de ernst van de neurologische symptomen kunnen cortisone en andere gerichte therapieën worden toegevoegd. Neurologische verschijnselen kunnen gemiddeld 14 dagen na de infusie blijven duren. Het is belangrijk dat u in deze periode niet met de auto rijdt en geen machines bedient.

Meest voorkomende bijwerkingen

Lage aantallen B-cellen.

CAR T-celtherapie richt zich op een eiwit op het oppervlak van kankercellen. Dit eiwit bevindt zich vaak ook op het oppervlak van bepaalde gezonde cellen. De op dit moment meest gebruikte CAR-T celtherapiën zijn gericht tegen een eiwit dat zich ook bevindt op het oppervlak van de meeste B-cellen. Daardoor verdwijnt een groot deel van de B-cellen, en kunnen deze dus geen antistoffen meer maken tegen de virussen die binnenkomen. Het lichaam wordt daardoor gevoelig voor infectie. Hiervoor kunnen we antistoffen bij geven (immuuncellen die de antilichamen maken).

Laag aantal rode bloedcellen.

De meest voorkomende symptomen zijn vermoeidheid, duizeligheid en kortademigheid.

Laag aantal bloedplaatjes in uw bloed verhoogt de kans op bloedingen van uw neus of tandvlees. Het kan even duren om de bloeding te stelpen. U kunt ook gemakkelijker blauwe plekken krijgen.

Laag aantal witte bloedcellen.

Door de ontstekingsreactie kan de aanmaak van normale bloedcellen dalen.

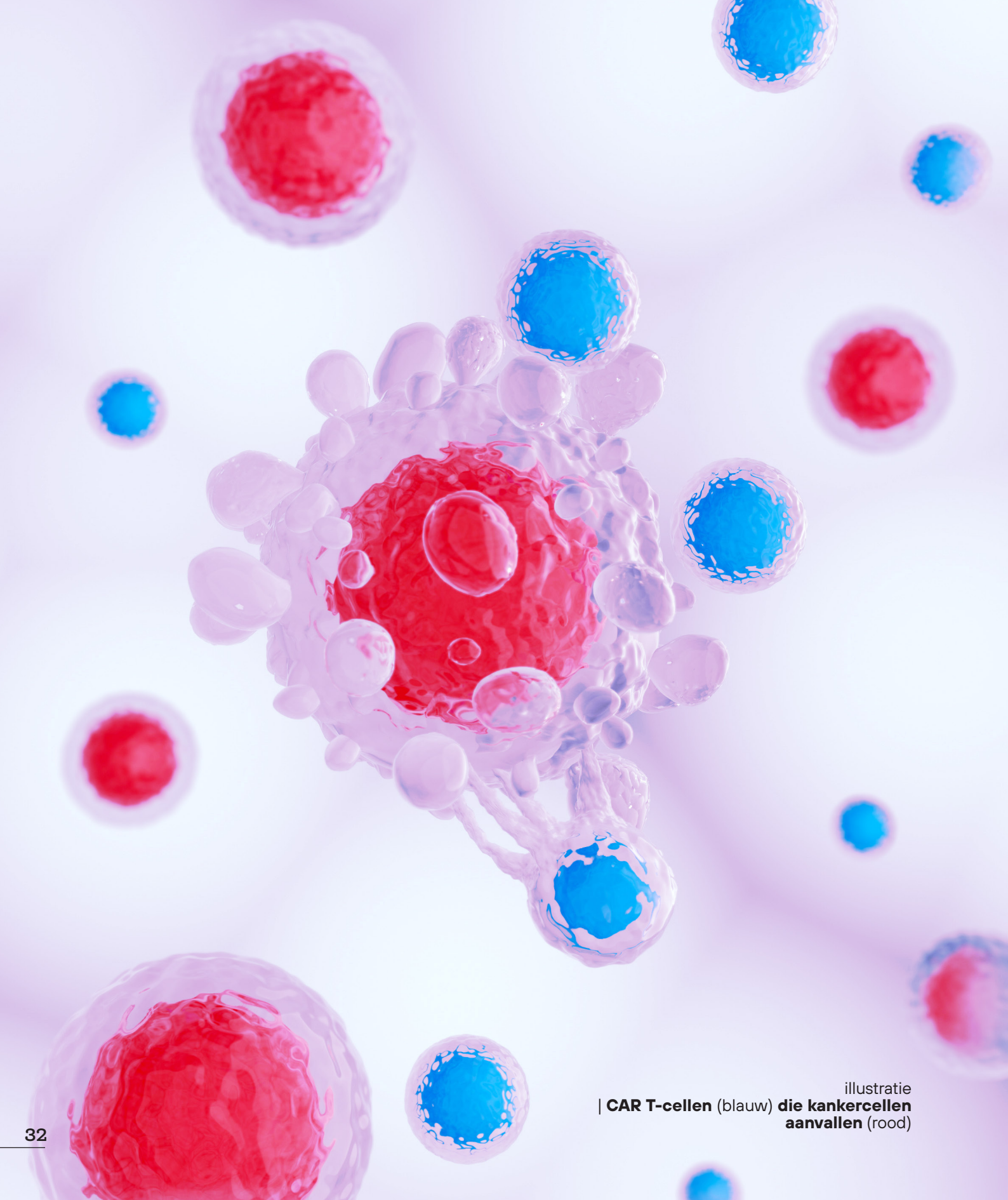
Behandeling

Deze bijwerking wordt beheerd met immunoglobuline-therapie, die de antilichamen die u verliest, vervangt.

Een laag aantal rode bloedcellen kan worden verholpen met een bloedtransfusie of met medicijnen om de productie van rode bloedcellen in uw lichaam te verhogen

Transfusie van bloedplaatjes kan mensen met een laag aantal bloedplaatjes helpen.





illustratie
| **CAR T-cellen** (blauw) **die kankercellen**
aanvallen (rood)

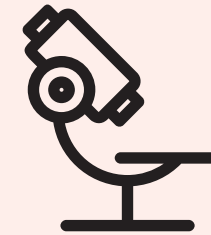
CAR T-celtherapie:

proces



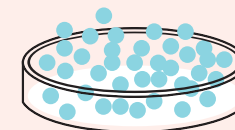
afname

Lymfocyten worden uit uw bloed geoogst met een apparaat dat de lymfocyten uit het bloed isoleert en het resterende bloed terug in uw lichaam brengt..



productie

In het laboratorium worden uw T-cellen gemodificeerd. Er wordt een gen aan toegevoegd dat hen in staat stelt een specifieke chimere receptor tot expressie te brengen die als functie heeft de kankercellen aan te pakken. Deze receptor, CAR (Chimeric Antigen Receptor) genoemd, zal de T-lymfocyten in staat stellen de kankercellen te herkennen en te doden.



invriezen

Soms wordt een grote hoeveelheid CAR T-cellen gekweekt in het laboratorium. Wanneer er voldoende zijn, worden de cellen indien nodig ingevroren en teruggezonden naar het ziekenhuis waar u de infusie krijgt.



3-5 dagen vóór de infusie krijgt u chemotherapie. Dat is om afweercellen te verwijderen die de werking van de CAR T-cellen kunnen hinderen en om een geschikte omgeving te creëren die de CAR T-cellen stimuleert.



toediening

Uw CAR T-cellen worden ontdooid en via een infuus weer bij u ingebracht. Mogelijk krijgt u medicijnen om een allergische reactie tijdens de infusie te stoppen. Uw zorgteam zal controleren of u een reactie krijgt.

opvolging

In uw lichaam beginnen de CAR T-cellen in aantal toe te nemen. Ze zoeken en vernietigen de kankercellen die het specifieke eiwit op hun oppervlak hebben, dat herkend wordt door de CAR.

Kanker- vaccins

Er zijn **2 soorten kankervaccins**:

Preventie kankervaccins:

kunnen preventief ingezet worden om kanker te voorkomen. Preventieve kankervaccins gelijken sterk op traditionele vaccins en verminderen het risico op het ontstaan van kankers die het gevolg zijn van een virale of bacteriële infectie.

Therapeutische kankervaccins:

zijn een soort immunotherapie. Deze kankervaccins worden gegeven aan mensen die al gediagnosticeerd zijn met kanker. Ze stimuleren de natuurlijke afweer van het lichaam om kanker te bestrijden. In het kankervaccin zitten dode kankercellen

(of stukjes dode kankercellen), of opgezuiverde eiwitten, mRNA of DNA. Eens toegediend zal het afweersysteem hierdoor gestimuleerd worden om de kankercellen die al in uw lichaam aanwezig zijn, aan te vallen.

Therapeutische kankervaccins kunnen het volgende doen:

- het risico op herval van kanker verminderen
- de groei of verspreiding van een tumor tegenhouden

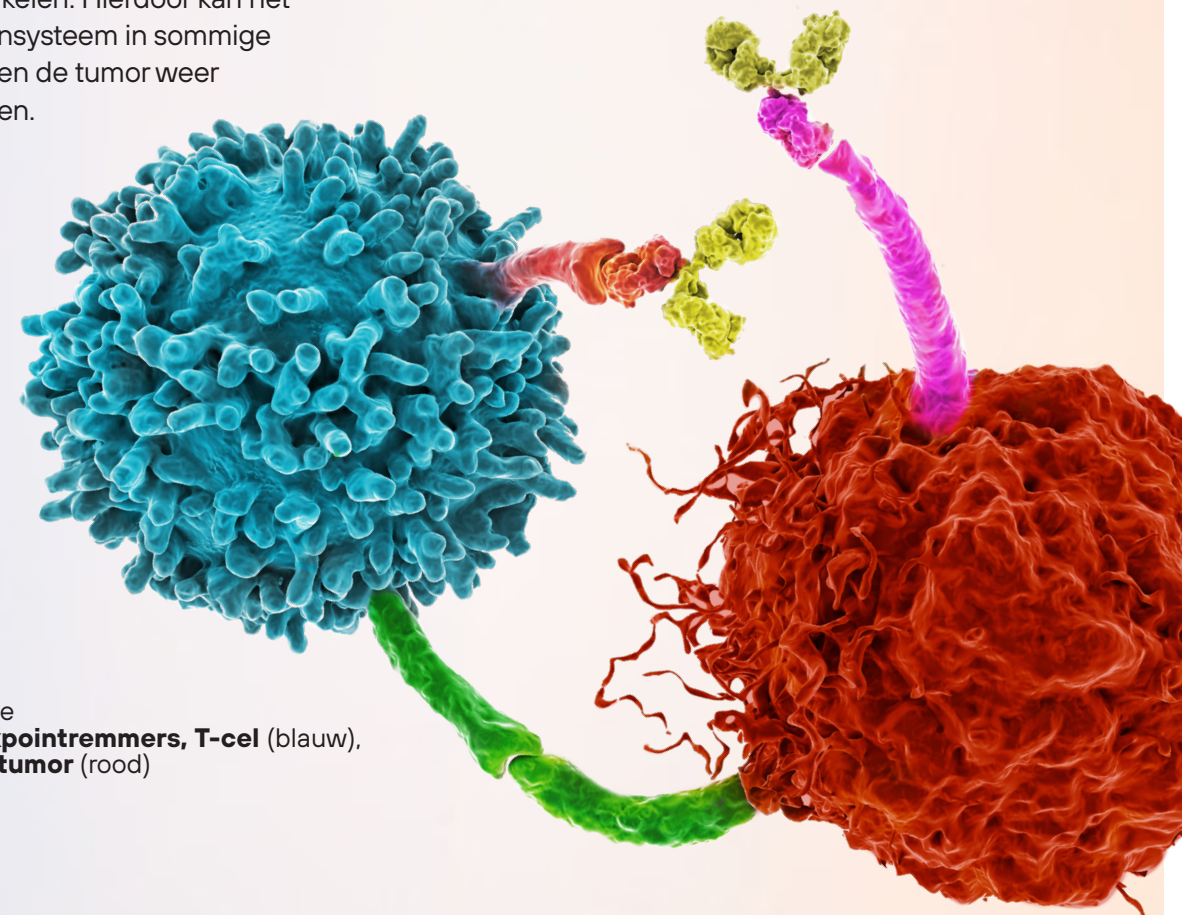
Het kankercel-antigeen wordt door het vaccin in uw lichaam gebracht. Het antigeen van kankercellen wordt weergegeven op het oppervlak van uw immuuncellen om het afweersysteem te mobiliseren en de kankercellen te vernietigen.

Checkpoint- remmers

Kankercellen kunnen bepaalde remmingssignalen doorgeven aan T-cellen om hun activatie te verhinderen. Door T-cellen af te remmen voorkomen ze dat het immuunsysteem hen aanvalt. Checkpointremmers kunnen deze rem

Immuuncheckpointremmers worden intraveneus toegediend. Het aantal sessies dat u zal krijgen, is afhankelijk van uw type kanker, het stadium van de kanker en of u al eerder behandeld bent.

illustratie
| **checkpointremmers**, T-cel (blauw),
Kankertumor (rood)



Checkpointremmers

Bijwerkingen van de behandeling

Checkpointremmers stimuleren alle afweercellen, niet alleen diegene die kanker bestrijden. De overactieve T-cellen en auto-immune reacties kunnen bijwerkingen veroorzaken, onder meer:

- vermoeidheid,
- zich onwel voelen,
- duizeligheid,
- verlies van eetlust,
- droge, jeukende huid,
- huiduitslag,
- diarree,
- kortademigheid en droge hoest, veroorzaakt door ontsteking van de longen.

Checkpointremmers kunnen orgaanschade veroorzaken door de overactivering van het afweersysteem. De organen die getroffen kunnen worden:

- het spijsverteringsstelsel,
- de lever, de huid,
- het zenuwstelsel,
- het hart en de klieren die hormonen aanmaken (bijvoorbeeld de schildklier).

Tijdens de behandeling wordt u zorgvuldig onder toezicht gehouden en uw arts zal ter controle regelmatig bloedonderzoeken laten uitvoeren.

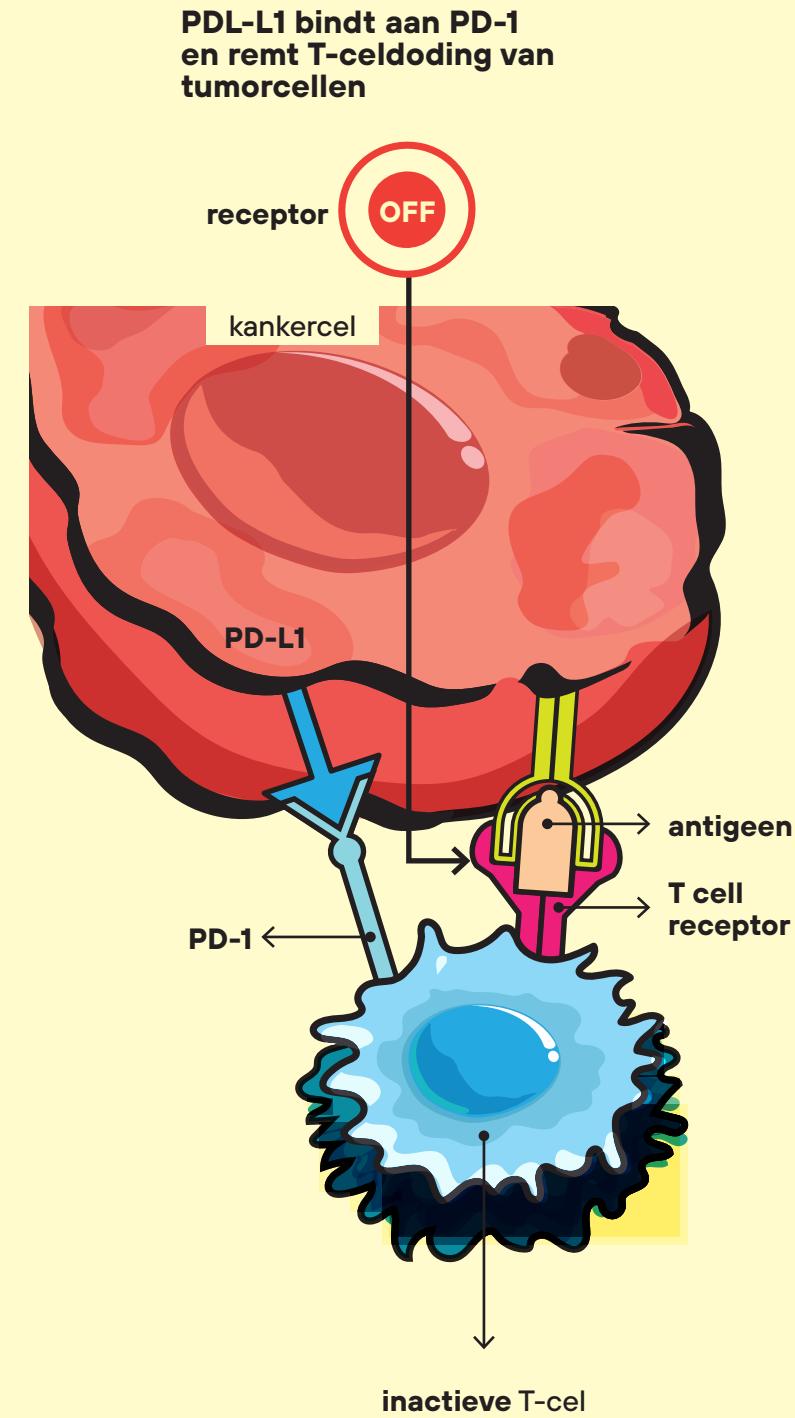


Vermeld zeker ook alle bijwerkingen aan uw arts

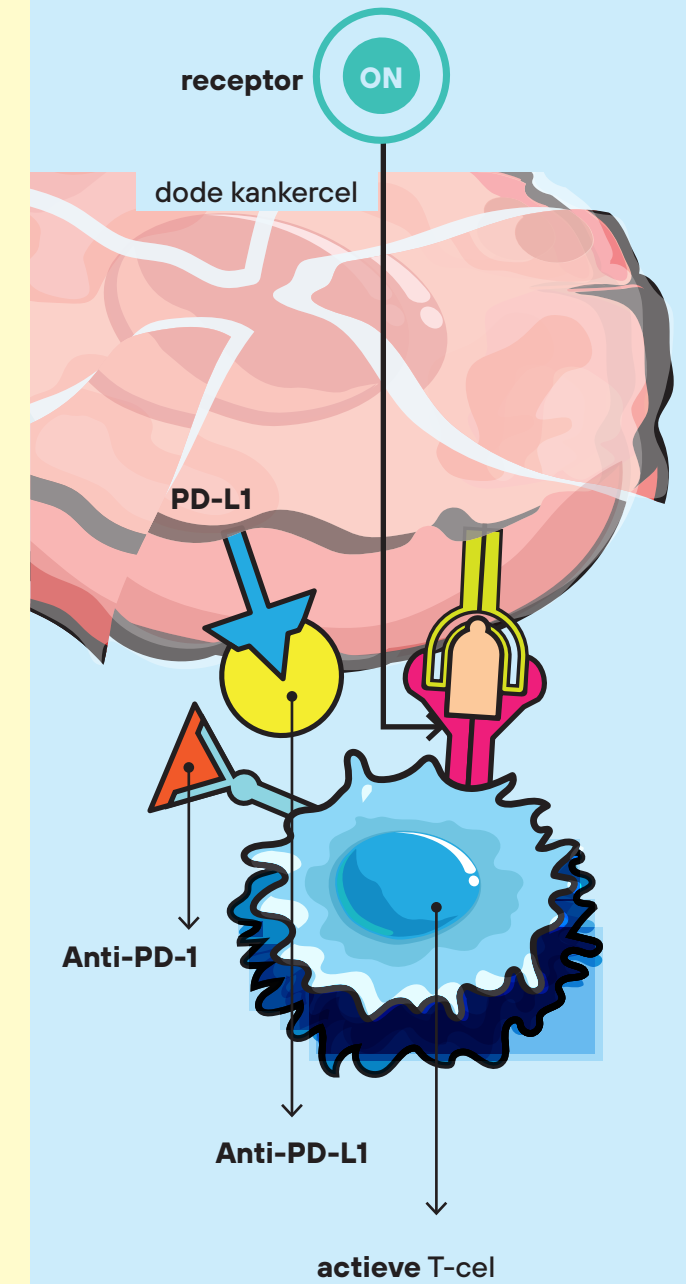
illustratie
| hoe werken checkpointremmers

Immuuncellen (T-cellen) hebben receptoren op hun oppervlak waarmee ze geactiveerd (ON) of gedeactiveerd (OFF) kunnen worden. Deze stopsignalen werken als remmen die het afweersysteem in toom houden. Ze worden checkpoints genoemd.

Veel kankersoorten verslaan deze remmen door een molecule aan te maken dat ze inschakelt en voorkomen zo dat het afweersysteem de kankercellen vernietigt. Een checkpointremmer is een behandeling die de remmen losgooit, zodat het afweersysteem T-cellen kan activeren en ze de kankercellen kan laten vernietigen.



Door PDL-L1 of PD-1 te blokkeren kunnen T-cellen tumorcellen doden.



Bi- en Trispecifieke antilichamen

Therapie met monoklonale antilichamen heeft een belangrijke rol gespeeld bij het activeren van het immuunsysteem om sommige kankers te vinden en te vernietigen. Sommige kankercellen hebben echter te weinig tumorantigenen om door het afweersysteem herkend te worden en blijven dus groeien.

Bispecifieke en trispecifieke antilichamen worden in een laboratorium ontwikkeld. **Bi- en trispecifieke antilichamen kunnen binden aan meerdere antigenen (2 of 3) op het oppervlak van een kankercel.**

Behandeling met een bispecifiek antilichaam wordt als een infusie of subcutaan toegediend. Die wordt gedurende enkele dagen van de eerste cyclus in het ziekenhuis gegeven vanwege het risico op ontwikkeling van het zogenaamde cytokine release syndrome (CRS). U krijgt ook medicijnen om deze allergische reactie te stoppen voordat u de infusie krijgt. Uw zorgteam zal u gezondheidparameters tijdens

de infusie monitoren. De andere cycli kunnen mogelijk ambulant toegediend worden op aanwijzing van uw arts. De behandeling zal uitvoerig besproken worden met uw zorgteam.

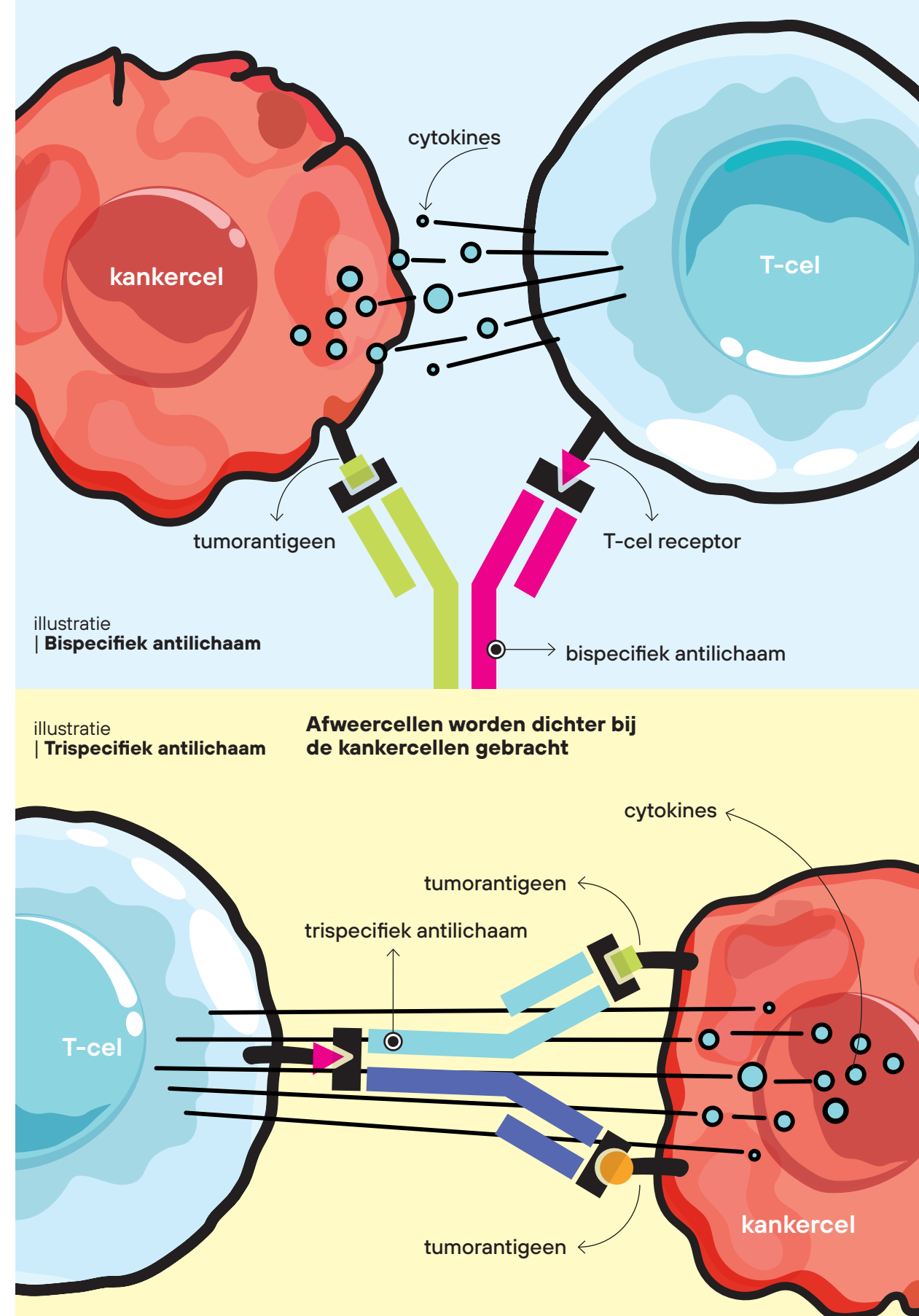
Bijwerkingen van de behandeling

Sommige bijwerkingen komen zelden voor, maar kunnen ernstig zijn, bijvoorbeeld:

- **infusiereacties**, waarbij ernstige allergische reacties kunnen optreden tijdens de infusie



Contacteer uw arts in geval van bijwerkingen



Monoklonale antilichamen

Wat zijn monoklonale antilichamen?

Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die in een laboratorium worden gemaakt. Ze zijn ontworpen om zich te binden aan eiwitten op het oppervlak van kankercellen en hun groei en verspreiding te belemmeren. Monoklonale antilichamen zijn vergelijkbaar met de antilichamen die uw lichaam van nature aanmaakt wanneer u wordt blootgesteld aan bacteriën of virussen, maar zij worden in het lab gemaakt. Het woord **'monoklonaal'** verwijst naar het feit dat deze antilichamen allemaal exacte kopieën zijn van elkaar, en dus allemaal hetzelfde eiwit herkennen. Generieke productnamen van antilichamen bevatten vaak de letters "mab" aan het eind van de naam (van **monoclonal antibody**). Omdat het replica's zijn van één enkel antilichaam, binden ze aan één enkel antigeen, vandaar de "mono" in hun naam.

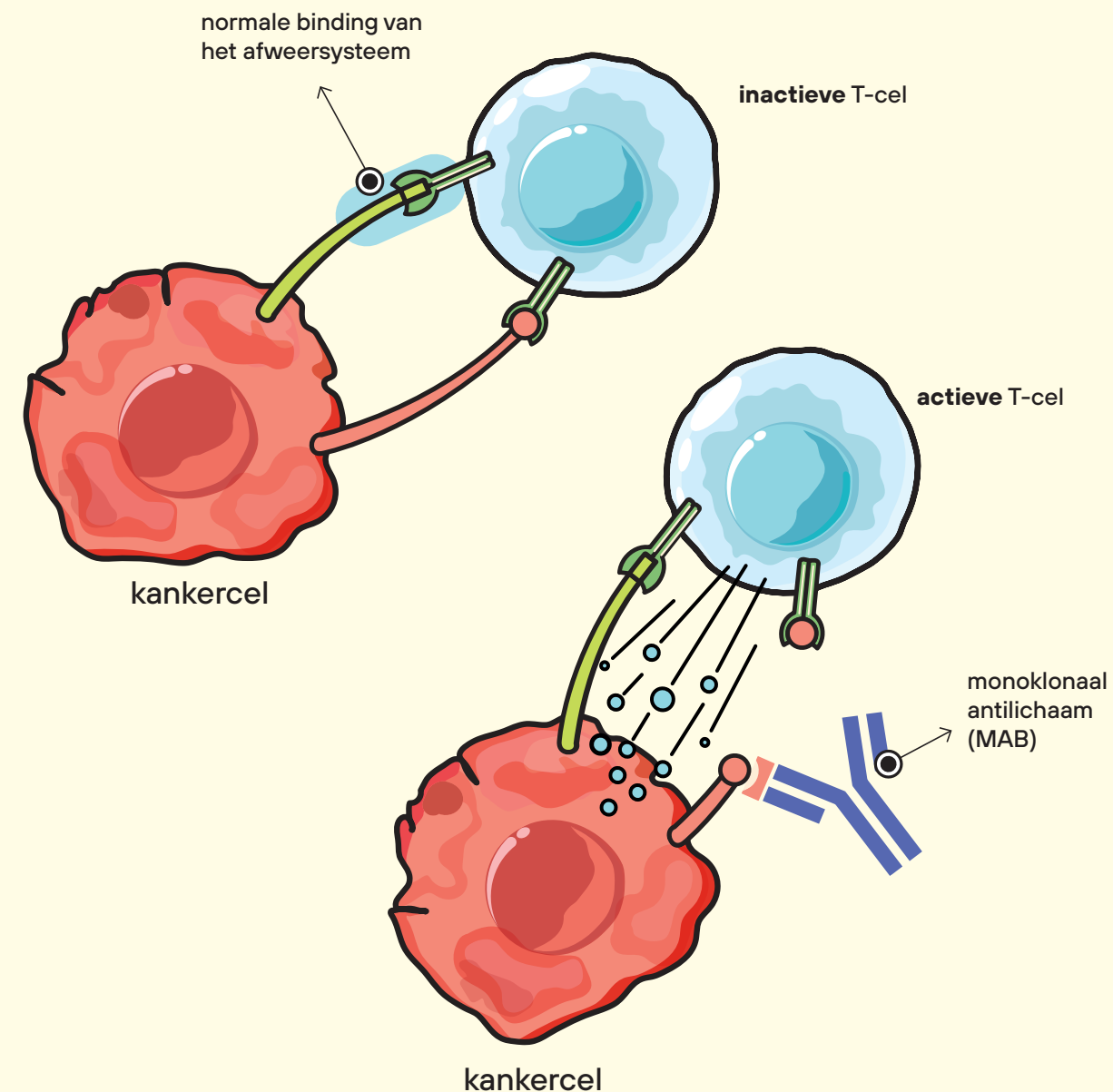
Hoe werken monoklonale antilichamen?

A. Klassiek

Antilichamen op zich

Monoklonale antilichamen hechten zich vast op één specifiek doelwit (antigen) om de kanker cel te vernietigen. Rechtstreekse binding van het synthetische antilichaam op de kanker cel dient als rode vlag om het immuunsysteem te alarmeren en de kanker cel te vernietigen. Een andere manier om via antilichamen het immuunsysteem te activeren is door het opheffen van de remmende checkpoints die misbruikt worden door kankercellen om het immuunsysteem te onderdrukken (maar deze worden apart besproken). Daarnaast kunnen antilichamen ook groeireceptoren bezetten en blokkeren op het oppervlak van de kanker cel om zo verdere celdeling tegen te gaan.

illustratie
| hoe werkt een monoklonaal antilichaam



Na binding MAB met een antigeen wordt het afweerproces om de kanker cel te doden, gestart.

Afzonderlijk van het doelwit eiwit dat herkend wordt: ook gezonde cellen worden herkend.

Monoklonale antilichamen

Dit kan ook indirect gebeuren door antilichamen te gebruiken die zich richten tegen de groeisignalen die in de omgeving van de kankercel aanwezig zijn.

B. Antilichamen gebonden aan een toxische stof of straling

Een laatste ingenieuze manier om kankercellen te vernietigen met synthetische antilichamen is door het antilichaam te koppelen aan een toxische stof zoals chemotherapie, cytokine of straling, zodat deze gericht wordt toegediend aan de kankercel.

Monoklonale antilichamen worden intraveneus (rechtstreeks in het bloed via een ader) of subcutaan (injectie onder de huid) toegediend.

Hoeveel behandelingen monoklonale antilichamen u krijgt, is afhankelijk van uw kanker en het type antilichaam dat u krijgt. **Sommige monoklonale antilichamen kunnen in combinatie met andere behandelingen gebruikt worden, bijvoorbeeld chemotherapie of hormoontherapie.** Over het algemeen worden antilichamen over verschillende kuren toegediend.

Bijwerkingen van de behandeling

De meeste bijwerkingen komen zelden voor, maar kunnen ernstig zijn, bijvoorbeeld infusiereacties, waarbij tijdens de infusie ernstige allergische reacties kunnen optreden. Mogelijks krijgt u medicijnen om een allergische reactie te voorkomen. Uw zorgteam zal controleren of u geen reactie krijgt tijdens de infusie door frequente meting van bloeddruk, pols en temperatuur.

De meest gemelde bijwerkingen van een behandeling met monoklonale antilichamen zijn onder meer:

- **allergische reacties,** bijvoorbeeld netelroos of jeuk, huiduitslag,
- **lage bloeddruk,**
- **griepachtige symptomen,** bijvoorbeeld kortademigheid, koude rillingen, vermoeidheid, koorts, pijnlijke spieren en pijn in het lichaam,
- **misselijkheid, braken en diarree,**
- **afzonderlijk van het doelwit eiwit dat herkend wordt:** ook gezonde cellen worden herkend.

Allogene stamceltransplantatie

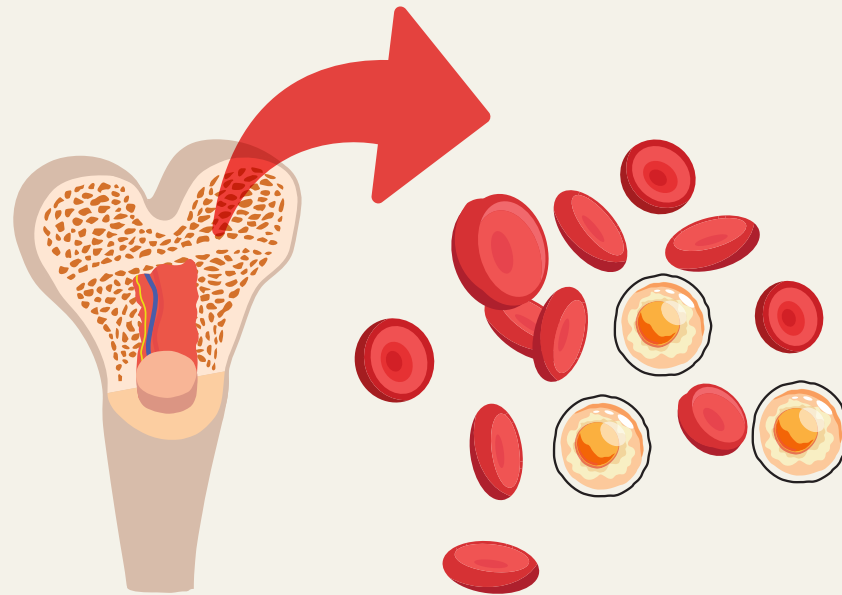
Een allogene stamceltransplantatie maakt gebruik van gezonde bloedstamcellen en afweercellen van een donor om uw aangetaste of beschadigde beenmerg te vervangen en overgebleven kankercellen te elimineren. Voordat u een allogene stamceltransplantatie ondergaat, zal u een behandeling krijgen op basis van chemotherapie en/of radiotherapie om uw lichaam voor te bereiden om de donorcellen te accepteren.

De voorbehandeling die de donor krijgt, hangt af van het type houder, de algemene conditie en het type donor. Uw transplantatieteam zal aanvullende informatie verstrekken over de aanpak die zij voor u zullen gebruiken.

illustratie
| stamcellen

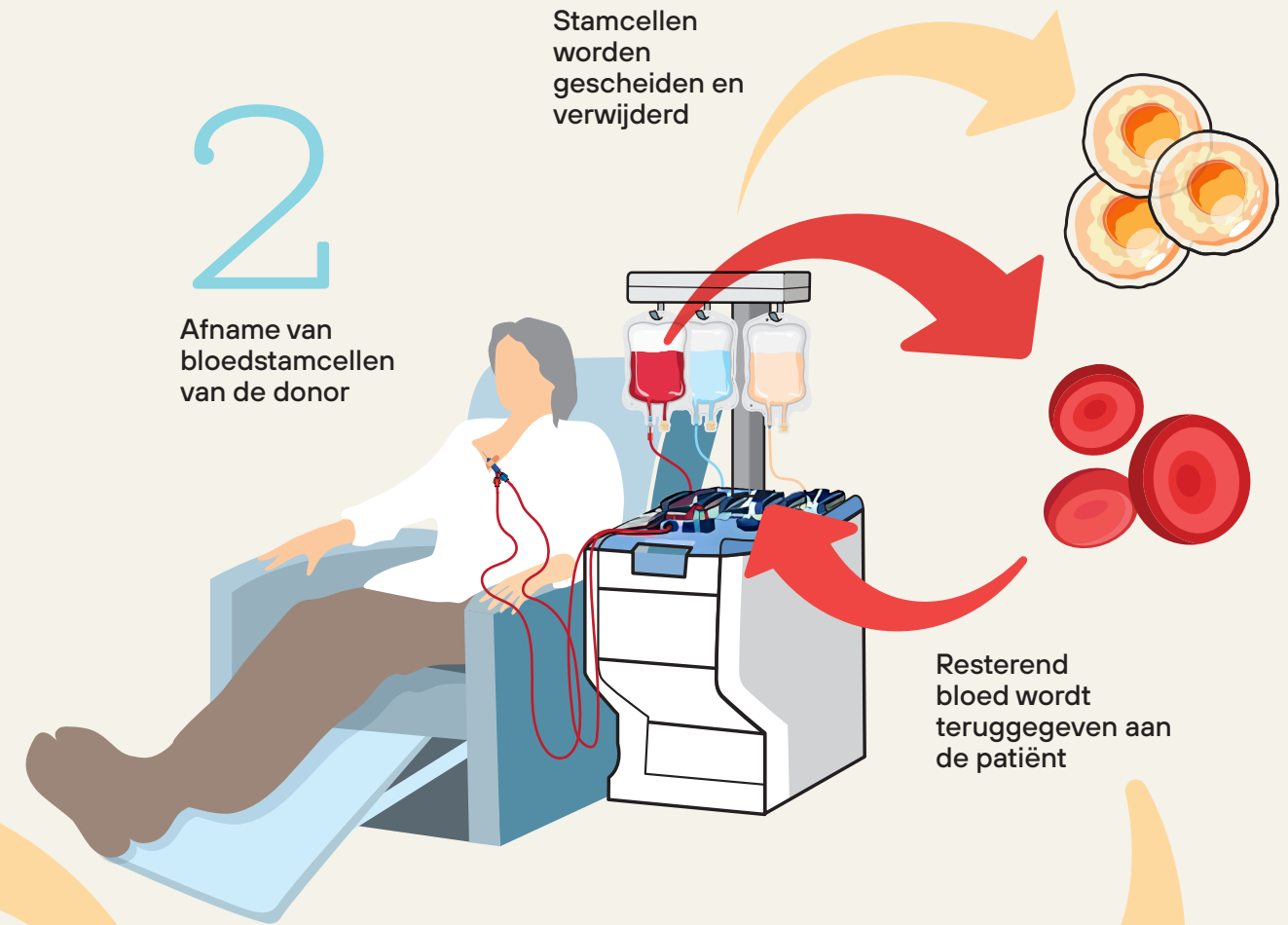
1

Donor krijgt
voorbehandeling
om stamcellen
uit beenmerg vrij
te maken in de
bloedbaan



2

Afname van
bloedstamcellen
van de donor

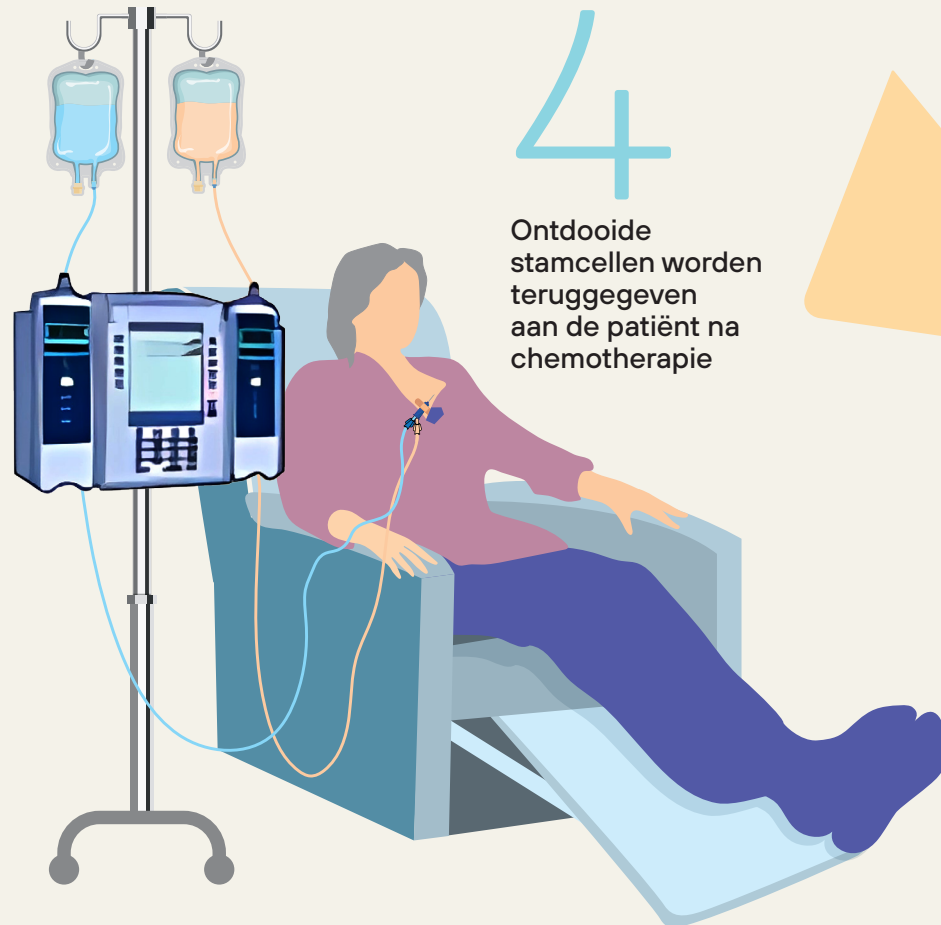


Stamcellen
worden
gescheiden en
verwijderd

Resterend
bloed wordt
teruggegeven aan
de patiënt

4

Ontdooide
stamcellen worden
teruggegeven
aan de patiënt na
chemotherapie

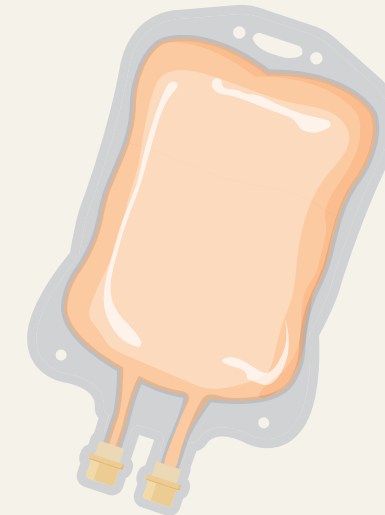


5

De patiënt krijgt
ondersteunende
behandeling om
het beenmerg
te helpen
teruggroeien

3

Stamcellen
worden
ingevroren
totdat ze
nodig zijn



Begrippenlijst

ALL

Acute Lymfoblastische Leukemie – vorm van bloedkanker die plots opkomt en snel groeit. In ALL is er een teveel aan witte bloedcellen in het bloed en beenmerg.

Allogene stamceltransplantatie

Een procedure waarbij door chemotherapie of bestraling vernietigde stamcellen van een patiënt worden vervangen door gezonde stamcellen van een verwante of onverwante donor. Deze procedure wordt vaak gebruikt bij behandeling van bloedkankers zoals leukemieën of lymfomen.

Antigeen

Vreemde stof die het afweersysteem aanzet tot een immuunrespons om deze stof te bestrijden.

Antilichamen

Eiwit dat door het afweersysteem aangemaakt wordt om antigenen onschadelijk te maken. Elk antilichaam bindt specifiek aan één antigeen waardoor het makkelijker onschadelijk gemaakt wordt.

B-cel

Type van witte bloedcel die antilichamen produceert om bacteriën, virussen en schimmels te bestrijden.

Bispecifiek antilichaam

Antilichaam dat in het labo gemaakt is en in staat is om tegelijkertijd twee antigenen te binden.

Bloedstamcellen

Cel van waaruit andere celtypes ontstaan. Vanuit deze cel ontwikkelen zich alle rijpe bloedcellen: witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

CAR

Chimere antigeenreceptor – een speciale receptor gecreëerd in het labo die ontworpen is om bepaalde eiwitten op kankercellen te herkennen. Deze helpt de T-cellen om de kankercellen te vinden en aan te vallen.

CAR-T

Chimere antigeenreceptor T-cel – de eigen T-cellen worden vermeerderd en genetisch aangepast, waardoor deze kankercellen kunnen herkennen en vernietigen.

Checkpoint eiwit

Eiwit dat helpt om immuunreacties onder controle te houden maar soms ook verhindert dat T-cellen de kankercellen kunnen doden.

Checkpoint remmers

Geneesmiddelen die toelaten dat T-cellen de kankercellen beter kunnen doden doordat ze de werking van checkpoint eiwitten uitschakelen.

CLL

Chronische Lymfatische Leukemie – traaggroeiende vorm van kanker die het bloed- en het lymfestelsel aantast.

CRS

Cytokine Release Syndroom – uitgebreide ontstekingsreactie, die wordt veroorzaakt door behandeling met sommige vormen van immunotherapie (bijvoorbeeld antilichamen of CAR-T cellen) Hierbij is er een snelle en grote vrijgave van bepaalde ontstekingsstoffen (cytokines) door ontstekingscellen in het lichaam.

Cytokine

Kleine eiwitten die een rol spelen als boodschapper en zo de cellen van het afweersysteem remmen of activeren.

Dendritisch vaccin

Dendritische cellen (bepaald type immuuncel) van de patiënt worden via een bloedafname uit het lichaam genomen, vermeerderd en in het laboratorium beladen met kankerspecifieke antigenen. Hierna worden deze getrainde immuuncellen teruggegeven aan de patiënt. Hierdoor wordt het immuunsysteem geactiveerd om kankercellen te herkennen en vernietigen.

Eiwitvaccin

Vaccin dat eiwitdeeltjes van een virus of bacterie bevat die door het immuunsysteem als lichaamsvreemd worden herkend.

Geprogrammeerde celdood

Afsterven van cellen.

GVHD

Graft-Versus-Host-Disease – mogelijke complicatie van allogene stamceltransplantatie, waarbij de immuuncellen van het transplantaat het weefsel van de patiënt aanvallen.

ICANS

Immuuncel-Geassocieerd Neurologisch Syndroom – ziekteproces in het centraal zenuwstelsel volgend op een immunotherapie dat uitgebreide symptomen kan omvatten.

Immunotherapie

Behandeling die het immuunsysteem stimuleert en versterkt.

Immuunonderdrukkende medicatie

Medicatie die gebruikt wordt om afstoting bij transplantatie te voorkomen.

Intraveneus

In een ader.

Kankercel-antigeen

Specifiek stof die op kankercellen voorkomt.

Leukemie

Kwaadaardige woekering van beenmergcellen, ook wel bloedkanker genoemd.

Lymfocyt

Witte bloedcel.

Lymfoom

Type van kanker dat ontstaat in de immuuncellen van het lymfestelsel.

MAB

Monoklonaal Antilichaam – stof die kankercel-antigenen kan herkennen en binden.

Micro-organisme (ook wel: microbe)

Levend wezen dat zo klein is dat het alleen met een microscoop waargenomen kan worden, bijvoorbeeld bacteriën, schimmels en gisten.

Multipel myeloom

Type van kanker dat ontstaat in de plasmocyten (type van witte bloedcel) in het beenmerg.

Neuroblastoom

Type kanker dat ontstaat in onrijpe zenuwcellen (neuroblasten).

Neuropathie

Het niet goed functioneren van één of meer zenuwen.

Plasmacel

Type van witte bloedcel dat antilichamen produceert om het lichaam te helpen infecties te bestrijden.

Perifere bloedstamcel

Stamcellen die in het lichaam circuleren.

RIC

Reduced Intensity Conditioning – Behandeling met lagere doses anti-kankermedicijnen.

Subcutaan

Onderhuids.

T-cel

Type van witte bloedcel die helpt om de immuunreactie te regelen, om infecties te bestrijden en om abnormale cellen (waaronder kankercellen) te vernietigen.

TBI

Total Body Irradiation – totale lichaamsbestraling.

Trispecifiek antilichaam

Antilichaam dat drie bindingsplaatsen voor antigenen bevat.

Notities

Noteer hier eventuele vragen voor uw arts of zorgteam

Hier zijn enkele vragen die u misschien eerst wil stellen:

- Wat is het doel van deze behandeling?
- Hoe zal ik de behandeling met immunotherapie krijgen en hoe vaak?
- Welke mogelijke bijwerkingen kan ik verwachten bij deze immunotherapie?
- Wat zijn de lange termijn vooruitzichten?
- Hoe zal deze behandeling mijn dagelijkse activiteiten beïnvloeden?
- Zal ik kunnen werken, sporten en mijn gebruikelijke activiteiten kunnen uitvoeren?
- Is er een tussenkomst door het ziekenfonds?
- Is er een sociale dienst in het ziekenhuis?
- Kunnen wij kinderen krijgen na deze behandeling?
- Wat is de impact op mijn seksuele en intimiteitsbeleving?





patiënten-organisaties



Om links te vinden naar alle Belgische hematologie-patiëntenverenigingen, scan deze QR-code die je naar de website brengt van het BHS patient committee, het patiëntencomité van de Belgian Hematology Society.



Bezoek ons platform door de QR-code te scannen voor meer informatie over lymfomen en de CAR-T behandeling.

Nuttige links

Websites

www.bhs.be
www.kanker.be
www.allesoverkanker.be

Apps:

Immuno T app:
immuno-t.inmotion.care/nl/

Deze brochure is ontwikkeld door **Gilead Sciences** en **KITE Belgium** (a GILEAD company) als een hulpmiddel voor mensen die kanker hebben.

We willen alle personen bedanken voor hun hulp bij de ontwikkeling van deze brochure.

Referenties worden in het archief bewaard bij Gilead Sciences Belgium BV.



Ondersteund door



BHS

Belgian Hematology Society

en haar patiëntencomité.

De Belgian Hematology Society is een beroepsvereniging die bestaat uit meer dan 500 leden: internisten (hematologen), biologen, verpleegkundigen, wetenschappers en patiëntenorganisaties met een specifieke interesse in hematologische aandoeningen.



GILEAD



BE-UNB-1209 – april 2024

Verantwoordelijke uitgever: Gilead Sciences Belgium BV-SPRL
Culliganlaan 2D - 1831 Diegem