



STICHTING
WETENSCHAPPELIJK
ONDERZOEK
HET OOGZIEKENHUIS

Voortgangsverslag ONDERZOEKSPROJECTEN 2005

VOOR

De Stichting Wetenschappelijk Onderzoek
Het Oogziekenhuis Prof. Dr. H.J. Flieringa
(SWOO-Flieringa)

Rotterdam, juli 2006

Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Het Oogziekenhuis Prof. Dr. H.J. Flieringa
Schiedamse Vest 180, 3011 BH Rotterdam
www.oogziekenhuis.nl
swoo@oogziekenhuis.nl

Inhoudsopgave

Blz. Nr.

05		Gebruikte afkortingen
06		Inleiding
		1. Diagnostiek en chirurgie van het achtersegment en hogere visuele systemen
09	2000-06	Verbreiding long-term follow-up met de Nerve Fiber Analyser GDx
09	2000-06/II	Voortzetting follow-up imaging onderzoek bij glaucoom en oculaire hypertensie
10	2001-01	Bestudering van de aetiopathogenese van varicella zoster virus geïnduceerde uveitiden bij de mens
12	2001-18	Intravitreale dexamethason bij bacteriële endophthalmitis
12	2001-20	The role of somatostatin and somatostatin-related peptides in the retina
15	2001-26	Een nieuwe chirurgische benadering van leeftijdsgebonden macula degeneratie: blok-translocatie van RPE
16	2002-04	Oodrukverlagende effect van, ab interno, excimer laser ablatie van het trabekelsysteem versus standaard trabeculectomie met MMC
16	2002-14	Polymerase chain reaction techniek voor de diagnostiek bij verdenking op bacteriële endophthalmitis
17	2003-06	Pilot studie voor het gebruik van siliconenolie zwaarder dan water bij patiënten met een complexe ablatio retinae
17	2003-07	Studies into the take of an autologous free RPE and choroid graft: an in vitro experiment
18	2003-08	Studies into the take of a free RPE and choroid graft : experiments in a mini-pig eye
18	2003-10	PDT in Occult-Only Lesions (POOL)
19	2003-13	An open label trial of anti-TNF α chimeric monoclonal antibody (Infliximab, Remicade®) in the treatment of endogenous uveitis or vasculitis unresponsive to standard therapy
20	2003-16	Pilotstudie: Ibopamine 2% oogdruppels bij de behandeling van hypotonie na vitreoretinale chirurgie bij netvliesloslatingen of uveitis : resultaten na zes maanden behandeling
20	2003-17	Protocol B7A-MC-MBDL reduction in the occurrence of center-threatening diabetic macular edema
21	2004-02	Genetisch epidemiologisch onderzoek bij glaucoom
22	2004-03	Een onderzoek ter verbetering van autologe RPE transplantatie
22	2004-04	A study of the Glaukos™ trabecular micro stent in combination with cataract surgery in newly diagnosed open-angle glaucoma subjects with ocular hypertension (protocol GCF-007)
23	2004-05	A dose-escalation clinical trial of intravitreal microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy for vitreomacular traction maculopathy (TG-MV-001)
25	2004-06	Is het mengsel F6H8/siliconenolie (Densiron), zwaarder dan water, een betere tamponade dan siliconenolie lichter dan water bij patiënten met een complexe ablatio retinae
26	2004-08	Monitoring of stable glaucoma patients: evaluation of the effectiveness

- and efficiency of a glaucoma follow-up unit, staffed by non-physician health care professionals, as an intermediate step towards glaucoma monitoring in primary care
- 27 2004-09 Triamcinolone acetonide in de behandeling van diabetisch macula oedeem
- 28 2005-03 Pharmacologische vitreolysis met beta-amino-propionitrile (BAPN)
- 30 2005-04 Genetisch epidemiologisch onderzoek naar primair open kamerhoek glaucoom
- 2. Refractieve en reconstructieve chirurgie van het voorsegment**
- 31 1993-50 Van Loenen-Martinet cornea fellowship
- 31 z.n. Cornea - Onderzoeksprojecten van Bart van Dooren
- 33 2001-19 Pilot clinical evaluation of an intracorneal inlay for hyperopia
- 34 2003-01 Bestudering van de immunomodulerende rol van cornea fibroblasten en epitheel cellen bij de immunopathogenese van herpetische stromale keratitis
- 35 2003-02 Herpetische keratitis : interactie tussen virus en immuunsysteem
- 36 2003-04 Intrastromale ringsegmenten bij keratoconus ter verbetering van de uncorrected visual acuity (UCVA) en/of ter verbetering van contactlens tolerantie
- 37 2003-11 A 3-month evaluation of the safety and efficacy of the sub-epithelial separator (SES) for the surgical treatment of myopia
- 38 2003-12 LASEK versus ‘modified’ PRK in low to moderate myopia: effectiveness, haze and pain perception
- 38 2003-14 De behandeling van resterend astigmatisme na pterygiumchirurgie door middel van arcuate keratotomie met de Terry/Schanzlin astigmatoom
- 39 2004-01 In vivo confocale microscopie van de cornea
- 40 2004-01 A In vivo confocale microscopie van herpetische epitheliale keratitis
- 41 2005-02 More efficient use of corneal donor donations: the Dutch Lamellar Corneal Transplantation Study (DLCTS Study)
- 42 2005-12 Introduction of the Dohlman-Doane Keratoprosthesis type I
- 42 2005-25 The survival of penetrating corneal graft in Fuchs endothelial dystrophy comparing patients with and without contact lens
- 3. Diagnostiek en chirurgie van de traanwegen, adnexae en orbita**
- 44 2001-27 Genetische differentiatie van hoog en laag risico oogmelanoom patiënten door middel van microarray technologie
- 45 2002-12 Protocol ‘Kwaliteit van Leven (KvL) en kosten bij (oogsparende) behandeling van oogmelanoom
- 47 2002-18 Analyse van kritische regio’s op chromosoom 1, 3 en 8 geassocieerd met klinische eindpunten bij oogmelanoom patiënten
- 48 2004-07 Genetische indentificatie van hoog risico uveamelanoom door nadere analyse van kritische regio’s op chromosoom 1
- 49 2005-07 Intratumor heterogeniteit in uvea melanomen
- 50 2005-08 Retrospectieve evaluatie van evisceratie door middel van “klassieke”, “sclerale patch” en “sclerale modificatie” technieken
- 4. Ophthalmogenetica en kinderoogheelkunde**
- 52 2001-23 Aangeboren blindheid en vroege vormen van retinitis pigmentosa:

54 2005-21 identificatie van moleculaire oorzaken en genotype-fenotype correlatie
Identificatie van nieuwe moleculaire oorzaken van LCA en retinitis pigmentosa middels genoom-wijde “Single Nucleotide Polymorphism” analyse

5. Beleid en management in de gezondheidszorg

55 2002-21 Effecten van klinische paden en logistiek op patiëntenstroom
beheersing

56 2005-05 Oogzorg moet stromen : kosten-effectiviteit van systematische screening op visuele problemen bij ouderen

6. Interne geneeskunde

Geen onderzoeksprojecten

57 **Nieuwe projecten begin 2006 gestart of in aanvraagprocedure**

Gebruikte afkortingen:

AIOS Assistent In Opleiding tot Specialist

ARVO The Association for Research in Vision and Ophthalmology
CCMO Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
IRB Institutional Review Board
NOG Nederlands Oogheelkundig Genootschap
METC Medisch Ethische Toetsings Commissie
SWOO Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Het Oogziekenhuis Prof. Dr. H.J. Flieringa
WMO Wet medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen

AMC Academisch Medisch Centrum Amsterdam
AZN Academisch Ziekenhuis Nijmegen
Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
EUR Erasmus Universiteit Rotterdam
KUN Katholieke Universiteit Nijmegen
OZR Het Oogziekenhuis Rotterdam

INLEIDING

Om de kwaliteit van het medisch handelen te verbeteren, verricht Het Oogziekenhuis klinisch wetenschappelijk onderzoek, zowel door prospectief opgezette studies als het retrospectief evalueren van het resultaat van behandelingen. Door de grote patiëntenstroom en de wetenschappelijke instelling van de aan Het Oogziekenhuis verbonden specialisten en artsen in opleiding kunnen wetenschappelijke projecten met succes worden uitgevoerd.

In 2005 werden negenentwintig onderzoeksvoorstellen ter beoordeling aan de Institutional Review Board voorgelegd. Tweeëntwintig hiervan betroffen nieuwe, nog niet eerder beoordeelde, onderzoeksvoorstellen. Er zijn acht onderzoeksvoorstellen van Het Oogziekenhuis Rotterdam beoordeeld door de Medisch Ethische Toetsingscommissie Erasmus MC. Indien in financiering van een project nog niet voorzien was bepaalde het bestuur van de SWOO uiteindelijk of er financiële middelen beschikbaar gesteld werden.

In 2005 werkten negen AIOS, vijf arts-onderzoekers, drie keuze co-assistenten, één onderzoeker, één research medewerker, één cornea fellow en twee vitreoretinale fellows als wetenschappelijk onderzoeker mee aan de projecten in Het Oogziekenhuis.

Er zijn vijf promoties in voorbereiding: Drs. K.A. Vermeer, Drs. B.T.H. van Dooren, Mw. Drs. L.M.J. van Koolwijk, Mw. Drs. E.J. van Vliet en Mw. Drs. S. Yzer. Dr. N.J. Reus is in 2005 gepromoveerd.

De steun van de Rotterdamse Vereniging Blindenbelangen betekent al een aantal jaren een wezenlijke stimulans voor het wetenschappelijk onderzoek. De totale financiering moet namelijk geschieden via de zogenaamde derde geldstroom, omdat de overheid geen fondsen beschikbaar stelt.

Het verspreiden van een “SWOO-folder”, met de bedoeling om donateurs te werven, heeft gedurende het afgelopen jaar geresulteerd in vele éénmalige giften. Per eind 2005 waren er 980 donateurs die elk jaar opnieuw het wetenschappelijk onderzoek willen steunen. Met het halfjaarlijks toezenden van een nieuwsbrief aan vaste donateurs hopen we een blijvende betrokkenheid van deze groep mensen bij de activiteiten van de SWOO-Flieringa te stimuleren.

Het Oogziekenhuis heeft het afgelopen jaar verdere stappen gezet om te komen tot de oprichting van een research instituut met als werknaam Het Rotterdams Oogheelkundig Instituut. De Raad van Bestuur van het Erasmus MC heeft interesse getoond in een participatie. Nu al vindt er veel onderzoek plaats in samenwerking met verschillende afdelingen van het Erasmus MC. De heer Dr. J. van Limbeek, directeur van de afdeling Research & Development van de Sint Maartenskliniek te Nijmegen, is gevraagd te helpen bij proces om te komen tot de oprichting van het instituut. Het is de bedoeling dat het instituut in 2006 zal worden opgericht. Voor de huisvesting van het instituut zal ruimte worden gehuurd in het pand dat naast Het Oogziekenhuis gelegen is.

De onderzoeksprojecten in Het Oogziekenhuis zijn ingedeeld in zes hoofdlijnen:

1. diagnostiek en chirurgie van het achtersegment en hogere visuele systemen;
2. refractieve en reconstructieve chirurgie van het voorsegment;
3. diagnostiek en chirurgie van traanwegen, adnexae en orbita;
4. ophthalmogenetica en kinderoogheelkunde;
5. beleid en management in de gezondheidszorg;
6. interne geneeskunde.

De Institutional Review Board (IRB)

De IRB heeft een adviserende taak over inhoud, vorm en methodiek van voorgedragen onderzoeksprojecten, controleert de voortgang ervan en nodigt de onderzoekers uit tot tussentijdse rapportage over de studie. Ook heeft de IRB een bemiddelende taak bij de financiering van onderzoek en doet zij aanbevelingen aan eventuele financiers. In verband met de opheffing van de Medisch Ethische Toetsingscommissie beoordeelt de IRB ook de medisch-ethische aspecten van onderzoeksvorstellen.

In 2005 waren lid van de IRB de oogartsen Dr. J.C. van Meurs (voorzitter), Dr. H.G. Lemij (secretaris), Mw. Dr. M. Tjon Fo Sang, Dr. A.D.A. Paridaens, Mw. Dr. L. Remeijer en Mw. Drs. M. Wefers Bettink-Remeijer.

Secretariële ondersteuning wordt geboden door Mw. H.M. Scholten-van Genneep.

De Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC)

De METC heeft, op eigen verzoek, per 1 januari 2004 haar erkenning ingevolgde de WMO verloren. De Medisch Ethische Toetsingscommissie Erasmus MC geeft WMO oordelen voor onderzoeksprojecten van Het Oogziekenhuis Rotterdam.

Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Het Oogziekenhuis Prof. Dr. H.J. Flieringa (SWOO-Flieringa)

Voor klinisch-wetenschappelijk onderzoek moet Het Oogziekenhuis een beroep doen op de tweede en derde geldstroom. De tweede geldstroom (WO) is meestal bestemd voor academische ziekenhuizen en dus moeilijk aan te boren als financieringsbron voor het wetenschappelijk onderzoek in Het Oogziekenhuis, dat zich hiervoor dus moet oriënteren op de derde geldstroom. Hierbij valt te denken aan steun door Stichtingen zoals de Rotterdamse Vereniging BlindenBelangen, de Stichting OOG en eigen activiteiten, zoals de Focuskliniek en het werven van donateurs.

Mede op verzoek van de zorgverzekeraars is het dringend gewenst een strikte scheiding aan te brengen in de geldstromen voor de diverse activiteiten. De eerste geldstroom, die voor de patiëntenzorg, is van oudsher ondergebracht in de Stichting Het Oogziekenhuis Rotterdam.

Voor wetenschappelijke activiteiten is in 1993 de SWOO opgericht.

Na een fusie met de Flieringa-Houët Stichting en de Prof. Dr. H.J. Flieringa Stichting in 1999 is dit de Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Het Oogziekenhuis Prof. Dr. H.J. Flieringa, in het kort SWOO-Flieringa, geworden.

Bestuursleden zijn de heren directieleden van Het Oogziekenhuis Drs. U.F. Hiddema (voorzitter) en Drs. J.C.A. Sol (penningmeester) en de oogartsen Drs. G.S. Baarsma (vicevoorzitter) en Dr. A.D.A. Paridaens (secretaris). De algemene leden zijn Professor Dr. G. van Rij (Erasmus MC Rotterdam), de heer P. Flieringa (tot 1 juli 2005) en Mw. Drs. F. Flieringa (vanaf 1 juli 2005).

De financieel administratieve afwikkeling van de projecten is in handen van de afdeling Economie & Faciliteiten onder leiding van J. den Dulk. Het coördineren en administratief

beheren van de wetenschappelijke activiteiten berust bij mevrouw H.M. Scholten-van Genneep.

1. DIAGNOSTIEK EN CHIRURGIE VAN HET ACHTERSEGMENT EN HOGERE VISUELE SYSTEMEN

2000-06

Verbreding long-term follow-up met de Nerve Fiber Analyser GDx

Looptijd: augustus 2000 tot augustus 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. H.G. Lemij (oogarts).

Onderzoekers: Dr. H.G. Lemij (oogarts), Drs. N.J. Reus (AIOS), Mw. L.M.J. van Koolwijk (arts-onderzoeker), K. Vermeer (onderzoeker), J. Bij de Vaate (research medewerker) en Mw. M. Triesscheijn, Mw. M. Simileer (medewerksters afdeling perimetrie) en G. Tangelder (keuze co-assistent).

Sponsor: SWOO. Voorts is een research grant ontvangen van de fabrikant van de Nerve Fiber Analyser GDx (Laser Diagnostic Technologies, Inc, San Diego, California, USA, met ingang van november 2004: Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, USA).

Verslag: zie bij onderzoek 2000-06/II.

2000-06/II

Voortzetting follow-up imaging onderzoek bij glaucoom en oculaire hypertensie

Looptijd: augustus 2005 tot augustus 2008.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. H.G. Lemij (oogarts).

Onderzoekers: Dr. H.G. Lemij (oogarts), Mw. M. Triesscheijn en Mw. M. Simileer (medewerksters afdeling perimetrie), Drs. N.J. Reus (AIOS), J. Bij de Vaate (research medewerker) en K. Vermeer (onderzoeker).

Sponsor: SWOO. De firma Alcon heeft haar bijdrage in de vorm van oogdruppels stopgezet en verstrekt nu, ter compensatie, een jaarlijkse financiële bijdrage (voor drie achtereenvolgende jaren), waarmee de benodigde oogdruppels betrokken worden van apotheek Westblaak (apotheker J. Janssen).

Doel en opzet van het onderzoek:

Dit project werd reeds vóór 1995 onder een andere naam gestart en in 1995 verlengd. Inmiddels is het zo enorm verbreed en herhaaldelijk verlengd, dat de oorspronkelijke projectomschrijvingen en protocollen niet meer toereikend zijn. Daarom is het project formeel eind 2004 afgesloten. Waar nodig is het project omgezet in projectnummers: 2000-06 en 2000-06/II. De voorgaande versies van dit project hebben geleid tot diverse publicaties en twee promoties. In 2005 is de heer N.J. Reus (cum laude) gepromoveerd op het project.

Glaucoom is een groep oogandoeningen die de zenuwvezellaag van het netvlies en de oogzenuw aantasten. In 1993 is een meetmethode commercieel verkrijgbaar geworden, die de dikte van de zenuwvezellaag van het netvlies bepaalt. Deze methode, scanning laser polarimetrie, is het werkingsprincipe van de zogeheten Nerve Fiber Analyser GDx, afgekort tot GDx. In het Oogziekenhuis staat deze techniek centraal in een reeds lang lopende lijn van onderzoek. Hierbij zijn diverse generaties van de techniek betrokken geweest. Naast het uittesten van de diverse generaties, heeft de klinische bruikbaarheid van deze meettechniek steeds centraal gestaan in de diverse onderzoeken. Het betreft hier vooral objectieve glaucoomdetectie (ook zeer vroeg in het ziekteproces) en het vaststellen van eventuele verslechtering van glaucoom (progressie).

Hierbij is veel aandacht besteed aan structuurfunctie relaties en vergelijkingen met andere meetmethoden (Scanning Laser Tomografie (SLT), commercieel verkrijgbaar als de

Heidelberg Tomograph (HRT) en de Topographical Scanning System (TopSS), driedimensionale papilfotografie en roodvrije fundusfotografie).

Voortgang en resultaten in 2005:

Het onderzoek is nog in volle gang. Na de promotie van de heer Reus, is het onderzoek overgenomen door Mw. L. van Koolwijk, arts-onderzoeker. Zij was echter ook betrokken bij een glaucoomgenetica onderzoek. Dit bleek zoveel van haar tijd en aandacht te vergen, dat zij haar aandacht voor project 2000-06/II heeft afgestoten en een voltijdse opvolger voor de heer Reus is aangetrokken, vanaf begin 2006. In een samenwerking met de Technische Universiteit Delft, afdeling Patroonherkenning van de faculteit Physica, is gezocht naar algoritmen voor automatische classificatie der GDx opnames (classificatie in gezond en glaucomateus), en het ontwikkelen van progressie-detectie software. De heer K.A. Vermeer zal hierop medio 2006 promoveren.

Publicaties:

Reus NJ. Assessing structure and function in glaucoma : bepalen van structuur en functie in glaucoom. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 2005. - ISBN 909019908X.

Reus NJ, TP Colen, HG Lemij. The prevalence of glaucomatous defects with short-wavelength automated perimetry in patients with elevated intraocular pressures. *Journal of Glaucoma* 2005;14(1):26-29.

Reus NJ en HG Lemij. Relationships between standard automated perimetry, HRT confocal scanning laser ophthalmoscopy, and GDx VCC scanning laser polarimetry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005;46(11):4182-4188.

Tangelder GJ, NJ Reus, HG Lemij. Estimating the clinical usefulness of optic disc biometry for detecting glaucomatous change over time. *Eye* 2005 July 1 [Epub ahead of print].

Vermeer KA, NJ Reus, FM Vos, AM Vossepoel, HG Lemij. Automated detection of wedge-shaped defects in polarimetric images of the retinal nerve fibre layer. *Eye* 2005 Jul 1 [Epub ahead of print].

2001-01

Bestudering van de aetiopathogenese van varicella zoster virus geïnduceerde uveïtiden bij de mens

Looptijd: september 2002 tot september 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. A.D.M.E. Osterhaus (Erasmus MC), Prof. Dr. G. van Rij (Erasmus MC) en Drs. G.S. Baarsma (OZR).

Onderzoekers: Drs. G.S. Baarsma (OZR), Drs. J.C.M. Milikan (OZR/Erasmus MC), Dr. R.W.A.M. Kuijpers (Erasmus MC), Dr. G.M.G.M. Verjans (Erasmus MC), Prof. Dr. G. van Rij (Erasmus MC) en Prof. Dr. A.D.M.E. Osterhaus (Erasmus MC).

Sponsors: SWOO (50%) en de Prof. Dr. Henkes Stichting (50%).

Doel en opzet van het onderzoek:

Herpesvirussen, waaronder varicella zoster virus (VZV; "waterpokken virus") en herpes simplex virus (HSV; "herpeslip virus"), kunnen het oog infecteren en daaropvolgend een oogontsteking (ARN, virale kerato-uveitis) veroorzaken welke het gezichtsvermogen ernstig kan aantasten. Er zijn aanwijzingen dat, naast de schadelijke werking van het virus, ontstekingscellen (met name T cellen) gericht tegen deze virussen in het oog een belangrijke rol spelen bij het doen ontstaan en instandhouden van deze oogontstekingen. Het doel van het project is de gedetailleerde bestudering van de intra-oculaire en systemische VZV-specifieke T cel reactie bij patiënten met VZV-geïnduceerde uveitiden. Hiervoor worden de T cellen uit het oogvocht en bloed, afgenomen voor diagnostische of therapeutische doeleinden, van patiënten met een VZV-geïnduceerde uveitis, geïsoleerd en opgekweekt. VZV herkende T cellen worden na identificatie gekloneerd en in detail bestudeerd op hun eigenschappen (d.w.z. doden van virus-geïnfecteerde cellen zoals retinale pigment epitheel cellen: RPE cellen), phenotype (dwz helper of cytotoxische T cellen) en welk virus eiwit ze herkennen. Deze resultaten worden met individuele patiënten vergeleken.

Voortgang en resultaten in 2005:

- De intra-oculaire T cel reactie bij patiënten met een VZV-geïnduceerde uveitis (n= 5) is met name gericht tegen VZV eiwitten die gedurende de latente fase van het virus in humane ganglia tot expressie komen. Van een aantal T cel klonen is het gedeelte van het virus eiwit, dwz het peptide, waar deze T cellen tegen gericht zijn geïdentificeerd. Verder zijn er bij een patiënt T cellen uit het oog geïsoleerd die zowel HSV als VZV herkennen. Deze kruisreactieve T cellen kunnen een rol spelen bij zowel HSV- als VZV-geïnduceerde uveitis.
- Humane RPE cellen kunnen met zowel HSV als VZV worden geïnfecteerd en daaropvolgend herkend worden door virus-specifieke T cellen. Dit duidt op de mogelijke rol van RPE cellen als "doelwit" voor de intra-oculaire virus-specifieke T celreactie bij bovengenoemde patiënten.

Verwachtingen voor de toekomst:

De gedetailleerde inventarisatie van de lokale virus-specifieke T celreactie in ogen van patiënten met VZV-geïnduceerde uveitis is vereist om nieuwe "handgrepen" te identificeren, zowel van het virus als de mens, op grond waarvan in de toekomst nieuwe effectievere behandelingsmogelijkheden ontwikkeld kunnen worden. Het onderzoek zal zich in het komende jaar richten op het afronden van bovengenoemde onderwerpen en het schrijven van manuscripten.

Publicaties en presentaties:

Publicaties:

Milikan JCM, RWAM Kuijpers, **GS Baarsma**, ADME Osterhaus, GMGM Verjans. Characterization of the varicella zoster virus (VZV)-specific intra-ocular T-cell response in patients with VZV-induced uveitis. Experimental Eye Research 2006 in press (available online 10 March 2006).

Presentaties:

Mondelinge presentatie op de 30-ste International Herpesvirus Workshop (Finland, Juli 2005).

2001-18

Intravitreale dexamethason bij bacteriële endophthalmitis

Looptijd: begin 2003 tot februari 2008.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Onderzoekers: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Mw. Drs. L.C. Ugahary (AIOS), Drs. E. Feron (oogarts), Drs. E. Peperkamp (oogarts) en M. Veckeneer (oogarts).

Onderzoek in samenwerking met Het Academisch Medisch Centrum Amsterdam (Prof. Dr. M.D. de Smet), Het Academisch Ziekenhuis Maastricht (Mw. Dr. E. La Hey), het Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen (Dr. M. Tilanus), Het Universitair Medisch Centrum Utrecht (Dr. P. van den Biesen) en VU Medisch Centrum Amsterdam (Mw. Drs. W. de Vries-Knoppert). In een later stadium zullen eventueel nog een aantal andere Nederlandse centra worden toegevoegd.

Sponsor: SWOO.

Voortgang en resultaten in 2005:

Het onderzoek loopt in Het Oogziekenhuis Rotterdam. Er zijn al 50 patiënten geïncludeerd. De andere studiecentra zijn nog niet begonnen omdat de vragen van de universitaire apothekers nog niet volledig beantwoord zijn. De productie van de studiemedicatie wordt per juli 2004 verzorgd door het Erasmus Medisch Centrum (Prof. Dr. A. Vulto), door veranderde regelgeving de enige gecertificeerde apotheek voor dit doel. Het onderzoek zal voor de zomer 2006 van start gaan in Nijmegen en is in Utrecht per februari 2006 begonnen. Groningen volgt in de zomer van 2006.

Publicaties:

Gan IM, LC Ugahary, JT van Dissel, JC van Meurs. Effect of intravitreal dexamethasone on vitreous vancomycin concentrations in patients with suspected postoperative bacterial endophthalmitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2005;243(11):1186-1189.

Gan IM, LC Ugahary, JT van Dissel, E Feron, E Peperkamp, M Veckeneer, PGH Mulder, GJ Platenkamp, JC van Meurs. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2005;243(12):1200-1205.

2001-20

The role of somatostatin and somatostatin-related peptides in the retina

Looptijd: 2002 tot december 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: G.S. Baarsma (oogarts OZR).

Coördinatoren laboratorium onderzoek: R. Croxen, (moleculair bioloog), P.M. van Hagen (internist-immunoloog Erasmus MC) en L.J. Hofland (medisch bioloog Erasmus MC).

Onderzoekers: G.S. Baarsma (oogarts OZR), R. Croxen, (moleculair bioloog, OZR/Erasmus MC), P.M. van Hagen (internist-immunoloog Erasmus MC), M. Bunk (analist), Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts OZR), L.J. Hofland (medisch bioloog Erasmus MC), F. Staal (moleculair bioloog Erasmus MC) en R.W.A.M. Kuijpers (oogarts Erasmus MC),

Sponsors: SWOO, Stichting OOG, Stichting Blindenhulp en de Stichting Oogheelkundige Research te Rotterdam.

Doel en opzet van het onderzoek en voortgang en resultaten in 2005:

Introduction

The retinal pigment epithelium (RPE) is a monolayer of highly specialized cells positioned between the neural retina and the vascular choriocapillaris in the eye. One of its important functions is to selectively transport molecules between the choroid and the photoreceptors. Maintenance of the RPE layer is therefore critical for the survival and function of the overlying retinal photoreceptors. In the laboratory we are now been able to culture the RPE cells obtained from the macula region of ARMD (Age Related Macular Degeneration) patients (operated for removal of the submacular neovascularization) using anopore membranes and a selective supplemented media. This now allows sufficient patient material for differential protein expression studies; micro arrays and analysis of genes recently implicated in ARMD (e.g. complement H).

Somatostatin

The somatostatin analogue, octreotide, has been shown to have a beneficial effect in the treatment of patients with exudative ARMD, idiopathic macular edema and proliferative diabetic retinopathy, but the underlying therapeutic mechanisms are, as yet, not well defined. Since RPE cells have a central role in these retinal diseases, and have been shown to express somatostatin receptors (sst1 and sst2), our studies have taken on several approaches to investigate the functional role and therapeutic potential of somatostatin subtype expression in the human RPE.

Somatostatin receptors

We investigated the role of the somatostatin receptors in RPE cells by culturing donor RPE cells. A major drawback was the finding that cultured primary RPE loses their sst2a receptor which makes these primary cultures useless for studying this subtype receptor. We therefore transfected them with a retroviral vector that over-expresses either somatostatin receptor subtype 2a or 3. The latter receptor subtype, although not found to be normally expressed in RPE cells, has also been analysed because of its potential role in apoptosis. Transfections of the sst2 and sst3 retroviral constructs have been performed using early passage RPE cells (01605). Clonal cell lines have subsequently been produced by cell sorting and analysed further by ¹²⁵I sst-14 whole cell binding experiments to determine the extent of sst 2 and sst3 over-expression. We have selected the highest sst2 and sst3 expressing RPE clones for studying in proliferation and apoptosis assays. The clones have also been analysed for the production of interleukins, chemokines and angiogenic-growth factors using a new blot technique which have developed recently. In collaboration with the Erasmus MC Nuclear Medicine department we have studied the rates of both sst2 and sst3 receptor internalisation upon drug binding. One of the potential problems with the use of compounds such as octreotide is that drug treatment is rendered ineffective with long term use due to natural cell regulatory mechanisms. The sst receptor's ability to internalise is a possible mechanism in this process. The RPE stable cell lines we have developed are used in the testing and development of new drugs and alternative treatment strategies.

Somatostatin on gene expression

Using micro array analysis we have investigate the changes in RPE gene expression induced by octreotide treatment. RPE cells have been extracted from donor eyes, cultured under proliferating conditions in vitro, and incubated in the presence or absence of octreotide.

RNA extracted from the cells has been hybridized to Affymetrix U113A micro array chips containing over 22,500 gene probe sets. Following data analysis,

>36 genes were shown to be differentially responsive to octreotide treatment. Analysis suggested that these genes are involved in apoptosis. We analysed pro-apoptotic and anti-apoptotic genes by Q-PCR. These results suggested that octreotide have an anti-apoptotic effect in the transfected human RPE cells. Preliminary apoptosis induction experiments seem to confirm the previous results.

Somatostatin on Ca⁺⁺ flux

The effect of octreotide was also investigated by calcium (FACS) experiments. We showed that incubation with octreotide resulted in Calcium shifts which may be responsible for induction of pump function in RPE cells. The calcium shifts can be abrogated with thapsigargin a calcium flux inhibitor. This Ca flux is supposed to be the underlying mechanism of the improved pump function of RPE by octreotide.

Somatostatin on cytokine release of RPE

We developed a technique using Bio-Ray blots to investigate 120 cytokines, chemokines and growth factors in one experiment. The experiments of the effect of octreotide on RPE have been performed, but have to be confirmed with a new read out technique. These data will be available in June 2006.

Complement H and somatostatin receptors

The transfected RPE primary culture is homozygous for Complement H. Incubation experiments and detection of complement H by western blot did not resulted in a significant inhibitory or stimulating effect.

Summarizing

The somatostatin receptor status in RPE has been confirmed. Functional effects and the effect of octreotide on gene expression have been studied, resulting in promising inhibiting effects on RPE apoptosis. These data will be presented in a manuscript which will be completed in June/July 2006.

Publicaties:

Croxen R, **GS Baarsma**, RW Kuipers, PM van Hagen. Somatostatin in diabetic retinopathy. Pediatric Endocrinology Review 2004;(suppl 3):518-24.

Missotten T, **GS Baarsma**, RWAM Kuijpers, **LI van den Born**, **T van der Loos**, R Croxen, LJ Hofland, PM van Hagen. Somatostatin-related therapeutics in ophthalmology: a review. Journal of Endocrinological Investigation 2005;28(11 Suppl):120-128.

2001-26

Een nieuwe chirurgische benadering van leeftijdsgebonden macula degeneratie
Looptijd: juni 2002 tot 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).
Onderzoekers: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).
Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

In deze studie wordt een nieuwe chirurgische behandeling bij patiënten met subfoveale choroidale neovascularisaties bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie verricht. Na verwijderen van de subfoveale neovascularisatie wordt de beschadigde onderlaag onder de macula hersteld door een stukje onderlaag meer naar perifeer als een vrij (pigmentblad) transplantaat onder de macula te verplaatsen.

Voortgang en resultaten in 2005:

Tot nu toe zijn 80 patiënten geopereerd, met redelijke resultaten. In Groningen en Utrecht wil men de techniek ook toepassen. De studie wordt gecontinueerd. Een langere follow-up is noodzakelijk. Een dier-experimenteel onderzoek om met name de revascularisatie van het vrije choroidea transplantaat te bestuderen is in september 2003 begonnen in Keulen.

Publicaties en presentaties:

Publicaties:

AVRO mei 2005:

Meurs JC van, K Maaijwee, R Croxen, G Vijfwinkel, M van Hagen. The translocation of autologous retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative macular degeneration: analysis of visual results

Presentation number: 4138. Poster board number: B496.

Meurs JC van. Retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration. In: Vitreo-retinal surgery / ed. B Kirchhof, D Wong. - Berlin [etc.] : Springer, 2005. - p. 73-87. - (Essentials in Ophthalmology / ed. G. Kriegelstein, RN Weinreb). - ISBN 3-540-20044-4.

Presentaties:

Subspeciality Days American Academy 2005.

DOC, juni 2005, Nurnberg.

ARVO 2006.

Euretina 2006.

Advanced vitreous course Duke University, NC, 2006.

2002-04

Oogdrukverlagende effect van ab interno, excimer laser ablatie van het trabekelsysteem versus standaard trabeculectomie met MMC

Looptijd: 2003 tot juni 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Drs. P.W.T. de Waard (oogarts).
Onderzoekers: Drs. P.W.T. de Waard (oogarts), Dr. H.G. Lemij (oogarts) en Mw. Dr. A.G.J.E. Niessen (oogarts).
Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

De excimerlaser kan worden gebruikt om de voorste oogkamer met het kanaal van Schlemm te verbinden via openingen van $\pm 200 \mu$. Hiertoe wordt een rigide fiber via een paracentese in de voorste oogkamer gebracht.

Het uiteinde van de glasvezel wordt tegen het trabekelsysteem geplaatst en met een aantal laserpulsen wordt een opening gemaakt naar het kanaal van Schlemm.

Voortgang en resultaten in 2005:

Per januari 2006 werden 32 patiënten geïncludeerd. In de lasergroep 16 en in de TEGroep 16. Het oogdrukverlagende effect van de AIDAlaser valt tegen. Zeven patiënten uit de lasergroep moesten inmiddels een TE/Baerveldt implant ondergaan. Een patiënt uit de lasergroep is binnen een jaar na de ELT overleden. De laatste patiënt is geïncludeerd op 30-5-2005. De laatste resultaten worden dus verwacht per mei 2007.

De inclusie van patiënten is beëindigd per 1 september 2005. Toen liep het contract voor de laser af.

2002-14

Polymerase chain reaction techniek voor de diagnostiek bij verdenking op bacteriële endophthalmitis

Looptijd: 2003 tot 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Onderzoekers: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Mw. Drs. L. Ugahary (AIOS), Dr. A. van Belkum (bacterioloog Erasmus MC) en Dr. B. Niesters (viroloog Erasmus MC).

Sponsor: SWOO.

Een eerste pilot is klaar en een eerste manuscript versie is geschreven door A. van Belkum. De uitkomsten zijn evenwel nog niet goed te interpreteren: in elk sample, ook b.v. steriel BSS wordt een pseudomonas signaal gevonden.

Voortgang en resultaten in 2005:

De PCR techniek lukt niet in de huidige samenwerking. In samenwerking met de nieuwe bacterioloog van het Medisch Centrum Rijnmond Zuid, Dr. Ossewaard, wordt onderzocht of een specifiek kweekmedium de opbrengst van de voorste oogkamerpunctie verhoogd.

2003-06

Pilot studie voor het gebruik van siliconenolie zwaarder dan water bij patiënten met een complexe ablatio retinae

Looptijd: mei 2003 tot mei 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Onderzoekers: Prof. Dr. J.C. van Meurs, Drs. E. Feron, Drs. E. Peperkamp, M. Veckeneer (allen oogarts), Drs. B.T.H. van Dooren (AIOS), J. Bij de Vaate (research medewerker), Prof. Dr. B. Kirchhof (oogarts University Eye Clinic, Köln) en D. Wong (Royal Liverpool University, Department of Ophthalmology).
Sponsor: SWOO.

De rekrutering van patiënten is afgelopen. Er zijn twaalf patiënten geïncludeerd. Een 6-maands follow-up is bij drie patiënten al bereikt. De eerste resultaten zijn redelijk gunstig en aanleiding in 2005 te starten met een multicenter studie waarin gewone siliconenolie wordt vergeleken met de zware olie (Densiron), wel is er wash.

Voortgang en resultaten in 2005:

De multicenter gerandomiseerde studie naar het gebruik van zware olie is van start gegaan maar heeft vertraging wegens ziekte van de research medewerker (zie onderzoek 2004-06).

Publicaties:

Wong D, **JC van Meurs**, T Stappler, C Groenewald, IA Pearce, JN McGalliard, E Manousakis, EN Herbert. A pilot study on the use of perfluorohexyloctane/silicone oil as a heavier than water internal tamponade agent. *British Journal of Ophthalmology* 2005;89(6):662-665.

2003-07

Studies into the take of an autologous free RPE and choroid graft: an in vitro experiment

Looptijd: 2004 tot eind 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Onderzoekers: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Mw. Drs. K.J.M. Maaijwee (arts-onderzoeker), Dr. A.M. Jousen en Prof. Dr. B. Kirchhof (beide oogarts University Eye Clinic, Köln), Drs. G.S. Baarsma (oogarts), R. Croxen, Dr. M. van Hagen en Dr. L. Hofland (afdeling interne geneeskunde Erasmus MC).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

In samenwerking met het laboratorium van de afdeling Interne geneeskunde van Erasmus MC heeft K. Maaijwee een orgaankweek van choroidea en RPE van het varken opgezet en in werking, waarvan de eerste weefsel coupes gekleurd en bestudeerd worden.

Voortgang en resultaten in 2005:

De resultaten zijn op het ARVO congres in 2005 gepresenteerd. De vervolg resultaten, van waarschijnlijk negatieve bevindingen, zullen op het ARVO congres in 2007 worden gepresenteerd.

Publicaties en presentaties:

AVRO mei 2005:

Croxen R, **KJM Maaijwee**, NMC Mooij, K Kobuch, AM Jousen, B Kirchhof, **JC van Meurs**. The translocation of an autologous free RPE and choroid graft: an organ culture
Presentation number: 4136. Poster board number: B494.

2003-08

Studies into the take of a free RPE and choroid graft : experiments in a mini-pig eye

Looptijd: augustus 2003 tot september 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Onderzoekers: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Mw. Drs. K. Maaijwee (arts-onderzoeker), Prof. Dr. B. Kirchhof (oogarts University Eye Clinic, Köln) en Dr. A. Jousen (oogarts University Eye Clinic, Köln).

Sponsor: SWOO.

Voortgang en resultaten in 2005:

K. Maaijwee heeft het dierexperimentele werk in Köln afgerond en werkt nu aan de bestudering van de weefselcoupes, waarop revascularisatie van het transplantaat wordt aangetoond. Een poster met de eerste data is op het ARVO congres in 2005 gepresenteerd. Het manuscript is geweigerd bij Investigative Ophthalmology & Visual Science en ligt al enige maanden bij de reviewers van Experimental Eye Research.

Publicaties en presentaties:

ARVO mei 2005:

Maaijwee KJM, JC van Meurs, J Mackiewicz, NMC Mooij, K Kobuch, B Kirchhof, AM Jousen. The translocation of an autologous free RPE and choroid graft: an experiment in pigs
Presentation number: 4143. Poster board number: B501.

2003-10

PDT in Occult-Only Lesions (POOL) Protocol no. CBPD952B2401 An open-label, multicenter, phase 4 study of the effect of Visudyne® therapy in subjects with occult with no classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration

Looptijd: 2004 tot oktober 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Drs. J.P. Martinez Ciriano (oogarts).

Onderzoekers: Drs. J.P. Martinez Ciriano (oogarts).

Sponsor: Novartis Pharma.

Voortgang en resultaten in het verslagjaar:

De twee onderzokspatiënten zijn met fotodynamische therapie behandeld. Beide patiënten voldeden aan de eisen van de Pool studie. Er zijn geen complicaties opgetreden tijdens de behandeling.

Verwachtingen voor de toekomst:

Het onderzoek is in oktober 2005 afgerond. Het wachten is op de resultaten van deze trial.

2003-13

An open label trial of anti-TNF α chimeric monoclonal antibody (Infliximab, Remicade®) in the treatment of endogenous uveitis or vasculitis unresponsive to standard therapy

Looptijd: 2003 tot december 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Drs. G.S. Baarsma (oogarts).

Onderzoekers: Drs. G.S. Baarsma (oogarts), Drs. E.W. Lindstedt (AIOS) en J. Bij de Vaate (research medewerker).

Onderzoek in samenwerking van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam (Prof. Dr. M.D. de Smet) en het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam (Dr. P.M. van Hagen).
Sponsor: Centocor.

Doel en opzet van het onderzoek:

Rationale

Tumor necrosis factor (TNF- α) is a potent cytokine that has pro-inflammatory effects and is considered to be a key factor in many diseases including uveitis. Patients with uveitis have increased levels of TNF- α in ocular fluid and in peripheral blood, which is the basis for TNF- α blocking therapy. Until now, only small case series have shown promising effects in uveitis patients. Recently, a beneficial effect of infliximab was seen in a pilot trial in Rotterdam in 17 patients with refractory uveitis and is published in the British Journal of Ophthalmology. An open label trial (“Remicade European Study in Chronic Uveitis” (RESCU), 12 European centres) was started investigating the efficacy in endogenous uveitis. The objectives of this prospective non-randomized trial are to: (1) determine the response to infliximab in patients with intermediate and/or posterior uveitis intolerant or unresponsive to standard therapy; (2) determine incidence of side effects; (3) determine if long-term remission is possible after 46 weeks of treatment.

Methods

Uveitis patients from ten European centres were recruited to receive infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and every 8 weeks through week 46. At week 6, and over a 6 week period concomitant medications were tapered when in the view of the treating physician such taper was justified. Patients were allowed to remain on low-dose prednisone (range 0-7.5 mg/day), methotrexate (range 0-7.5 mg/week) or azathioprine. Patients reached an exit criterion (EC) and were withdrawn from the study if their visual acuity was reduced by > 2 EDTRS lines, gained > 2 vitreous haze grades, developed a retinal infarction or if they were reinitiated on immunosuppressive therapy.

Voortgang en resultaten in 2005:

Results

49 patients were enrolled in the study, 6 patients were withdrawn (W) and 7 patients reached an exit criterion (EC). The diagnostic groups included: Behcet’s disease (n=9, EC=1), sarcoidosis (n=5, W=1), intermediate uveitis (n=11, W=1, EC=1), birdshot retinochoroiditis (n=10), idiopathic vasculitis (n=7) and sympathetic ophthalmia/VKH (n=7, W=3, EC=1). Patients were withdrawn for the following reasons: tbc (1), inclusion criteria violation (2), consent withdrawn (1) and drug reaction (2). Mean visual acuity (EDTRS) improved significantly as compared to baseline. 50% of all patients achieved a 10 letter improvement by week 22 in at least one eye. Compared to baseline, at week 46 vitreous haze grade decreased in 58 % (OD) and 65% (OS) of patients. At week 46 8 patients were able to taper concomitant medications according to the guidelines in the protocol.

Conclusion

Infliximab was effective in the treatment of patients with serious uveitis and generally well tolerated.

Publicaties en presentaties:

Publicaties:

Aan het manuscript wordt momenteel gewerkt.

Presentaties:

Oral presentation at SERI-ARVO in Singapore in February 2005.

Oral presentation at ARVO 2005 and 2006.

2003-16

Pilotstudie: Ibopamine 2% oogdruppels bij de behandeling van hypotonie na vitreoretinale chirurgie bij ablatio reniae of uveïtis : resultaten na zes maanden behandeling

Looptijd: juni 2004 tot eind 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Onderzoekers: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Mw. Drs. E. Ganteris-Gerritsen (AIOS) en Mw. Drs. L.C. Ugahary (AIOS).

Sponsor: SWOO.

Voortgang en resultaten in 2005:

De studie naar het langere termijn effect is nog aan de gang. Door problemen met de levering van Ibopamine is er vertraging opgetreden maar de eerste 20 patiënten hebben de vier maanden studie voltooid. E. Ganteris heeft hierover op het NOG in 2005 een voordracht gehouden en schrijft aan het manuscript.

Over de voorafgaande placebo gecontroleerde cross-over studie (SWOO onderzoeksproject 2002-17) is in het American Journal of Ophthalmology het volgende artikel gepubliceerd:

Ugahary LC, E Ganteris, M Veckeneer, AC Cohen, J Jansen, PGH Mulder, JC van Meurs.

Topical ibopamine in the treatment of chronic ocular hypotony attributable to vitreoretinal surgery, uveïtis, or penetrating trauma. American Journal of Ophthalmology 2006;141(3):571-573.

2003-17

Protocol B7A-MC-MBDL reduction in the occurrence of center-threatening diabetic macular edema

Looptijd: 2004 tot oktober 2008.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Drs. J.P. Martinez Ciriano (oogarts).

Onderzoekers: Drs. J.P. Martinez Ciriano (oogarts).

Sponsor: Eli Lilly and Company.

Doel en opzet van het onderzoek:

Dit is een studie over het effect van ruboxistaurine voor de behandeling van diabetische maculopathie.

Voortgang en resultaten in 2005:

Per 31 december 2005 zijn in Het Oogziekenhuis in totaal 26 patiënten gescreend. De fundusbeelden van de patiënten zijn naar de Reading Center in Wisconsin gestuurd en per 31 december 2005 zijn er hiervan in totaal 7 patiënten geselecteerd voor de studie. Deze patiënten krijgen volgens het protocol of het product of een placebo.

Verwachtingen voor de toekomst:

De inclusie van nieuwe patiënten gaat door tot eind december 2006 en daarna worden zij nog drie jaar vervolgd.

2004-02

Genetisch epidemiologisch onderzoek bij glaucoom

Looptijd: augustus 2004 tot 2008.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. H.G. Lemij (oogarts).

Onderzoekers: Dr. H.G. Lemij (oogarts), Drs. L. van Koolwijk (arts-onderzoeker) en J. Bij de Vaate (research medewerker). In samenwerking met Erasmus MC, afdeling oogheelkunde (C.C.W. Klaver, J.R. Vingerling) en de afdeling Genetische Epidemiologie (C. van Duijn).

Sponsor deelonderzoek glaucoom: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Op initiatief van de het Instituut Epidemiologie & Biostatistiek, de Afdeling Genetische Epidemiologie en het Instituut Klinische Genetica van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam (EMCR) is er een grootschalig genetisch epidemiologisch onderzoek gestart naar genen die een rol spelen bij diverse ziekten, waaronder de ziekten van Alzheimer, Parkinson, diabetes mellitus en osteoporose. Het onderzoeksproject heet 'Klinische en genetische studies in een genetisch geïsoleerde gemeenschap', MEC-nummer 147.370/1995/166, en is als geheel reeds goedgekeurd door de METC van het Erasmus MC. Het onderzoek vindt plaats bij ongeveer 1600 personen in een genetisch geïsoleerd gebied met de dorpen Sint Willebrord, Rucphen en Sprundel in Noord-Brabant (hieronder afgekort tot Sprundel).

Binnen het project wordt er ook naar een aantal oogheelkundige aandoeningen gekeken, voornamelijk leeftijdsgebonden maculadegeneratie (ARMD) en glaucoom. Het onderdeel over ARMD staat onder leiding van Dr. C.C.W. Klaver, oogarts/epidemioloog, EMCRC. Zij heeft Dr. H.G. Lemij, oogarts in Het Oogziekenhuis (OZR) gevraagd mee te werken aan het onderdeel over glaucoom. Hiertoe worden er oogheelkundige metingen verricht, waarbij tevens twee beeldvormende technieken worden gebruikt voor het kwantitatief vastleggen van de morfologie van de papil en de retinale zenuwvezellaag. Het betreft de Heidelberg Retina Tomograph (HRT II) en de GDx VCC. De GDx VCC is voor dit project uitgeleend door het OZR. Ook werkte de heer Bij de Vaate, research medewerker verbonden aan het OZR, regelmatig mee aan het project.

Voortgang en resultaten in 2005:

Dit projectonderdeel wil inzicht krijgen in erfelijke factoren van glaucoom, teneinde genen en/of loci te vinden op de chromosomen die geassocieerd zijn met glaucoom. Mw. L.M.J. van Koolwijk is aangesteld als een fulltime artsonderzoeker voor een periode van 4 jaar, deels gestationeerd in het OZR en deels gestationeerd in het onderzoekscentrum van de betreffende onderzoeksgemeente (Sprundel). Zij staat onder leiding van Lemij en Klaver. Het onderzoek dient te resulteren in een promotie.

Zoals eerder beschreven, was zij aanvankelijk betrokken bij twee onderzoeksprojecten (ook bij 2000-06 (/II)), maar dat tweede project heeft zij in 2005 afgestoten om zich volledig aan het genetica project te kunnen wijden. Zij heeft zich in 2005 vooral bezig gehouden met data-acquisitie, zowel voor de onderzochte populatie in engere zin, als voor het vinden van glaucoompatiënten die genetisch verwant zijn aan de onderzochte populatie, die bekend zijn in de omringende ziekenhuizen. Hierbij zijn ook huisbezoeken verricht. De data acquisitie is in volle gang en de eerste heritability berekeningen zijn gemaakt ten aanzien van oogdruk en bepaalde structurele kenmerken van de oogzenuw.

2004-03

Een onderzoek ter verbetering van autologe RPE transplantatie

Looptijd: 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Onderzoekers: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Mw. Drs. K.J.M. Maaijwee (arts-onderzoeker), Dr. C. Delaey (oogarts, vitreoretinaal fellow), G. Rodrigues Lopes (instrumentele dienst OZR).

Sponsor: SWOO.

Voortgang en resultaten in 2005:

In samenwerking met de afdeling Experimentele Instrumentatie van het Erasmus MC zijn zowel een proefopstelling voor de simulatie van een vitrectomie ontwikkeld als een tril-apparaatje om het loslaten van het te transplanteren pigmentblad weefsel stukje te vergemakkelijken. De triller is nu, na enige reparaties door de instrumentele dienst van Het Oogziekenhuis Rotterdam goed in RPE transplantatie operaties in te passen en lijkt te werken.

Verwachtingen voor de toekomst:

In juni 2006 zal K. Maaijwee een in vitro validatie experiment uitvoeren, om formeel het nuttig effect aan te tonen.

2004-04

A study of the Glaukos™ trabecular micro stent in combination with cataract surgery in newly diagnosed open-angle glaucoma subjects and subjects with ocular hypertension (protocol GCF-007)

Looptijd: eind 2004 tot augustus 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. H.G. Lemij (oogarts).

Onderzoekers: Dr. H.G. Lemij (oogarts).

Sponsor: Glaukos.

Het is niet gelukt om enige patiënten te includeren. In overleg met de fabrikant, en tevens opdrachtgever van het onderzoek, is besloten verdere deelname van Het Oogziekenhuis Rotterdam aan het onderzoek te beëindigen.

2004-05

A dose-escalation clinical trial of intravitreal microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy for vitreomacular traction maculopathy (TG-MV-001)

Looptijd: juni 2005 tot juni 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: M. Veckeneer (oogarts).

Onderzoekers: M. Veckeneer (oogarts), Drs. E.J. Feron (oogarts), Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Sponsor: TromboGenics.

Doel en opzet van het onderzoek:

Vitreous

The human vitreous body is an approximately spherical transparent structure which occupies a volume of about 4.5 ml. It is surrounded by and adherent to the retina, pars plana and lens of the eye. It is a virtually acellular, highly hydrated extracellular matrix. The gel structure is maintained by a dilute network of thin, unbranched collagen fibrils that are mixed (heterotopic) in composition, comprising collagen types II, V/XI and IX. The space between these collagen fibrils is mostly filled by glycosaminoglycans (GAGs). The collagen fibrils of the posterior vitreous cortex are orientated in a direction that is parallel with the retinal surface and are indirectly attached to the inner limiting lamina and hence to the retina via laminin and fibronectin.

Posterior Vitreous Detachment

The human vitreous gel undergoes progressive liquefaction with age. Concurrent with the process of vitreous liquefaction there is a weakening of the adhesion at the vitreoretinal interface between the cortical vitreous gel and the inner limiting lamina. Posterior vitreous detachment (PVD) is a separation of the cortical vitreous gel from the inner limiting lamina as far as the posterior border of the vitreous base. PVD is usually a sudden event during which liquefied vitreous from the centre of the vitreous body bursts through a hole in the posterior vitreous cortex and then dissects the residual cortex gel away from the inner limiting lamina. This process may induce a tear in the retina which, if there is residual vitreoretinal traction around the break, can in turn result in rhegmatogenous retinal detachment. Vitreoretinal traction may also result in macular hole formation, and some forms of cystoid macular oedema are due to vitreoretinal traction during incomplete PVD. Conversely, PVD protects against proliferative diabetic retinopathy, a blinding complication of diabetes whereby new blood vessels grow into the cortical vitreous leading to haemorrhage, fibrosis and retinal detachment.

Surgical Vitrectomy

The technique of surgical vitrectomy has been developed to overcome pathologic conditions related to the vitreous body and is in widespread use in specialist centres. Every year, over 500,000 vitrectomies are performed worldwide, with diabetic retinopathy representing the most common underlying disease process addressed by this procedure. However, this approach has several inherent limitations including cost, complexity and complications that limit its usefulness and/or outcome. The complexity and complications are at least in part related to the difficulty of the microsurgical separation of persistent posterior vitreous adhesions to the retina.

Pharmacologic Vitreolysis

A pharmacologic agent that could facilitate the induction of a posterior vitreous detachment should allow for faster surgical vitrectomy with fewer complications. Independent of its potential benefits in the setting of surgical vitrectomy, such an agent, administered in an office-based setting without need for surgery may also help prevent the blinding complications of diabetic retinopathy. Diabetic retinopathy is a major cause of visual loss and the leading cause of blindness in the 20- to 60-year age groups. The posterior vitreous acts as a scaffold for new vessel formation. Akiba et al reported that patients with nonproliferative diabetic retinopathy followed for a mean of 32 months developed the complication of retinal neovascularization in 21.5% of cases if the posterior vitreous body was attached and in only

3.4% of cases if the posterior vitreous body was detached ($p < 0.05$). Vitreoretinal traction may also lead to other complications of diabetic retinopathy, such as retinal tear or detachment, macular edema or vitreous hemorrhage. Based on these findings, induction of PVD (by surgical vitrectomy and/or pharmacologic vitreolysis) in diabetic retinopathy may help protect against proliferative disease, macular edema and other complications.

A number of enzymes have been used experimentally to modify vitreous structure and/or to induce PVD including collagenase, hyaluronidase, chondroitin ABC lyase, dispase, plasmin or enzymes able to activate plasminogen into plasmin. None of these agents is approved for the induction of posterior vitreous detachment.

Microplasmin

Microplasmin is a recombinantly-derived protein. It is a truncated form of the human protein, plasmin, with retained protease activity. Several preclinical experiments support the hypothesis that microplasmin may have beneficial characteristics. Specifically, intravascular administration of microplasmin has demonstrated a thrombolytic effect in several animal models. Based on these results, microplasmin is being considered for clinical development in patients with thromboembolic disease (such as PAOD and acute stroke). In addition to these positive results with intravascular administration, microplasmin has also been evaluated preclinically after intravitreal administration. Pig and human post-mortem proof of concept pharmacology experiments have demonstrated consistent and rapid induction of PVD shortly after intravitreal microplasmin injection, with additional pig post-mortem experiments demonstrating the intended effect on vitreous structure as well. Additional pharmacology experiments have been performed in cats, likewise demonstrating successful induction of posterior vitreous detachment without retinal toxicity. Formal toxicology of intravitreal microplasmin has also been assessed in 3 species (rabbit, monkey and minipig).

Opzet

Multicentre trial.

Open-label, dose-range-finding Phase IIa trial (the MIVI trial).

Microplasmin administered as intravitreal injection either 1 hour, 1 day, or 7 days before planned vitrectomy in patients with traction maculopathy (ie, VMTS, DME with traction, or MH).

Based on these findings, intravitreal microplasmin is currently being evaluated in an with As of ____, XX Based on these findings, a Phase II, randomized, sham-injection controlled, double-masked, ascending-dose, dose-range-finding trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical PVD induction for treatment of diabetic macular edema is proposed.

Voortgang en resultaten in 2005:

Of the total 60 planned for enrolment 48 have been treated in the trial. 3 of them have been treated in Rotterdam. 3 more patients are scheduled for surgery in June 2006.

So far the study drug has been generally well tolerated.

No results can be made known at this time due to study protocol.

Verwachtingen voor de toekomst:

Het effect van microplasmin lijkt zeer overtuigend. De firma (thrombogenics) voorziet een vervolg studie vanaf het najaar 2006: A randomized, sham-injection controlled, double-masked, ascending-dose, dose-range-finding trial of microplasmin intravitreal injection for

non-surgical PVD induction for treatment of diabetic macular edema. The MIVI II (Microplasmin for Vitreous Injection II) Trial.

2004-06

Is het mengsel F6H8/siliconenolie (Densiron), zwaarder dan water, een betere tamponade dan siliconenolie lichter dan water bij patiënten met een complexe ablatio retinae : een multicenter prospectieve gerandomiseerde klinische studie

Looptijd: mei 2005 tot mei 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Onderzoekers: Prof. Dr. J.C. van Meurs, Drs. E. Feron, Drs. E. Peperkamp, M. Veckeneer, Drs. K.A. van Overdam (allen oogarts), J. Bij de Vaate (research medewerker), Prof. Dr. B. Kirchhof (Department of Ophthalmology, University of Cologne), Prof. Dr. R.D. Hilgers (Department of Medical Statistic, University of Aachen), Dr. K.U. Heitmann, Department of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, University of Cologne).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Het Oogziekenhuis Rotterdam doet mee aan een internationale, multicenter, gecontroleerde studie waarbij zware siliconenolie wordt vergeleken met gewone, lichter dan water siliconenolie, als tamponeermiddel bij de behandeling van gecompliceerde netvliesloslatingen. In Liverpool en Rotterdam was de eerste pilot-studie hierover verricht en gepubliceerd. De nu grotere vergelijkende studie ligt in het verlengde van deze vorige studie (onderzoek 2003-06).

Voortgang en resultaten in 2005:

Sinds november 2005 zijn nog slechts drie patiënten geïncludeerd. Verwacht wordt dat de recrutering zal verbeteren als er weer een research medewerker beschikbaar is.

2004-08

Monitoring of stable glaucoma patients : evaluation of the effectiveness and efficiency of a glaucoma follow-up unit, staffed by non-physician health care professionals, as an intermediate step towards glaucoma monitoring in primary care

Looptijd: 2005 tot augustus 2008.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. H.G. Lemij (oogarts).

Onderzoekers: Dr. H.G. Lemij, OZR (oogarts), Mw. Drs. E. van Sprundel (arts-onderzoeker). In samenwerking met N.S. Klazinga (Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Prof. of Social Medicine), M.A. Koopmanschap (Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC, Sr. Researcher), Mw. M.J.G.P van der Horst-Debets (Oogziekenhuis

Rotterdam, ophthalmic technician), K. Goor (Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC), J.S. de Koning (Academisch Medisch Centrum Amsterdam).
Sponsor: ZonMw.

Doel en opzet van het onderzoek:

High workload for ophthalmologists and waiting lists for patients pose challenges to the organisation of ophthalmic care. Tasks that require less specialised skills could be substituted from ophthalmologists to other professionals (substitution amongst professionals). In addition, care could perhaps be provided in an ambulatory setting (substitution in location of care). Little is known yet about substitution of care in ophthalmology, the organizational and professional dynamics involved and its consequences concerning quality of care and cost effectiveness.

Subject of the proposed study will be an evaluation of the substitution of care provided to stable (i.e., well controlled) glaucoma patients. Glaucoma is the name given for a group of eye diseases characterised by damage to the optic nerve yielding gradual, irreversible loss of visual field. Glaucoma is often related to too high intraocular pressure and is age related.

Usual care for glaucoma patients consists of diagnosis, lifelong monitoring and treatment and is provided by ophthalmologists. However, monitoring stable glaucoma patients will presumably not require the specialist expertise of an ophthalmologist and may be carried out by less specialised professionals. Therefore, in the proposed study the quality of care given to stable glaucoma patients will be evaluated when provided by ophthalmic technicians or optometrists in a hospital setting based on pre-set protocols and under supervision of ophthalmologists.

In 1999, The Rotterdam Eye Hospital, in close cooperation with GPs and primary care optometrists, searched for possibilities for detecting and treating glaucoma patients at an early stage of the disease. In 2001, it was attempted to refer stable patients to selected optometrists in a primary care setting for regular monitoring of their eyes. However, substituting both the professional (i.e., glaucoma specialist by optometrist) and the location of care delivery (i.e., hospital by spectacle dispensary) turned out to be too ambitious. Both ophthalmologists and patients were quite unfamiliar with the profession and role of optometrists.

About halfway 2004, The Rotterdam Eye Hospital (hence: OZR) started a Glaucoma follow-up unit within the hospital. In this unit, stable glaucoma patients will be monitored by either an ophthalmic technician or a primary care optometrist. Expectedly, this substitution of care will create capacity in the Glaucoma outpatient clinics, which can be used by the ophthalmologists to treat other, more complicated patients.

Additionally, the waiting list for new patients may be shortened. In the follow-up unit, stable patients continue to be monitored in a setting that is familiar to them. Primary care optometrists can get more familiar with glaucoma. If necessary, supervision is relatively easy available. Furthermore, optometrists and their role will be better recognised, which supposedly will lead to growing faith in their competence among ophthalmologists and patients.

This Glaucoma follow-up unit is considered as an intermediate step. The ultimate aim is to refer stable patients to optometrists in primary care. The aim of the proposed study is to determine the quality of the care delivered in the in-hospital Glaucoma follow-up unit and which conditions need to be met in order to succeed in substituting care for stable glaucoma patients to primary care (i.e., a double substitution, both on level of professional expertise and

location of care delivery). Furthermore, the cost effectiveness of the substitution of care will be established.

Voortgang en resultaten in 2005:

Het onderzoek verloopt voorspoedig. Er worden voldoende patiënten naar de zogeheten Glaucoompost verwezen en de protocollering, zoals eerder werd opgesteld en gaandeweg enigszins aangepast, lijkt goed te functioneren. Waar nodig, zijn enkele kinderziekten aangepakt. Vragenformulieren zijn opgesteld en allerlei logistieke zaken geregeld. In 2006 zal de daadwerkelijke analyse van start gaan.

2004-09

Triamcinolone acetonide in de behandeling van diabetisch macula oedeem

Looptijd: 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: M. Veckeneer (oogarts).

Onderzoekers: M. Veckeneer (oogarts) en Mw. N. Wiemer (keuze co-assistent).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Tot op heden geldt laser als gouden standaard in de behandeling van diabetisch macula oedeem. De laser wordt focaal verricht als er duidelijk aantoonbare lekpunten bestaan (focaal macula oedeem) of in een rooster patroon als er sprake is van diffuse lekkage (diffuus/cystoid macula oedeem). Bij diffuus macula oedeem is het resultaat van de laserbehandeling teleurstellend. Meestal is stabilisatie het best haalbare. Momenteel is er een nieuwe behandeling in gebruik. Het injecteren van een langwerkend corticosteroid, met name triamcinolone acetonide, geeft in de praktijk zeer spectaculaire resultaten. Vaak op korte termijn (dagen) een heel opvallende reductie in oedeem, meestal gekoppeld aan een functieverbetering. Deze farmacologische benadering heeft als grootste voordeel dat er geen maculaire littekens ontstaan zoals bij laser. Het grootste nadeel is de relatief korte werking van ongeveer drie maanden en een sterke neiging tot ontstaan van oculaire hypertensie. Met dit onderzoek hebben we gekeken naar de gevolgen van maculaire laser, in het verleden uitgevoerd, op de resultaten van intravitreale triamcinolone injectie (IVTA) in de behandeling van diffuus diabetisch macula oedeem.

Retrospectief status onderzoek.

47 opeenvolgende ogen van 47 patiënten behandeld met IVTA. Outcome measures: Snellen visus, centrale macula dikte, macula volume zoals gemeten met OCT stratus. Oogdruk (applanatie tonometrie) en Adverse events (zoals endoftamitis) werden opgetekend.

Voortgang en resultaten in 2005:

22 eyes did not receive photocoagulation therapy before IVTA (group 0), 20 eyes were treated once or twice with photocoagulation therapy (group 1), 5 eyes had three to six sessions of laser therapy (group 2). There was no significant difference in VA between the three groups before IVTA ($P = 1.000$; oneway-ANOVA). All groups had maximal VA after 57 – 112 days. Maximal change of VA was seen in group 1 (0.16). In this group VA improved from 0.24 to 0.39. In group 0 maximal change of VA was 0.11 and in group 2 the maximal change was 0.14.

Mean CRT was significantly reduced from $494.2 \pm 170.6 \mu\text{m}$ ($n = 14$) to $252.7 \pm 122.2 \mu\text{m}$. Mean CMV was significantly reduced as well, from $9.52 \pm 2.79 \text{ mm}^3$ ($n = 14$) to $7.42 \pm 0.84 \text{ mm}^3$.

Mean ocular pressure was significantly elevated from 17.1 * 2.95 mmHg to 19.5 * 1.07 mmHg.

Conclusions:

This study seems to indicate that previous laser photocoagulation for diabetic macular edema is not deleterious to the potential visual gain obtainable after treatment with IVTA.

Verwachtingen voor de toekomst:

De studie is afgerond.

Implicaties voor praktijk: IVTA wordt voorbehouden voor gevallen die niet gunstig reageren op laser.

Publicaties en presentaties:

Posterpresentatie:

Wiemer N, P Mulder, **M Veckeneer**. Impact of macular photocoagulation before intravitreal triamcinolone on visual recovery in eyes with diabetic macular edema. Euretina congress, 18 t/m 22 mei 2005 Barcelona, Spanje.

Publicatie:

Wiemer NGM, BCP Polak, **MAH Veckeneer**. Met het oog op diabetisch macula oedeem: Inzichten omtrent huidige en nieuwe behandelingsmogelijkheden. Ingediend bij het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

2005-03

Pharmacologische vitreolysis met beta-amino-propionitrile (BAPN)

Looptijd: april 2005 tot april 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: M. Veckeneer (oogarts).

Onderzoekers: M. Veckeneer (oogarts), Mw. L. van Aken (retina fellow tot 1-4-2006), Universiteit van Gent, L. Derycke (Lab voor experimentele oncologie, Universiteit Gent), R. Cornelissen (Dienst Histologie, Universiteit Gent), L. Pels (NORI Amsterdam), T. Luijckx (Lab Neuro-oncologie, Erasmus Universiteit Rotterdam).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Tot nu toe heeft men de enzymatische wijze van farmacologische vitreolysis bestudeerd. Het nadeel hiervan is dat proteolysis niet alleen tot het vitreum beperkt blijft, maar ook in de retina plaatsgrijpt, en dus toxisch kan zijn voor de retina. Dit project bestudeert farmacologische vitreolysis op niet-enzymatische wijze door middel van beta-amino-propionitrile (BAPN). BAPN is een selectieve inhibitor van de lysyl oxidase enzyme. Lysyl oxidase is een extracellulair enzyme (geproduceerd door o.a. de RPE cellen), dat instaat voor de stabilisatie van collageen fibers door het cross-linken van collageenmolecules tot een georganiseerde 3-dimensionele structuur. Inhibitie van dit enzyme resulteert in collageen dat niet gecross-linked is (McGuigan et al. 1987, Moorhead et al. 1991). We onderzoeken of toediening van BAPN aan collageen type II in vitro en ex vivo leidt tot reorganisatie van het collageen en het opheffen van vitreoretinale tractie.

Voortgang en resultaten in 2005:

In vitro experimenten: Lab voor experimentele oncologie:

- De collageen contractie test.

Opzet: Collageenmengsel waarop of waarin RPE cellen uitgezaaid worden. Het te testen product wordt in het medium van de RPE cellen opgelost. Voor het collageen wordt geopteerd voor collageen type II, aangekocht bij firma US Biological (cat N° C7510-19D). Voor de RPE cellen wordt geopteerd voor RPE3 cellijn, passage 4-6 (Van Aken et al. 2003).

Resultaten: mislukt.

- Overgegaan naar nieuw in vitro model om effect van BAPN op collageen II aan te tonen.

Behandeling van de kippenembryo oogjes met BAPN

embryo's : 8 dagen oud, inspuiten van BAPN oplossing (BAPN 1/1000, 1/500, 1/100)

Controle Ringer.

Onderzoek met TEM en Massa spectrometrie.

Resultaten:

EM – foto's .

Collageen II fibers in untreated : onaangetast.

Collageen II fibers in 1/100 : gefragmenteerd.

Collageen II fibers in 1/500 en 1/1000 : gelijkaardig gefragmenteerd.

Gelchromatografie.

Gels gekleurd met colloidaal blauw – uitsnijden bandjes uit gel op 200 kD.

Analyse d.m.v. MS: verandering in peaks bij BAPN 1/100, suggestief voor collageen fragmentatie, maar nog te verifiëren of het om collageen en/of andere eiwitten gaat.

- In kippenembryo model duidelijk effect van BAPN aangetoond tov controle.

Timelapse experiment voor verdere analyse farmacotherapeutisch effect van BAPN en onderzoek naar toxiciteit.

16 dagen oude kippenembryo's: BAPN 10^{-3} M (1/100) 8 oogjes "BAPN"; Controle 20 ml Ringer oplossing: 8 oogjes "controle".

16 oogjes geselecteerd voor transmissieEM - na variabele tijd gefixeerd: dag 1, dag 3, dag 5 en dag 7.

Selectie van de EM stukjes op LM: uit elk oogje worden 2 zones geselecteerd: 1 at random aan de glasvochtcortex, en 1 at random in de glasvochtkern.

Resultaten:

Glasvochtcortex resultaten: BAPN dag 1, BAPN dag 3, controle dag 1, controle dag 3, en controle dag 5 zijn vergelijkbaar in collageen II fiber structuur. BAPN dag 5 vertoont gefragmenteerde collageen II fibers.

Conclusie: BAPN werkt in vanaf 5 dagen na inspuiting intravitreaal.

Glasvochtcore resultaten: volgen nog.

Toxiciteit: geen argumenten voor enige toxiciteit gevonden met LM noch TEM.

Verwachtingen voor de toekomst:

Opzetten van diermodel.

Publicaties en presentaties:

ARVO poster 2006:

Aken EH van, L Derycke, H Charif, T Luider, R Cornelissen, **M Veckeneer**. Non-enzymatic pharmacologic vitreolysis by beta-aminopropionitrile (BAPN).

Presentation number: 4473. Poster board number: B419.

Publicatie:

In voorbereiding voor Investigative Ophthalmology & Visual Science.

2005-04***Genetisch epidemiologisch onderzoek naar primair open kamerhoek glaucoom***

Looptijd: mei 2005 tot mei 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. H.G. Lemij (oogarts).

Onderzoekers: Dr. H.G. Lemij (oogarts), Mw. Drs. L.M.E. van Koolwijk (arts-onderzoeker),

Prof. Dr. C.M. van Duijn (genetisch-epidemioloog Erasmus MC), Prof. Dr. G.A. Oostra

(moleculair bioloog Erasmus MC), Dr. C.C.W. Klaver (oogarts, epidemioloog Erasmus MC).

Sponsor: SWOO.

Dit onderzoek is een aanvulling op onderzoek 2004-02.

Verslag: zie bij onderzoek 2004-02.

**2. REFRACTIEVE EN RECONSTRUCTIEVE CHIRURGIE VAN HET
VOORSEGMENT****1993-50*****Van Loenen-Martinet cornea fellowship***

Projectleider: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts).

Sponsor: Rotterdamse Vereniging Blindenbelangen.

Doel en opzet van het onderzoek:

In 2005 is Mw. C. Leonhardt als cornea-fellow werkzaam geweest op de cornea-afdeling van het Oogziekenhuis Rotterdam.

Het fellowship heeft een looptijd van een jaar.

Binnen het fellowship heeft zij zich bekwaamd in verschillende aspecten van de corneachirurgie. De nadruk ligt op het verwerven van de basistechnieken. Haar wetenschappelijk onderzoek was gericht op de resultaten van penetrerende keratoplastiek bij siliconen olie keratopathie

Voortgang en resultaten in 2005:

De oogheekundige voorgeschiedenis van patiënten met een siliconenolie keratopathie is divers. Voorlopige resultaten wijzen op een langere overleving van het transplantaat(57 mnd) als de olie verwijderd kan worden, dan als de olie in situ blijft (13 mnd). De vooruitzichten van een helder transplantaat en visus verbetering zijn beperkt. Een andere behandeling voor deze hoornvlies afwijking bij vaak monoculaire patiënten is er echter nog niet. Als gevolg van ziekte heeft zij het onderzoek nog niet kunnen afronden tot een publicatie.

Verwachtingen voor de toekomst:

Gezien de ontwikkelingen binnen de corneachirurgie zal binnen het fellowship meer nadruk komen te liggen op de wetenschappelijke aspecten dan op de chirurgische en klinische aspecten. Hiervoor zal het fellowship herschreven worden zodat ook buitenlandse kandidaten in aanmerking komen het fellowship te volgen.

Publicaties en presentaties:

Voordracht NOG 2005.

Voordracht Europese Cornea Congres in Clermont Ferrant 2005.

z.n.

(Gewijzigd): The Endothelium reflected. Studies on Specular microscopy and endothelial cell damage after new anterior segment eye surgery techniques

Ooit begonnen als: STW-project Posterior Corneal Transplantation (projectnummer 1998-07)

Looptijd: 1 augustus 1998 tot december 2005, dan wel tot en met de promotie in 2006.

Onderzoeker: Drs. B.T.H. van Dooren (AIOS).

Sponsor: SWOO en NWO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Dit project betreft het promotieonderzoek van Bart van Dooren. Vanuit de SWOO bestond er nu nog projectbudget tot eind 2005. We mogen verwijzen naar de vorige jaarverslagen m.b.t. de opzet en inhoud van de 3 “onderzoekspoten”.

Voortgang en resultaten in 2005:

A. Poot 1: Methodologie van non-contact specular microscopy:

1. De validiteitsstudie: het manuscript is in 2005 gepubliceerd in Cornea (zie publicaties en presentaties).
2. De reproduceerbaarheidsstudie: het manuscript is inmiddels gesubmit (zie publicaties).
3. De ijkingsstudie: het manuscript is in 2005 afgemaakt en na veel discussie met een van de mede-auteurs nu gesubmit voor publicatie (zie publicaties).
4. Additioneel nog een theoretisch artikel over optische vertekening bij non-contact specular microscopy in samenwerking met Liesbeth Pels en Tom van den Berg van het NIN. Het manuscript wordt op dit moment gereedgemaakt voor submission (zie publicaties).

B. Poot 2: Lamellaire keratoplastieken:

1. Endothelial cell density after deep anterior lamellar keratoplasty (Melles Technique). American Journal of Ophthalmology 2004.

2. Endothelial cell density after posterior lamellar keratoplasty (Melles techniques): 3 years follow-up. American Journal of Ophthalmology 2004.

3. Additioneel wordt opgenomen de crossectionele studie naar endotheelverlies na PLK (verricht eind 2005). Vervolgetraject van het Jaarverslag voor de SWOO van 2004). Hieruit vloeiden meerdere presentaties en publicaties voort (zie publicaties). Deze studie kon nog uitgewerkt en meegenomen worden omdat het schrijven van de inleiding veel langer duurde dan voorzien.

C. Poot 3: Cataractchirurgie:

1. Corneal endothelial cell density after trypan blue capsule staining in cataract surgery. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2002.

2. Biocompatibility of trypan blue with human corneal cells. Archives of Ophthalmology, 2004.

D. Overige proefschrift en promotie:

De inleiding is in 2005 afgerond en inmiddels in eerste opzet door promotor en copromotor Pels en begeleider Beekhuis gelezen, en moet hierna nog aangepast worden. De summary and perspective is deels klaar maar behoeft nog afwerking. Datum promotie: hopelijk in 2006.

Verwachtingen voor de toekomst:

Nog te verwachten publicaties (zie publicaties). Het afmaken van het proefschrift en de promotie zijn niet gelukt in 2005, maar verwacht wordt dat dit in 2006 wel gaat gebeuren. Verder is het zo dat er in 2006 nog kosten gemaakt worden voortkomend uit activiteiten in het kader van dit project in 2005 (bijv. presentaties, proefschrift, promotie), terwijl het budget op is per eind 2005. Daarom is een verzoek tot verlenging van dit project voor het jaar 2006 gedaan, met een begroting voor een aanvullend onderzoeksbudget.

Publicaties en presentaties:

Publicaties:

Schaick W van, **BT van Dooren**, PG Mulder PG, HJ Völker-Dieben. Validity of endothelial cell analysis methods and recommendations for calibration in Topcon SP2000P specular microscopy. Cornea 2005;24:538-44.

Dooren BTH van, PGH Mulder, **AM Lie**, W van Schaick, G van Rij, **WH Beekhuis**, E Pels. Reproducibility and biological variability of endothelial parameters. Submitted Cornea.

Dooren BTH van, GRJ Melles, **WH Beekhuis**, HJM Völker-Dieben, G van Rij, PGH Mulder, E Pels. Comparison of in-vivo and in-vitro corneal endothelial cell-density measurements. Submitted British Journal of Ophthalmology.

Dooren BTH van, T van den Berg, E Pels, HJM Völker-Dieben, G van Rij, **WH Beekhuis**. Optically induced errors in non-contact microscopic endothelial morphometry, and the effect of abnormal corneal curvature or thickness. In preparation.

Dooren BTH van, PGH Mulder, CP Nieuwendaal, **WH Beekhuis**, GRJ Melles. Endothelial cell density (ECD) after posterior lamellar keratoplasty (Melles technique); 5- 7 years follow-up.

Dooren BTH van. The endothelium reflected : studies on specular microscopy and endothelial cell damage after anterior segment eye surgery. Proefschrift in preparation.

Posters AVRO, Fort Lauderdale, mei 2006:

Dooren BTH van, PGH Mulder, **WH Beekhuis**, GRJ Melles. Endothelial cell density (ECD) after posterior lamellar keratoplasty (PLK): 5-7 year follow-up
Presentation number 2370. Poster board number: B22.

Weenen C, BTH van Dooren, KRM Herman, J van Rooij, H van Cleynenbreugel, L Remeijer. In vivo confocal microscopy of the interface in lamellar surgery of the cornea
Presentation number 1353. Poster board number: B449.
Tevens presentatie European Cornea Conference, Gent, 22-23 juni 2006.

Presentaties:

Endothelial cell density (ECD) loss after posterior lamellar keratoplasty (PLK) and deep anterior lamellar keratoplasty (DALK), 6 years follow-up. Presentatie op de 199^e NOG Jaarvergadering, Maastricht, 2005.

2001-19

Pilot clinical evaluation of an intracorneal inlay for hyperopia

Looptijd: 2002 tot eind 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. G. van Rij (oogarts Erasmus MC).

Onderzoekers: Prof. Dr. G. van Rij (oogarts Erasmus MC), Drs. W.H. Beekhuis (oogarts OZR), Mw. A.E.E. Bras (Focuskliniek) en Dr. F.A.G.J. Eggink (Focuskliniek).

Sponsor: Allergan.

Doel en opzet van het onderzoek:

Bestudering van het effect op de refractie en de biocompatibiliteit van hydrogel intracorneale lenzen voor de correctie van hypermetropie.

Voortgang en resultaten in 2005:

In deze pilot zijn in totaal drie patiënten geïncludeerd; twee patiënten hebben een bilaterale lensimplantatie ondergaan en één patiënt heeft één intra-corneale lens.

Verwachtingen voor de toekomst:

Er is gebleken dat er ondercorrecties te verwachten zijn en er in het interface transparante opacities op kunnen treden. De patiënten in de studie worden verder vervolgd, ook met wave-front analyse en confocale microscopie.

Het onderzoek zal in 2006 worden afgesloten.

Publicaties:

Er zijn geen publicaties verschenen.

2003-01

Bestudering van de immunomodulerende rol van cornea fibroblasten en epitheel cellen bij de immunopathogenese van herpetische stromale keratitis

Looptijd: 2003 tot 2008.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts OZR), Dr. G.M.G. M. Verjans (Instituut Virologie Erasmus MC).

Onderzoekers: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts OZR), Dr. G.M.G. M. Verjans, Prof. Dr. A.D.M.E. Osterhaus, Dr. B.L. Haagmans, Dr. A. Andeweg en Mw. Drs. R. Duan (AIOS) (allen Instituut Virologie Erasmus MC).

Het onderzoek wordt uitgevoerd in samenwerking met de cornea afdeling van Het Oogziekenhuis en vindt geheel plaats binnen het Instituut Virologie Erasmus MC.

Sponsors: SWOO, Stichting voor Ooglijders, de Hoornvliesstichting, de Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid en het Instituut voor Virologie Erasmus MC.

Doel en opzet van het onderzoek:

De afweer reactie in het hoornvlies, die volgt op een herpes simplex virus infectie (HSK), komt overeen met de reacties, die men waarneemt op andere plaatsen in het lichaam. Hoewel deze reactie belangrijk is om de uitbreiding van het virus te beperken, kan zij de functie van het hoornvlies nadelig beïnvloeden door littekenvorming. Deze littekenvorming wordt veroorzaakt door een chronische ontstekingsreactie in de diepere lagen van het hoornvlies.

Onherstelbare beschadiging van het weefsel kan ontstaan doordat de betrokken ontstekingscellen ontstekingshormonen (cytokines/chemokines) produceren die het celtype welke direct betrokken is bij de weefschade, de granulocyt, activeren. T-cellen, macrofagen en corneafibroblasten (cellen, die normaal aanwezig zijn in het hoornvlies) kunnen deze cytokines/ chemokines produceren.

Het doel van het project is de bestudering van de rol van corneafibroblasten en epitheel cellen op de chronische ontstekingsreactie bij herpes simplex virus infecties van het hoornvlies. In eerste instantie alleen *in vitro* en vervolgens *in vivo* (in een diemodel).

Voortgang en resultaten in 2005:

In korte tijd is een mogelijk belangrijk cytokine, betrokken bij het ontstaan van HSK, ontdekt. De rol van dit cytokine: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) genaamd, is nader geanalyseerd.

- RNA niveau: het niveau waarop GM-CSF tot uitdrukking komt is hoger in hoornvliezen van HSK patiënten t.o.v. een niet zieke controle groep.
- Eiwit niveau: cornea fibroblasten produceren hoge concentraties GM-CSF na stimulatie met een cocktail van bepaalde T cel- en macrofaag-specifieke cytokines.
- *In vitro*: GM-CSF activeert en zorgt voor een langere overleving van granulocyten.
- *In vitro*: De concentratie van GM-CSF in supernatanten van corneafibroblast kweken komen overeen met granulocyt activiteit en overleving.

De resultaten van het onderzoek duiden op een mogelijke rol van GM-CSF bij de activatie en overleving van granulocyten, welke betrokken zijn bij het ontstaan van HSK.

Verwachtingen voor de toekomst:

De *in vitro* studies naar GM-CSF zijn afgerond en het manuscript is momenteel ter beoordeling bij het tijdschrift 'Investigative Ophthalmology & Visual Science' (status: conditionally accepted). Er is gestart met het opzetten van het experimentele muizenmodel van de HSK.

Publicaties en presentaties:

Voorlopige resultaten van deze studie zijn gepresenteerd op een klinische avond in het Academisch Ziekenhuis te Leuven. Het project heeft nog niet geleid tot een publicatie.

2003-02

Herpetische keratitis : interactie tussen virus en immuunsysteem

Looptijd: februari 2003 tot februari 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts OZR), Dr. G.M.G.M. Verjans (Instituut voor Virologie Erasmus MC).

Onderzoekers: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts OZR), Dr. G.M.G.M. Verjans, Prof. Dr. A.D.M.E. Osterhaus en Mw. J. van Dun (analiste) (allen Instituut voor Virologie Erasmus MC).

Het onderzoek wordt uitgevoerd in samenwerking met het Instituut voor Virologie Erasmus MC.

Sponsors: SWOO, Stichting voor Ooglijders en het Instituut voor Virologie Erasmus MC.

Doel en opzet van het onderzoek:

Herpes simplex virus keratitis kan ontstaan na een infectie van de cornea met het virus van de voorafgaande infectie (d.w.z. reactivatie van endogeen virus) of een nieuw virus (d.w.z. infectie met exogeen virus). HSV besmetting vindt meestal plaats via de lucht (d.w.z. aerosolen), maar kan ook middels orgaantransplantatie (d.w.z. graft-to-host transmissie) overgedragen worden. Het doel van het project is de bestudering van de factoren van, en de interactie tussen, het virus en het immuunsysteem van de patiënt betrokken bij het ontstaan en het verloop van HSV keratitis.

Voortgang en resultaten in 2005:

De koppeling van de experimentele data aan de klinische data heeft veel meer tijd geveegd dan verwacht omdat de data uit het landelijke follow-up systeem van corneatransplantaties aangevuld moest worden met specifieke informatie.

- PCR analyse van 427 getransplanteerde cornea's duidt op:
 - 48 (11,2 %) cornea's herpes simplex virus type 1 (HSV-1) DNA positief.
 - 7 (1,6%) cornea's HSV-2 DNA positief.
 - 6 (1,4%) cornea's varicella zoster virus (waterpokken virus) DNA positief.
- Er werden geen dubbel infecties met meerdere virussen aangetoond. Patiënten met een HSV-2 of VZV DNA positieve cornea hadden een ziektebeeld dat niet herpesvirus gerelateerd was.
- HSV-1 DNA positieve corneas waren merendeels van patiënten met een herpetische keratitis (71%), Fuchs' dystrofie (17%) of (pseudofake) bulleuze keratopathie (10%).
 - De hoeveelheid virus partikels was gecorreleerd met de leeftijd van de patiënt en de ernst van herpetische keratitis. Infectieus virus en virale transcripten werden alleen aangetoond in de cornea's met een hoog HSV-1 partikel gehalte.
 - Patiënten met een hoog HSV-1 partikel gehalte in hun cornea hadden een slechtere prognose: het transplantaat had een slechtere transplantaat overleving.

De resultaten van het onderzoek duiden op een relatief hoge prevalentie van alpha herpesvirussen (HSV en VZV) in humane corneas. Kwantitatieve HSV-1 PCR op cornea buttons is een mogelijke aanvulling op de diagnostiek na hoornvliestransplantatie en heeft zowel een therapeutische als prognostische waarde.

Verwachtingen voor de toekomst:

Momenteel vindt de statische analyse plaats van de data. Dit jaar zullen twee artikelen over deze data geschreven worden en ter publicatie aan gerenommeerde

Virologische dan wel Oogheelkundige tijdschriften aangeboden worden.
Afwijkend oorspronkelijk plan:
Onderdeel "D" zal, gezien de resterende tijd, niet uitgevoerd worden.

Publicaties en presentaties:

NOG 2005:

- Verjans GMGM, J van Dun, HGM Niesters, ADME Osterhaus en **L Remeijer**
Prevalentie van alpha herpesvirussen in corneas: retrospectieve studie van 427 getransplanteerde corneas.
- **Remeijer L**, J van Dun, HGM Niesters, ADME Osterhaus, GMGM Verjans
Prevalentie van HSV-1 DNA in cornea rims.

World Cornea Congress:

Remeijer L, J van Dun, HGM Niesters, ADME Osterhaus, GMGM Verjans
Prevalence of human alpha herpesvirus DNA in corneas: retrospective study of 427 recipient corneas.

2003-04

Intrastromale ringsegmenten bij keratoconus ter verbetering van de uncorrected visual acuity (UCVA) en/of ter verbetering van contactlens tolerantie

Looptijd: maart 2003 tot maart 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Drs. A.J.M. Geerards (oogarts).

Onderzoekers: Mw. Drs. A.J.M. Geerards (oogarts) en W. Vreugdenhil (contactlens specialist, optometrist).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Mensen met keratoconus die contact lens intolerant zijn geworden, krijgen twee hemi-circulaire PMMA ringsegmenten in het stroma van de cornea ter verbetering van de ongecorrigeerde gezichtsvermogen

Voortgang en resultaten in 2005:

In 2004 zijn er 16 patiënten geopereerd. In 2005 zijn 19 patiënten geopereerd. Tot heden hebben er 56 vooronderzoeken plaats gehad om de geschiktheid voor de operatie te bepalen. In de follow-up zijn er 15 personen met een afgeronde follow-up van een jaar, 24 met een follow-up van 6 maanden en 30 met een follow-up van 3 maanden. Preoperatieve UCVA 0,15 (0,1-0,5), na 1 maand 0,26 (0,05-0,7), 3 maanden 0,28 (0,05-0,8), 6 maanden 0,25 (0,05-0,8) en 12 maanden 0,27 (0,1-0,8). BCVA verbeterde van preoperatief 0,45 naar 0,62 na een jaar. Iedereen heeft een instabiele refractie de eerste 2 maanden. Meest vermelde bijwerking is gevoeligheid bij wrijven in de ogen (n= 24).

Bij twee patiënten zijn de ringsegmenten verwijderd. Een in verband met extrusie door onvoldoende diepte, een bij extreme konus zonder merkbaar resultaat.

Publicaties en presentaties:

Er zijn geen publicaties verschenen.

Presentatie: 17 december 2005: symposium Gortzak-Moorstein, Artis Amsterdam: Intacs bij keratoconus.

2003-11

A 3-month evaluation of the safety and efficacy of the sub-epithelial separator (SES) for the surgical treatment of myopia

Looptijd: november 2003 tot augustus 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Drs. J. van Rooij (oogarts).

Onderzoekers: Drs. J. van Rooij (oogarts) en Mw. Drs. A.F.G. Jansen (AIOS).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

In deze studie zullen de resultaten na behandeling met LASEK worden vergeleken met de resultaten na gebruik van de SES (Sub-Epithelial Separator). Dit is een recent ontwikkelde stompe microkeratoom waarmee het epitheel, zonder gebruik van alcohol, van de cornea kan worden verwijderd. Hierna wordt de laserbehandeling verricht en vervolgens kan het epitheel weer teruggelegd worden. Randomisatie geschiedt per oog. Dat wil zeggen dat elke patiënt beide behandelingen ondergaat. Welk oog met de SES wordt behandeld en welk oog een LASEK zal ondergaan wordt bepaald a.d.v. een randomisatielijst.

Voortgang en resultaten in 2005:

Aanvang november 2003. De eerste 5 patiënten zijn geïncludeerd en met beide technieken behandeld. De verwachting is dat de inclusie in de eerste helft van 2006 afgerond kan worden.

Publicaties en presentaties:

In 2005 zijn geen publicaties verschenen en geen presentaties gegeven.

2003-12

LASEK versus 'modified' PRK in low to moderate myopia: effectiveness, haze and pain perception

Looptijd: november 2003 tot augustus 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Drs. J. van Rooij (oogarts).

Onderzoekers: Drs. J. van Rooij (oogarts) en Mw. Drs. A.F.G. Jansen (AIOS).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Het betreft een prospectief gerandomiseerde studie waarin de resultaten na behandeling met LASEK worden vergeleken met de resultaten na behandeling met 'modified' PRK. Patiënten met een myopie tussen $-1,5$ en -6 SE en een cilinder tot -3 werden geïncludeerd. De randomisatie is voor twee ogen, wat wil zeggen beide ogen van de patiënt dezelfde behandeling krijgen.

Gedurende een jaar wordt een aantal parameters gescoord, waaronder de ongecorrigeerde visus, de best gecorrigeerde visus, de tevredenheid, de ervaren pijn en het aantal ingenomen pijnstillers. Tevens zal de haze objectief gescoord worden m.b.v. fotografie.

Voortgang en resultaten in 2005:

Aanvang inclusie november 2003. Er zijn 35 patiënten geïncludeerd en naar verwachting zullen alle patiënten september 2006 zijn geïncludeerd.

Publicaties en presentaties:

Er zijn nog geen presentaties gegeven of publicaties verschenen.

2003-14

De behandeling van resterend astigmatisme na pterygiumchirurgie door middel van arcuate keratotomie met de Terry/Schanzlin astigmatoom

Looptijd: 2004-2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Drs. H. van Cleynenbreugel (oogarts).

Onderzoekers: Drs. H. van Cleynenbreugel (oogarts).

Sponsor: SWOO.

Voortgang en resultaten in het verslagjaar:

Tussen het starten van de studie en maart 2005 werden er 9 patiënten geïncludeerd in de studie (cfr vorig verslag, maart 2005).

Op het aantal geïncludeerde patiënten tussen maart 2005 en augustus 2005 is geen zicht.

Tussen augustus 2005 en 1 mei 2006 werden er 15 patiënten volledig onderzocht in Groep 1: zij kregen allen een onderzoek voor en na pterygiumchirurgie.

4 patiënten werden geïncludeerd in de studie maar kregen nog geen onderzoek of operatie.

Er werden in deze periode dus 19 (15 + 4) patiënten geïncludeerd in de studie.

Op dit moment zijn nog geen patiënten doorgestroomd van Groep 1 naar Groep 2. De reden hiervoor is dat bij alle patiënten het astigmatisme na pterygiumchirurgie zover terugliep dat er geen indicatie was voor astigmatisme correctie.

Op dit moment zijn dus in het totaal minstens 28 (19 + 9) patiënten geïncludeerd in de studie sedert de aanvang. Het reële aantal ligt waarschijnlijk rond de 34 omdat ik schat dat er tussen maart 2005 en augustus 2005 nog een 6-tal patiënten zullen geïncludeerd zijn.

Verwachtingen voor de toekomst:

Nog steeds bereiken niet alle namen van patiënten die in aanmerking komen voor onderzoek de onderzoeker. Hiervoor zal de aandacht gevraagd worden van de cornea-artsen. Soms liep het ook mis met de afspraken. Daarom werd het boeken van de onderzoeken en de OK's overgedragen aan N. Gijzen, spreba. Zij houdt nu zicht op de data en afspraken.

De plotselinge afwezigheid van H. Bij de Vaate heeft de voortgang van de studie uiteraard bemoeilijkt. Hierdoor zijn er 4 patiënten uit de studie komen te vallen. Het pre- en postoperatieve onderzoek wordt nu uitgevoerd door B. van Dooren, welke op zijn dinsdagochtend spreekuur hiervoor ruimte krijgt als er zich onderzoekspatiënten aanmelden. Dit is een tijdelijke oplossing tot het onderzoek weer kan worden overgenomen door H. Bij de Vaate of een andere research nurse of optometrist.

2004-01

In vivo confocale microscopie van de cornea

Looptijd: april 2005 tot oktober 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts).

Onderzoekers: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts), Mw. Drs. C. Weenen (arts-onderzoeker).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Het doel van dit onderzoek is een inventarisatie van de mogelijkheden van de in vivo confocale microscoop bij de bestudering “in vivo” van pathologische aandoeningen en genezingsprocessen van de cornea. Het onderzoek bestaat uit verschillende deelprojecten. De nadruk binnen dit project ligt op “kwalitatieve” onderzoeken van de cornea.

Voortgang en resultaten in 2005:

Het project is in april 2005 van start gegaan met de komst van Christien Weenen als arts-onderzoeker. Het onderzoek heeft een looptijd van 18 maanden.

Van de meest voorkomende cornea-afwijkingen zijn opnames gemaakt, om de relatie tussen spleetlamp onderzoek en in vivo confocale microscopie vast te leggen.

Case studies:

- Epikeratoplastiek: artikel in voorbereiding wachten op PA van button (OK datum: 31-01-2006) via IOI Linda Müller
- Maligne atypie bij Melanosis corneae
 - Case report C. Weenen eerste auteur in voorbereiding
- X-linked Ichtyosis bij 2 broers in samenwerking met RMMA Nuijts Maastricht.
- Er zijn een groot aantal patiënten (n=150) met herpetische keratitis onderzocht . De nadruk van dit onderzoek ligt op het vergelijken van het beloop van stromale keratitis met spleetlamp onderzoek en de in vivo confocale microscopie. Relateren aan klinische gegevens.

Verwachtingen voor de toekomst:

- Onderzoek intracorneale reflectie van licht in normale ogen en ogen met lamellaire chirurgie of ontstekingen.
- Bepalen of het mogelijk is om de confoscan beelden te gebruiken in de behandeling van stromale HSV keratitis.
- Dier experimenteel onderzoek: relatie beeld in vivo confocale microscopie en PA .

Publicaties en presentaties:

Het onderzoek heeft nog niet geleid tot publicaties.

Presentaties:

In vivo confocale microscopie van de cornea:

- Kleine refereeravond Oogziekenhuis Rotterdam 13-09-2005.
- Vergadering cornea werkgroep NOG 16-09-2005.

2004-01 A

In vivo confocale microscopie van herpetische epitheliale keratitis

Looptijd: april 2005 tot juli 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts).

Onderzoekers: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts), Mw. Drs. C. Weenen (arts-onderzoeker).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Het doel van deze studie is het aantonen van de relatie tussen de subbasale zenuw plexus van het cornea-epitheel en het vertakkingpatroon van epitheliale herpes keratitis met behulp van in vivo confocale microscopie.

Voortgang en resultaten in 2005:

Het onderzoek is in april 2005 van start gegaan met de komst van C. Weenen als arts-onderzoeker.

De beelden die verkregen worden met in vivo confocale microscopie tijdens een actieve fase van een epitheliale herpes keratitis overstralen de zenuwen van de subbasale plexus van het cornea-epitheel zodanig, dat de vraagstelling van dit onderzoek met behulp van de confoscan niet beantwoord zal kunnen worden. Wel wordt in een klinisch rustige fase een beschadiging waargenomen van de subbasale plexus die verschilt van een traumatische verwonding van de cornea.

Het manuscript "A hypothesis for the dendritic pattern of epithelial herpes simplex virus keratitis" zal herschreven worden met inclusie van deze gegevens.

Verwachtingen voor de toekomst:

De bestudering van de relatie tussen de subbasale zenuw plexus van het cornea-epitheel en het vertakkingpatroon van epitheliale herpes keratitis met behulp van in vivo confocale microscopie is afgerond.

Tijdens het onderzoek van een aantal patiënten met herpetische epitheliale keratitis (n=10) blijkt niet alleen het stroma onder het ontstoken epitheel te reageren op de infectie maar zijn er afwijkingen door de gehele cornea waarneembaar. De klinische relevantie van deze bevindingen zullen onderwerp zijn van een vervolgstudie.

Publicaties en presentaties:

Presentaties:

1. Kleine en grote refereeravond van het Oogziekenhuis Rotterdam.
2. Corneawerkgroep vergadering 16-09-2005.
3. Klinische bijeenkomst Katholieke universiteit Leuven afdeling Oogheelkunde.

2005-02

More efficient use of corneal donor donations: the Dutch Lamellar Corneal Transplantation Study (DLCTS study)

Looptijd: 2005-2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. R.M.M.A. Nuijts (oogarts Academisch Ziekenhuis Maastricht) en Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts OZR).

Onderzoekers: Dr. R.M.M.A. Nuijts (oogarts Academisch Ziekenhuis Maastricht) en Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts OZR), Dr. A. Ament (afdeling BEOZ, Universiteit Maastricht), Dr. T.J.P. van den Berg (Nederlands Ophthalmic Research Institute, Amsterdam), Prof. Dr. H.E. Edelhauser (Emory Eye Research, Atlanta USA), Dr. M.D. Nijkamp (Maastricht Health Research Institute for Prevention and Care, Universiteit Maastricht), Mw. Dr. E. Pels (Cornea Bank, Netherlands Ophthalmic Research Institute, Amsterdam), Prof. Dr. G. van Rij (oogarts Erasmus MC), Dr. J.S.A.G. Schouten (afdeling oogheelkunde Academisch Ziekenhuis Maastricht).

Sponsors: ZonMW en een kleine bijdrage van de SWOO.

Voortgang en resultaten in 2005:

Start studie: 1 januari 2005, hoewel de studie door omstandigheden (femtosecondlaser-trials met donorhoornvliesen in proefopstelling in wetlab) in feite pas effectief van start is gegaan op 1 april 2005.

Sedert het begin van de studie werden 76 ogen geïnccludeerd, waarvan er 3 door Het Oogziekenhuis Rotterdam werden aangeleverd.

49 ogen werden geïnccludeerd in het PLK versus PKPL gedeelte (2 ogen door Het Oogziekenhuis Rotterdam).

27 ogen werden geïnccludeerd in het DALK versus PKPL gedeelte (1 oog door Het Oogziekenhuis Rotterdam).

De totale voortgang van de studie loopt achter op de vooropgestelde inclusie-planning indien 1 januari 2005 als het begin van de studie wordt aangehouden (volgens planning: 92 patiënten). Indien 1 april 2005 als effectieve start van de studie wordt aangehouden gaat de inclusie zoals vooropgesteld (in theorie zouden er dan minstens 67 patiënten moeten geïnccludeerd zijn, wat ook het geval is).

De inclusie door Het Oogziekenhuis Rotterdam loopt achter op de vooropgestelde planning (6 patiënten per jaar voor elk operatietype).

Verwachtingen voor de toekomst:

Recent heeft er overleg plaatsgevonden in het cornea-team om de inclusie van patiënten te verbeteren.

De volgende maatregelen worden genomen:

- Meer patiënten inlichten over de studie, alle potentiële kandidaten informed consent en patiënteninformatie meegeven op de poli.
- Patiënten na enkele weken opbellen met vraag of ze bijkomende informatie willen of vragen hebben.
- Tot nader order geen nieuwe trials met andere operatietechnieken, met name voor keratoconus andere kandidaten voor DALK versus PKPL gedeelte.

2005-12

Introduction of the Dohlman-Doane Keratoprosthesis type I

Looptijd: oktober 2005 tot juli 2011.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts).

Onderzoekers: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Door dit onderzoek kan ervaring opgedaan worden met de Boston Kpro Type 1, een voor Nederland nieuw kunsthoornvlies. Er kan een vergelijking gemaakt worden met andere typen kunsthoornvliesen die tot nu toe gebruikt zijn en andere operatietechnieken waarvoor deze patiëntengroep in aanmerking komt.

Voortgang en resultaten in 2005:

Het project is in oktober 2005 van start gegaan. De eerste patiënt is in december 2005 geïnccludeerd in de studie. De ingreep is succesvol verlopen. Het vervolg van de patiënt in het verslag jaar is te kort om uitspraken te doen over de voortgang van de studie.

Verwachtingen voor de toekomst:

Naar verwachting zullen in 2006 5 patiënten geïnccludeerd kunnen worden.

Het gehele onderzoek zal 7 jaar in beslag nemen. Naar verwachting 2 jaar van inclusie van de patiënten en 5 jaar follow-up om een vergelijking met andere operatie technieken mogelijk te maken.

Publicaties en presentaties:

Geen.

2005-25

The survival of penetrating corneal graft in Fuchs endothelial dystrophy comparing patients with and without contact lens

Looptijd: december 2005 tot maart 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Drs. A.J.M. Geerards (oogarts).

Onderzoekers: Mw. Drs. A.J.M. Geerards (oogarts), Mw. Drs. F. Keramatie (arts-onderzoeker).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

As Fuchs' endothelial dystrophy advances, visual acuity deteriorates and penetrating keratoplasty (PKP) forms the last resort to improve vision. Some patients have been indicated to wear a contact lens postoperatively, while others have not. This study, retrospectively, investigates the effect of contact lens wearing on graft survival.

Objective: Evaluation of the effect of post-operative wearing of a contact lens on corneal graft survival in patients with Fuchs' endothelial dystrophy.

Study design: Retrospective chart study of patients with Fuchs' endothelial dystrophy who received a corneal transplant in the Eye Hospital Rotterdam between 1995 and 2001.

Study population: N=175 (post-op contact lens: 57, no contact lens: 118).

Main study parameters/endpoints: Graft failure or Immunological rejection.

Publicaties en presentaties:

Er zijn geen publicaties verschenen.

Presentaties:

- Europese Cornea conferentie juni 2006 te Gent, België.
- ERSCR te London, september 2006.

Beide aangemeld en geaccepteerd.

3. DIAGNOSTIEK EN CHIRURGIE VAN TRAAANWEGEN, ADNEXAE EN ORBITA

2001-27

Genetische differentiatie van hoog en laag risico oogmelanoom patiënten door middel van microarray technologie

Looptijd: oktober 2002 tot oktober 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. H.T. Brüggewirth (moleculair bioloog Erasmus MC).

Onderzoekers: Mw. Dr. H.T. Brüggewirth (moleculair bioloog Erasmus MC), Dr. G.P.M. Luyten (oogarts Erasmus MC), Mw. Dr. J.E.M.M. de Klein (cytogeneticus Erasmus MC) en Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts OZR).

Onderzoek Erasmus MC met medewerking van Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts OZR).

Sponsors: SWOO, Nederlandse Kankerbestrijding en Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid.

Doel en opzet van het onderzoek:

In oogmelanomen zijn tumor specifieke chromosomale afwijkingen gevonden, zoals verlies van de top van chromosoom 1 (1p), verlies van chromosoom 3 en een extra kopie van chromosoom 8q. Ons onderzoek richt zich op de isolatie en karakterisatie van deze genen.

Voor de isolatie van genen willen we een selectie van ons goed gekarakteriseerde tumormateriaal analyseren met behulp van genomische (SWOO 2002-18) en expressie arrays (dit project).

Aan de hand van expressieprofielen van een aantal specifieke groepen tumoren van oogmelanoom patiënten willen we genen identificeren, die differentieel tot expressie komen in de verschillende subgroepen van patiënten.

Voortgang en resultaten in 2004 en 2005:

Van een 60-tal oogmelanoom patiënten is uit de ingevroren tumormateriaal RNA geïsoleerd en na een kwaliteitscontrole is dit RNA gehybridiseerd op Affymetrix oligonucleotide-arrays. Voor expression profiling hebben we de Affymetrix GeneChips[®] Human Genome U133 Plus 2.0 gebruikt. Deze chip heeft 54,675 probe sets (dit zijn 38,500 genes). De ruwe data zijn bewerkt en genormaliseerd en met de hulp van de afd bio-informatica (Drs. E. Lodder) zijn we bezig de verschillende pathways en genen in kaart te brengen. De selectie van deze tumoren is zo gemaakt dat een mogelijke relatie met expressiepatroon en bekende chromosoomafwijking mogelijk is (5 groepen tumoren van elk 10 tumoren en resp A) -1, -3, +8; B)-1, -3, -8; C)-1,3; D)1, -3 en E) 1,3). Uit deze tumoren is ook materiaal genomen voor het verkrijgen van DNA.

Verwachtingen voor de toekomst:

1. We verwachten genen te vinden die verschillend tot expressie komen in tumoren van patiënten met een slechte prognose en in tumoren van patiënten met een betere prognose.
2. Relevante genen zullen geselecteerd worden voor de productie van kleinere, diagnostische chips.

Publicaties en presentaties:

Publicaties:

Kilic E, HT Brüggewirth, MM Verbiest, EC Zwarthoff, CM Mooy, GP Luyten, A de Klein. RAS-BRAF kinase pathway is not involved in uveal melanoma. *Melanoma Research* 2004; 14:203-205.

Kilic E, T Stijnen, PT de Jong, CM Mooy, WM Eijkenboom, PJ Ringens, GP Luyten. Reduced melanoma-related mortality in uveal melanoma by preenucleation radiotherapy. *Archives of Ophthalmology* 2005;123:1363-1367.

Kilic E, W van Gils, E Lodder [et al.]. Clustering analysis of clinical and cytogenetic aberrations in uveal melanoma. Submitted 2005.

Kilic E, H Brüggewirth, N Rayman, N Naus, A Klein: \square Np73 expression in uveal melanoma cell lines. Submitted 2005.

Presentaties :

Gils W van. Microarray technologie toegepast bij oogmelanomen. NOG 2004.

Gils W van. Analysis of critical regions on chromosome 1, 3 and 8, associated with clinical endpoints in uveal melanoma, using DNA-chip technology. AIO (MGC) 2004 (posterpresentatie).

Gils W van. Array technologie toegepast op oogmelanomen. NOG 2005.

Gils W van. Array technology applied to uveal melanoma. MGC-CRUK AIO workshop 2005.

Gils W van. Expression and genomic array analyses of uveal melanoma samples. Fragilome meeting Heidelberg 2005.

2002-12

Protocol 'Kwaliteit van Leven (KvL) en kosten bij (oogsparende) behandeling van oogmelanoom

Looptijd: 2002-2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Prof. Dr. P.C. Levendag (afd. radiotherapie Erasmus MC) en Dr. G.P.M. Luyten (oogarts Erasmus MC).

Onderzoekers: Dr. G.P.M. Luyten (oogarts Erasmus MC), Mw. Drs. K. Muller (afd. radiotherapie Erasmus MC), Prof. Dr. P.C. Levendag (afd. radiotherapie Erasmus MC), C.A. van Santen (afd. Oogheelkunde Erasmus MC), Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts OZR), Mw. Dr. C.A. Uyl-de Groot (iMTA, Erasmus MC), Dr. H.J. Duivenvoorden (Afdeling Medisch psychologie, Erasmus MC) en H.J. Verzijl (medisch student, Erasmus MC).

Onderzoek Erasmus MC met medewerking van Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts OZR).

Sponsor: Erasmus MC.

Er is voor dit onderzoek geen voortgangverslag over 2005 ontvangen. Dit is de tekst uit het jaarverslag over 2004.

Doel en opzet van het onderzoek:

Van oudsher bestaat de behandeling van het oogmelanoom uit het verwijderen van het oog (enucleatie). Vanaf 1970 zijn er diverse oogsparende behandelingen ontwikkeld met als belangrijkste doel het oog intact te laten en de visus zoveel mogelijk te sparen zonder dat daarbij een verhoogd risico op metastasen ontstaat. Verbetering van de kwaliteit van leven is één van de belangrijkste redenen om een oogsparende behandeling bij oogmelanomen toe te passen. Uit recent onderzoek is gebleken dat er geen verschil bestaat in levensverwachting van patiënten die werden geënuceerd en patiënten die met een oogsparende methode werden behandeld. Mate en vorm van morbiditeit hangen respectievelijk af van de grootte van de tumor en de aard van de behandeling. Hoe deze morbiditeit zich vertaalt in kwaliteit van leven is echter onbekend.

Tot voor kort was enucleatie (verwijdering van het oog) de standaardbehandeling in het Erasmus MC en Het Oogziekenhuis Rotterdam. Sinds eind 1999 bestaat op de afdeling Radiotherapie van het Erasmus MC de mogelijkheid om deze groep patiënten oogsparend te behandelen met stereotactische radiotherapie.

Uit de literatuur is bekend dat beide behandelingen een gelijke tumorcontrole en overleving hebben. Bij een keuze voor behandeling zal dus met name kwaliteit van leven een belangrijk criterium zijn.

In deze studie wordt de kwaliteit van leven gemeten bij patiënten met een oogmelanoom. Dit zal onderzocht worden in een groep patiënten die behandeld wordt met enucleatie en een groep die behandeld wordt met stereotactische radiotherapie. Vanwege medisch-ethische

redenen is randomisatie niet mogelijk; patiënten kiezen zelf welke behandeling zij willen ondergaan. Bij een tumordikte van > 12 mm en / of een tumor diameter > 16 mm is stereotactische radiotherapie niet de meest effectieve behandeling.

Het uiteindelijke doel is te bepalen of er, naast medische uitkomsten, verschil is in kwaliteit van leven tussen de twee behandelingen. Kwaliteit van Leven wordt geoperationaliseerd middels het begrip 'welbevinden'. Welbevinden wordt gemeten door 4 generieke vragenlijsten en 1 ziektespecifieke vragenlijst. Middels deze vragenlijsten worden gemeten: angst; angst in de vorm van depressie, fysieke gevolgen, stemming en ziektespecifieke aspecten.

Macro-economisch gezien is het dan interessant te kijken naar de kosten van twee behandelingen met een zelfde behandelresultaat. Berekend zullen worden de kosten als gevolg van productieverlies bij betaald en onbetaald werk (indirecte kosten) door middel van de vragenlijst Ziekte & Werk, ontwikkeld door het iMTA (Hakkaart et al.). De behandelgerelateerde (directe) kosten per patiënt zullen berekend worden aan de hand van de stappen die de patiënt doorloopt in het behandelproces.

Het onderzoek loopt 5 jaar. De baseline is de vragenlijst die ingevuld wordt voor de behandeling, vervolgens wordt gemeten na 2, 6, 12, 24, 36, 48 en 60 maanden na behandeling. Dit onderzoek loopt nog door tot 2007.

Voortgang en resultaten:

Het onderzoek is gestart in januari 2002. Tot en met april 2005 zijn 64 patiënten geïnccludeerd, waarvan 33 mannen en 31 vrouwen. De meerderheid van de patiënten heeft stereotactische radiotherapie ontvangen. 24 van de 64 patiënten hebben een enucleatie ondergaan.

Inmiddels zijn alle vragenlijsten in een database opgeslagen en worden op dit moment geanalyseerd in samenwerking met H.J. Duivenvoorden, afdeling medisch psychologie Erasmus MC. Het manuscript is te verwachten aan het eind van 2005.

Publicaties:

Muller K, PJCM Nowak, C de Pan, JP Marijnissen, **DA Paridaens**, P Levendag, GPM Luyten. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005;63(1):116-122.

2002-18

Analyse van kritische regio's op chromosoom 1, 3 en 8 geassocieerd met klinische eindpunten bij oogmelanoom patiënten

Looptijd: oktober 2002 tot oktober 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. J.E.M.M. de Klein (moleculair bioloog Erasmus MC), Dr. G.P.M. Luyten (oogarts Erasmus MC) en Dr. C.M. Mooy (patholoog Erasmus MC).

Onderzoekers: Dr. J.E.M.M. de Klein (moleculair bioloog Erasmus MC), Dr. G.P.M. Luyten (oogarts Erasmus MC), Dr. C.M. Mooy (ophthalmopatholoog Erasmus MC) en Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts OZR).

Onderzoek Erasmus MC met medewerking van Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts OZR).

Sponsor: Koningin Wilhelmina Fonds.

Doel en opzet van het onderzoek:

Het ontstaan en progressie van kanker wordt normaliter voorafgegaan door genetische veranderingen in cellen. Ook in oogmelanomen zijn tumorspecifieke chromosomale afwijkingen aanwezig, met name verlies van de top van chromosoom 1 (1p), verlies van chromosoom 3 en een extra kopie van de lange arm van chromosoom 8 (8q). Wij veronderstellen dat er op deze chromosomen tumor suppressor genen en/of oncogenen gelegen zijn die een rol spelen bij het ontstaan en de progressie van oogmelanomen. Tumoren met structurele chromosomale afwijkingen zullen worden geanalyseerd door middel van comparatieve genomische hybridisatie op genomische arrays (array-CGH) en FISH met BAC (bacteriële artificiële chromosomen) klonen. Op deze manier kan met grote precisie en snelheid worden vastgesteld welke stukken van chromosoom 1 en 3 verloren gegaan zijn en welk gedeelte van chromosoom 8 geamplificeerd is.

Voortgang en resultaten in 2004 en 2005:

Comparatieve genomische hybridisatie op metafases, een techniek vergelijkbaar met array-CGH wordt binnen onze groep al succesvol toegepast. Met behulp van array-CGH kan echter een veel hogere resolutie verkregen worden. Een aantal oogmelanoom cellijnen zijn geanalyseerd m.b.v. commerciële genomische arrays (Spectral Genomics). De resultaten corresponderen goed met eerder gevonden cytogenetische afwijkingen. Voor productie van onze “custom-made” array werken we samen met de humane genetica Gent (Prof. Dr. Speleman en Dr. B. Menten). Ten behoeve van deze experimenten ook DNA geïsoleerd uit vriescoupe materiaal van primaire tumoren. Een aantal kleinere chromosoom afwijkingen: kleine deletie op chromosoom 6q; partiële deleties op chromosoom 3 en 8 en deleties op chromosoom 1p zijn nader bestudeerd en met FISH gekarakteriseerd. Manuscripten van deze bevindingen zijn in bewerking of submitted.

Verwachtingen voor de toekomst:

We zullen een beter inzicht verkrijgen in welke specifieke genen uit de betrokken regio's een rol spelen in de progressie van oogmelanomen en mogelijk tot een betere diagnostische screening komen.

Papers over structurele deleties en partieel verlies van 1, 3 and 8 zijn in voorbereiding . Ook zal Walter van Gils eind 2006 zijn PhD thesis afronden.

Publicaties en presentaties:

Publicaties:

Brüggenwirth H, E Kiliç, M Verbiest, A Verhoeven, N Naus, G Luyten, A de Klein. Fine mapping of two structural deletions at chromosome 3p and 3q in a uveal melanoma cell lines. Submitted 2005.

Presentaties:

Verbiest M. Chromosoom 8q amplificaties. NOG 2004.

Verbiest M. Chromosoom 3 deleties in oogmelanoom cellijnen. NOG 2005.

2004-07

Genetische indentificatie van hoog risico uveamelanoom door nadere analyse van kritische regio's op chromosoom 1

Looptijd: november 2004 tot mei 2005 (gaat over in onderzoek 2005-07).

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. J.E.M.M. de Klein (klinisch cytogeneticus Erasmus MC) .

Onderzoekers: Mw. Drs. H.W. Mensink (AIOS), Mw. Dr. J.E.M.M. de Klein (klinisch

cytogeneticus Erasmus MC), Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts) en Dr. G.P.M. Luyten (oogarts Erasmus MC).

Sponsor: Koningin Wilhelmina Fonds.

Dit onderzoek is onderdeel van onderzoek 2002-18.

Doel en opzet van het onderzoek:

Het ontstaan en de progressie van kanker wordt doorgaans vooraf gegaan door (epi-) genetische veranderingen in cellen. In uvea melanomen zijn een aantal tumor-specifieke chromosomale afwijkingen bekend: verlies van de top van chromosoom 1 (1p), verlies van chromosoom 3, afwijkingen van chromosoom 6 en een extra kopie van chromosoom 8q. Opmerkelijk is dat ook amplificatie van chromosoom 1p voorkomt.

Doel van dit onderzoek is de regio van amplificatie op chromosoom 1 te identificeren en de overlap met het gebied van deletie op chromosoom 1 te bepalen om vervolgens het gen met de meeste invloed op tumorprogressie te karakteriseren.

Voortgang en resultaten in 2005:

Uit onze database blijken twaalf melanomen amplificatie op chromosoom 1p te hebben.

Opvallend is dat het om gemiddelde tot grote melanomen gaat (gemiddelde tumor diameter: 16mm). De gemiddelde overleving van deze groep patiënten is 31 maanden.

Bij 9/12 melanomen met winst op chromosoom 1p was er tevens amplificatie op andere chromosomen resulterend in een aneuploidie.

Aanvankelijk zijn deze melanomen geanalyseerd middels comparatieve genomische hybridisatie (CGH). Deze techniek was niet geschikt voor de regio op chromosoom 1p36, omdat dit gebied -rond de telomeer- achtergrondruis veroorzaakt.

Vervolgens zijn de tumoren geanalyseerd met fluorescentie in situ hybridisatie (FISH).

Het blijkt dat winst van chromosoom 1 p niet beperkt is tot een klein gebied maar vaak groter is dan op grond van de cytogenetica verwacht werd. Het is dus met deze technieken niet mogelijk een klein, kritisch gebied van winst op chromosoom 1p te identificeren.

Wel toonden de experimenten verschillende klonen met elk andere chromosomale afwijkingen aan, duidend op intratumor heterogeniteit.

Verwachtingen voor de toekomst:

Deze studie heeft geleid tot SWOO-project 2005-07 'Intratumor heterogeniteit bij uvea melanomen'. De focus van het onderzoek ligt bij dit project.

In 2006 een poster presentatie op ARVO en er zal een artikel worden geschreven over de slechte prognose van aneuploide melanomen.

Publicaties en presentaties:

Publicaties:

Kilic E, W van Gils, A Azmani, NC Naus, H Douben, **HW Mensink, D Paridaens**, CM Mooy, JU Prause, GPM Luyten, A de Klein. Chromosome imbalances in familial uveal melanoma detected by comparative genomic hybridisation. Submitted.

Presentaties:

Mensink HW: "Chromosoom 1p aneuploidie in hoog risico uvea melanomen". NOG 2005.

2005-07

Intratumor heterogeniteit in uvea melanomen

Looptijd: augustus 2005 tot augustus 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: : Mw. Dr. J.E.M.M. de Klein (klinisch cytogeneticus Erasmus MC).

Onderzoekers: Mw. Drs. H.W. Mensink (AIOS), J.W.C. Vaarwater (moleculair biologisch analist Erasmus MC), Mw. Dr. J.E.M.M. de Klein (klinisch cytogeneticus Erasmus MC), Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts) en Dr. G.P.M. Luyten (oogarts Erasmus MC).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Onderzoek naar de heterogeniteit bij uvea melanomen. Dit kan op verschillende niveaus en zowel op histologisch als op genomisch niveau kan er variatie bestaan binnen één tumor. Dit kan gevolgen hebben voor de diagnostiek bij deze tumoren en hierop zal het onderzoek zich richten.

Ook zullen we naar heterogeniteit bij irismelanomen kijken. Deze zeldzamere vorm vertoont klinisch reeds een interessant beloop, waarbij variabiliteit binnen het melanoom opvalt.

Het uiteindelijke doel van deze studie is het verbeteren van diagnostiek bij uvea melanoom patiënten. Daarnaast hopen we meer kennis te vergaren over (epi-)genetische veranderingen die aan tumorigenese ten grondslag liggen.

Voortgang en resultaten in 2005:

In het eerste half jaar van dit project zijn een aantal tumoren met een uitgesproken heterogeen karakter geselecteerd op grond van de reeds aanwezige chromosoomdata (bv verschillende klonen in de tumor).

M.b.v. een nieuwe interfases FISH techniek, te weten FISH op paraffinecoupes, kunnen we nagaan of dit correspondeert met klonen die heterogeen in de tumor voorkomen.

Behalve dat deze techniek uitermate geschikt is voor het aantonen van klonen met verschillende chromosomale afwijkingen binnen een klein tumoroppervlak, is deze ook geschikt voor het onderzoek naar chromosoom afwijkingen in irismelanomen (klein en moeilijk afgrensbaar).

Verwachtingen voor de toekomst:

In de tweede helft van 2005 is de basis voor een reeks experimenten gelegd. In 2006 zullen de eerste resultaten worden gemaakt.

Publicaties en presentaties:

Poster ARVO 2006:

Mensink HW, D Pardiaens, E Kilic, JC Vaarwater, HB Beverloo, CM Mooy, GPM Luyten, A de Klein. Aneuploidy in uveal melanoma is an indicator of poor prognosis
Presentation number 2245. Poster board number: B988.

2005-08

Retrospectieve evaluatie van evisceratie door middel van “klassieke”, “sclerale patch” en “sclerale modificatie” technieken

Looptijd: juli 2005 tot begin 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts).

Onderzoekers: Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts), Drs. J.W.C. Vijlbrief (keuze co-assistent), Dr. F. Hafezi (oogarts Institute for Refractive and Ophthalmic Surgery (IROC), Zurich, Zwitserland), Mw. R.J. Grootendorst (orthoptist), Dr. W.A. van den Bosch (oogarts).

Sponsor: SWOO.

Doel en opzet van het onderzoek:

Evaluatie van de frequentie van ‘anterior surface breakdown’ bij 3 verschillende evisceratie technieken: de klassieke techniek, de ‘sclerale modificatie’ techniek en de ‘scleral patch’ techniek.

Voortgang en resultaten in 2005:

De statussen van 73 consecutieve patiënten die evisceratie met primaire implant in het OZR tussen 2001 en 2005 ondergingen werden geanalyseerd. De frequentie van ‘anterior surface breakdown’ en extrusie van de implant werd vastgesteld en gerelateerd aan de operatie techniek, de implant grootte en de operatie indicatie. We keken ook naar andere complicaties, zoals inclusie cyste vorming en het optreden van sympathische ophthalmie.

Resultaten 40 patiënten (55%) ondergingen evisceratie volgens de ‘klassieke’ techniek, 21 (29%) patiënten werden behandeld met de ‘sclerale modificatie’ techniek en 12 (16%) patiënten met de ‘sclerale patch’ techniek.

De gemiddelde implantdiameter in de klassieke groep was 17.8 mm, in the modificatie groep 18.6 mm en in de patch groep 18.2 mm. De verschillen waren statistisch significant ($P < 0.05$, Kruskal-Wallis test).

Indicaties voor chirurgie waren een pijnlijk blind oog in 44 (60%) patiënten, een cosmetisch ontsierend oog in 12 (16%) patiënten, corneale ulceratie in 5 (7%) patiënten, endophthalmie in 5 (7%) patiënten, oogruptuur in 4 (6%) patiënten, corneaperforatie na PKPL in 2 (3%) patiënten en keratoglobus in 1 (1%) patiënt. 63 (86%) van de 73 patiënten onderging eerder oogchirurgie.

De gemiddelde follow-up periode was 532 dagen (range 5-1550 dagen). 7 van 73 (9.6%) patiënten had ‘conjunctival breakdown’: 6 in de klassieke groep, en 1 in de patch groep. Dit verschil was niet significant ($P > 0.05$, chi-square test).

Anterior surface breakdown was niet gerelateerd aan implant-grootte en eerdere oogchirurgie. 1 (1%) patiënt ontwikkelde een pyogeen granuloom, 7 (9.6%) patiënten ontwikkelden inclusie cysten. Geen van de patiënten ontwikkelde sympathische ophthalmie.

The gemiddelde interval tussen evisceratie en het optreden van complicaties was 220 dagen (SD 200).

Verwachtingen voor de toekomst:

Publicatie van een paper in een peer reviewed tijdschrift in 2006/2007.

4. OPTHALMOGENETICA EN KINDEROOGHEELKUNDE

2001-23

Aangeboren blindheid en vroege vormen van retinitis pigmentosa: identificatie van moleculaire oorzaken en genotype-fenotype correlatie

Looptijd: 2002 tot 31 september 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. L.I. van den Born (oogarts OZR) en Prof. dr. F.P.M. Cremers (afd. antropogenetica UMC St. Radboud Nijmegen).

Onderzoekers: Mw. Drs. S. Yzer (AIOS), Mw. Dr. L.I. van den Born (oogarts OZR) en Prof. dr. F.P.M. Cremers (moleculair geneticus, afd. antropogenetica UMC St. Radboud Nijmegen).

Het onderzoek is grotendeels gefinancierd door de SWOO. Voorts is een financiële bijdrage geleverd door Retina Nederland, de Stichting Oogheelkundige Research te Rotterdam en The Canadian Foundation Fighting Blindness. Extra financiële bijdrage voor de periode in Canada werd geleverd door de Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid, de Gelderse Blinden Vereniging, Stichting Dondersfonds en het Simonsfonds. Het Prins Bernard Cultuur Fonds (Rudolf en Barbara Hoppenbrouwers Fonds), Rotterdamse Vereniging Blindenbelangen, Stichting Blindenhulp en Stichting Ooglijders hebben subsidie verstrekt voor de laatste periode (in 2005) van het onderzoek.

Doel en opzet van het onderzoek:

De moleculaire oorzaken van aangeboren blindheid (Leber congenitale amaurosis, LCA) en juveniele retinitis pigmentosa (RP) worden steeds sneller in kaart gebracht. Het kennen van de moleculaire oorzaken van LCA en juveniele RP is belangrijk om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen genmutaties, eiwitfunctie en ziekteproces. Temeer gezien recente doorbraken op het gebied van (gen)therapie met muizen- en hondenmodellen de verwachting hebben gewekt dat er binnen afzienbare tijd behandelingen zullen komen voor LCA en RP bij de mens.

Voortgang en resultaten in 2005:

In 2005 is er gewerkt aan een aantal artikelen voortvloeiend uit verzamelde data van de voorafgaande jaren. Deze manuscripten zijn deels in 2005 verschenen en zullen deels nog verschijnen. In oktober is Mw. Yzer begonnen met de opleiding tot oogarts en onderwijs is zij bezig met de afronding van haar proefschrift.

Gesteld kan worden dat dit project verschillende interessante onderzoeksgegevens opgeleverd heeft en een groot aantal publicaties door de uitstekende samenwerking met de Afdeling Antropogenetica van het UMC St. Radboud en de bijzonder goede inzet van Mw. Yzer.

Publicaties en presentaties:

Publicaties:

Thompson DA, AR Janecke, J Lange, KL Feathers, CA Hübner, CL McHenry, DW Stockton, G Rammesmayr, JR Lupski, G Antinolo, C Ayuso, M Baignet, P Gouras, JR Heckenlively, A den Hollander, SG Jacobson, RA Lewis, PA Sieving, B Wissinger, **S Yzer**, E Zrenner, G Utermann, A Gal. Retinal degeneration associated with RDH12 mutations results from decreased 11-cis retinal synthesis due to disruption of the visual cycle. *Human Molecular Genetics* 2005;14(24):3865-3875.

Yzer S, LI van den Born, FPM Cremers, AI den Hollander. Van gen naar ziekte; amaurosis congenita van Leber. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2005;149(42):2334-2337.

Yzer S, BP Leroy, E De Baere, TJ de Ravel, MN Zonneveld, K Voeselek, U Kellner, **JP Martinez Ciriano, JTHN de Faber**, K Rohrschneider, R Roepman, AI den Hollander, JR Cruysberg, F Meire, I Casteels, NG van Moll-Ramirez, R Allikmets, **LI van den Born**, FPM Cremers. Microarray-based mutation detection and phenotypic characterization of patients with Leber congenital amaurosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2006;47(3):1167-1176.

Yzer S, GA Fishman, J Racine, S Al-Zuhaibi, H Chakor, J Szlyk, P Lachapelle, **LI van den Born**, R Allikmets, I Lopez, FPM Cremers, RK Koenekoop. Heterozygous CRB1 mutations can be associated with an focal inferior retinal dysfunction. Accepted for publication by *Investigative Ophthalmology & Visual Science*.

ARVO posters 2005:

Koenekoop R, I Lopez, FA Fishman, **S Yzer**, MA Musarella, J Racine, A Dorfman, P Lachapelle, FPM Cremers, R Allikmets. Novel expression of RPGRIP1 and functional analysis of heterozygous nonsense mutations
Presentation number: 1705. Poster board number: B474.

Yzer S, I Lopez, GA Fishman, J Racine, A Dorfman, P Lachapelle, AR Janecke, FPM Cremers, R Allikmets, RK Koenekoop. The phenotypes of patients and heterozygous carriers with RDH12 mutations are different from those with RPE65 mutations
Presentation number: 528. Poster board number: B502.

ARVO posters 2006:

Nageeb M, I Lopez, M Papaioannou, CF Chakarova, J Racine, **S Yzer**, A Dorfman, P Lachapelle, S Bhattacharya, RK Koenekoop. The phenotype of a french Canadian retinitis pigmentosa pedigree linked to RP31, a novel dominant RP locus. Presentation number: 1036. Poster board number: B969.

Yzer S, BP Leroy, E De Baere, **JP Martinez Ciriano**, **JTHN de Faber**, F Meire, I Casteels, R Allikmets, **I Van den Born**, FPM Cremers. Microarray-based mutation detection and phenotypic characterization of patients with Leber congenital amaurosis. Presentation number: 1690. Poster board number: B578.

Presentaties:

Yzer S. Een founder mutatie in RPE65 is geassocieerd met een variabele klinische expressie van een vroeg optredende staaf-kegel dystrofie in een Nederlands genetisch isolaat. NOG, 2005.

Yzer S. Genotype-fenotype correlatie in Nederlandse en Belgische amaurosis congenita van Leber (LCA) patiënten. NOG, 2006.

2005-21

Identificatie van nieuwe moleculaire oorzaken van LCA en retinitis pigmentosa middels genoom-wijde “Single Nucleotide Polymorphism” analyse

Looptijd: april 2005 tot september 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. L.I. van den Born (oogarts OZR).

Onderzoekers: Mw. Dr. L.I. van den Born (oogarts OZR), Mw. Dr. A.I. den Hollander

(postdoc Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen), M. Arends (analist

Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen), Prof. Dr. F.P.M. Cremers (hoogleraar erfelijke oogziekten Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen).

Sponsor: deze pilot studie wordt gesponsord door SWOO en wordt verricht in het kader van een grotere studie gefinancierd door NWO (NWO-VENI vernieuwingsimpuls).

Doel en opzet van het onderzoek:

Bovengenoemd project betreft een vervolgstudie op project 2001-23 ‘Aangeboren blindheid en vroege vormen van retinitis pigmentosa: identificatie van moleculaire oorzaken en genotype-fenotype correlatie’. Bij 60% van de in studie 2001-23 verzamelde patiënten uit het Oogziekenhuis Rotterdam met LCA (Leber’s congenitale amaurosis) en vroege RP (retinitis pigmentosa) is/zijn geen oorzakelijke mutatie(s) gevonden in the DNA. In project 2005-21 zal een methode ontwikkeld worden om bij deze patiënten de moleculaire oorzaken te achterhalen met behulp van SNP microarrays. Hierbij wordt gebruikgemaakt van het reeds verzamelde patiëntenmateriaal.

Als deze benadering succesvol blijkt, zal deze aanpak ook gebruikt worden voor project 2005-13.

Voortgang en resultaten in 2005:

Voor deze studie zijn 20 LCA patiënten van consanguine afkomst gegenotypeerd met 10.000 SNPs (10K SNP array) en 20 LCA patiënten van niet-consanguine afkomst met 100.000 SNPs (100K SNP array). Daarnaast worden op dit moment nog 60 LCA patiënten geanalyseerd met 250.000 SNPs (250K SNP array). De SNP data zijn geanalyseerd op homozygote gebieden en (heterozygote) deleties, wat geleid heeft tot een aantal kandidaat gebieden / genen voor LCA. Een van deze gebieden is de afgelopen maanden in detail geanalyseerd, wat geleid heeft tot de identificatie van een nieuw LCA gen, dat in 20% van de patiënten gemuteerd is.

De methode om SNP microarrays te gebruiken is zeer succesvol gebleken om nieuwe genen voor LCA te vinden, en zal in project 2005-13 gebruikt worden om nieuwe moleculaire oorzaken te achterhalen voor RP en kegelstaaf dystrofie (CRD).

Publicaties:

Een publicatie dat de identificatie van het nieuwe LCA gen beschrijft is recent voor publicatie aangeboden bij de American Journal of Human Genetics.

5. BELEID EN MANAGEMENT IN DE GEZONDHEIDSZORG

2002-21

Effecten van klinische paden en zorglogistiek op patiëntenstroombeheersing

Looptijd: 2005 tot 2009.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Drs. J.C.A. Sol (directie OZR).

Onderzoeker: Mw. Drs. E.J. van Vliet (promovendus OZR).

Sponsor: voor het onderzoek zal onder andere financiering aangevraagd worden bij de SWOO.

Doel en opzet onderzoek:

Concurrentie in de gezondheidszorg, waarbij service steeds belangrijker wordt en de budgetten krap blijven, zorgen ervoor dat ziekenhuizen hun zorgprocessen rondom de patiënt moeten gaan inrichten, in plaats van rond functionaliteiten. Twee kennisdomeinen ondersteunen het managen van patiëntenstromen, te weten klinische paden en zorglogistiek. In de studie wordt onderzocht wat het effect is van gecombineerd gebruik van klinische paden en zorglogistiek op patiëntenstroombeheersing. Dit wordt gedaan met een quasi-experimenteel non-equivalent groepsdesign met een experimentele en een controle groep. Er wordt gebruik gemaakt van een pretest-posttest interrupted time series design. In 2007 switchen experimentele groep en controle groep.

Voortgang en resultaten in 2005:

De onderzoeker is in 2005 voor een groot deel uitgevallen wegens een tweelingzwangerschap. Dit heeft het onderzoek vertraagd. In 2005 zijn de volgende klinische paden geïmplementeerd;

- 1) floaterpad op de SEH. Naar aanleiding van het artikel van van Overdam et al is een nieuw revisiebeleid ingevoerd en een nieuwe folder voor patiënten met een achterste glasvochtloslating gemaakt. Het nieuwe beleid wordt in 2006 geëvalueerd.
- 2) Fundoscopie door orthoptisten. Orthoptisten hebben een opleiding gevolgd en zijn geëxamineerd in praktijk en theorie. Begin 2006 worden de effecten gemeten.
- 3) Diabetes Oogcontrole. In 2005 zijn ruim 2000 patiënten onderzocht. Het percentage correcte diagnose en revisiebeleid door de optometrist is 98%. Alleen de onderzoeken met beoordeling “niet-pluis” door de optometrist worden voorgelegd aan de oogarts.
- 4) Ten dele: klinisch pad cataract. De revisie 3 weken postoperatief wordt door een optometrist uitgevoerd. Er is gestart met een pilot waarbij de 1^e dag postoperatief de verpleegkundige een telefonische controle doet. De eerste resultaten laten geen verschil zien met een fysieke controle.

Verwachtingen voor de toekomst:

- 1) Het klinisch pad cataract wordt verder geïmplementeerd. De cataractstraat wordt verder uitgebouwd met behulp van zorglogistieke principes.
- 2) Het klinisch pad pterygium wordt geïmplementeerd, waarna met zorglogistieke principes gekeken wordt hoe de cornea patiëntenstroom zo optimaal mogelijk gemanaged kan worden.

Bij beide klinische paden wordt onderzoek gedaan naar effecten van doorlooptijd, wachttijd, aantal bezoeken, klanttevredenheid en kosten.

Publicaties en presentaties:

Sol K. Bedrijfsvoering met klinische paden en logistiek. Congres “Efficiënte Zorg, Planning en Processen in de Gezondheidssector”, door WBS Stichting, Universiteit Tilburg, 2005.

Sol K. Klinische paden en patiëntenlogistiek in Het Oogziekenhuis: een reis over vrijheid en voorspelbaarheid. Congres “Optimale zorg optimaal organiseren”, door CBO en Netwerk Klinische Paden, Bussum, 2005.

Sol K. Klinisch pad en logistiek. Algemene Jaarvergadering Netwerk Klinische Paden 2005, Leuven.

Vliet E van. Interactive workshop ‘Integrating goals and evidence in clinical pathways’. Congres Integrated Care Pathways 2005, London.

Vliet E van. Clinical pathways and health operations management. Annual Meeting European Association of Eye Hospitals 2005, London.

Vliet E van. Klinisch pad ‘Diabetes Oogcontrole’. Netwerk Klinische Paden, expert-opleiding, door Katholieke Universiteit Leuven. Posterpresentatie, 2005.

Vliet E van, A Tee. College ‘Patiëntenlogistiek en klinische paden’. Leergang Medicus en Management, door Zorggroep Alysia, Arnhem, 2005.

2005-05

Oogzorg moet stromen : kosten-effectiviteit van systematische screening op visuele problemen bij ouderen

Looptijd: 2005-2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. M. van Agthoven (Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC) en Drs. U.F. Hiddema (directie OZR).

Onderzoekers: Dr. M. van Agthoven (Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC), Mw. Drs. M. Schoneveld (beleidsmedewerker OZR) en Drs. U.F. Hiddema (directie OZR).

Sponsors: SWOO en een aantal andere instellingen.

Voortgang en resultaten in 2005:

Inmiddels zijn 123 deelnemers geïnccludeerd in de studie. De recrutering verliep in het begin moeizaam maar komt nu goed op gang. De verwachting is dat in juli 2006 het voor het IMTA genodigde aantal van 250 deelnemers (om de vragenlijst te valideren) gehaald kan worden.

Uit het eerste onderzoek blijkt het aantal deelnemers met niet bekende pathologie hoger te liggen dan uit de Australische studie blijkt, 44 hadden geen afwijkingen, 31 zijn naar Het Oogziekenhuis Rotterdam verwezen, 23 naar VISIO en 22 naar IVO.

Een aanvraag voor subsidie bij ZonMW is helaas afgewezen.

Nieuwe projecten begin 2006 gestart of in aanvraagprocedure:

- | | |
|---------|---|
| 2005-06 | 25 Patient Smart Eye Patch™ evaluation (projectleider: Drs. J.T.H.N. de Faber, oogarts) |
| 2005-11 | A double blind randomized placebo controlled trial of anti-TNF α chimeric monoclonal antibody (Infliximab Remicade®) in exudative age related macular degeneration (projectleider: Drs. G.S. Baarsma, oogarts) |
| 2005-13 | Aangeboren blindheid, retinitis pigmentosa en kegel-staaf dystrofie: Identificatie van moleculaire oorzaken en genotype-fenotype correlatie (projectleider: Mw. Dr. L.I. van den Born, oogarts) |
| 2005-14 | Rt-PA administration by retinal branch vein route for Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) – a randomized – conventional therapy controlled – Trial (projectleider: Drs. K.A. van Overdam, oogarts) |
| 2005-15 | Segmentation of next generation three-dimensional high-speed high-resolution OCT scans (projectleider: Dr. H.G. Lemij, oogarts) |
| 2005-16 | Cataract surgery with Fuch's endothelial dystrophy (projectleider: Drs. H. van Cleynenbreugel, oogarts) |
| 2005-17 | European optic disc assessment trial (EODAT) (projectleider: Dr. H.G. Lemij, oogarts) |
| 2005-18 | Alpha herpesvirus infecties in het oog: resultante van virus reactivatie en het falen van de controlerend immuunreactie in de hersenen (projectleider: Mw. Dr. L. Remeijer, oogarts) |
| 2005-20 | Dx-VCC scan of retinal nerve fibre layer as an auxiliary tool to assess the prognosis of various types of Multiple Sclerosis (projectleider: Mw. Drs. M. Wefers Bettink, oogarts) |
| 2005-23 | RGP contactlens wear in HSV keratitis (projectleider: Mw. Dr. L. Remeijer, |

- oogarts)
- 2005-24 Veiligheidscultuur OZR (projectleider: Drs. D. de Korne, beleidsmedewerker)
- 2005-26 Second primary tumors in hereditary retinoblastoma (projectleider: Drs. J.T.H.N. de Faber (oogarts)
- 2006-01 Effects of post-operative topical steroid versus intraoperative subconjunctival steroid injection and postoperative miotic on intraocular inflammation following cataract extraction (projectleider: Drs. P.W.T. de Waard, oogarts)
- 2006-03 In vivo confocale microscopie van de cornea : vervolgproject van 2004-01 (projectleider: Mw. Dr. L. Remeijer, oogarts)

