

Voortgangsverslag ONDERZOEKSPROJECTEN 2004

voor

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

Rotterdam, juni 2005

Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Het Oogziekenhuis Prof. Dr. H.J. Flieringa
Schiedamsevest 180, 3011 BH Rotterdam
www.oogziekenhuis.nl

Inhoudsopgave
Blz. Nr.

04 **Gebruikte afkortingen**

05 **Inleiding**

1. Diagnostiek en chirurgie van het achtersegment en hogere visuele systemen

- 08 1995-12/II Verlenging long-term follow-up van glaucoom met de NFA
- 09 1997-07 Is er een associatie tussen HLA-haplotype en PVR?
- 10 2000-06 Verbreding long-term follow-up met de Nerve Fiber Analyser GDx
- 11 2000-06/II Voortzetting follow-up imaging onderzoek bij glaucoom en oculaire hypertensie
- 11 2000-07 Effect van brimonidine bij patiënten met AION, gemeten met NFA
- 12 2001-01 Bestudering van de aetiopathogenese van varicella zoster virus geïnduceerde uveïtiden bij de mens
- 13 2001-18 Intravitreale dexamethason bij bacteriële endophthalmitis
- 14 2001-20 The role of somatostatin and somatostatin-related peptides in the retina
- 15 2001-25 CAT 152-0102
- 16 2001-26 Een nieuwe chirurgische benadering van leeftijdsgebonden macula degeneratie: blok-translocatie van RPE
- 16 2002-01 Gezichtsveld onderzoek met behulp van de FDT bij patiënten met gezichtsvelduitval door een (mogelijke) neurologische oorzaak
- 17 2002-04 Oodrukverlagende effect van, ab interno, excimer laser ablatie van het trabekelsysteem versus standaard trabeculectomie met MMC
- 17 2002-05 Gezichtsvelduitval bij (O)SAS
- 18 2002-11 Onderzoek naar de rol van “connective tissue growth factor”(CTGF) bij het ontstaan en de behandeling van diabetische retinopathie
- 18 2002-14 Polymerase chain reaction techniek voor de diagnostiek bij verdenking op bacteriële endophthalmitis
- 19 2002-15 Perifere laserbehandeling bij patiënten met bilaterale drusen
- 19 2002-20 CAT-152-0201
- 20 2003-06 Pilot studie voor het gebruik van siliconenolie zwaarder dan water bij patiënten met een complexe ablatio retinae
- 20 2003-07 Studies into the take of an autologous free RPE and choroid graft: an in vitro experiment
- 21 2003-08 Studies into the take of a free RPE and choroid graft : experiments in a mini-pig eye
- 21 2003-10 PDT in Occult-Only Lesions (POOL)
- 21 2003-13 An open label trial of anti-FGF α chimeric monoclonal antibody (Infliximab, Remicade) in the treatment of endogenous uveitis or vasculitis unresponsive to standard therapy
- 22 2003-16 Pilotstudie: Ibopamine 2% oogdruppels bij de behandeling van hypotonie na vitreoretinale chirurgie bij netvliesloslatingen of uveitis : resultaten na zes maanden behandeling
- 23 2003-17 Protocol B7A-MC-MBDL reduction in the occurrence of center-threatening diabetic macular edema
- 23 2004-02 Genetisch epidemiologisch onderzoek bij glaucoom

2. Refractieve en reconstructieve chirurgie van het voorsegment

25 1993-50 Van Loenen-Martinet cornea fellowship

- 25 z.n. Cornea - Onderzoeksprojecten van Bart van Dooren
- 27 2001-19 Pilot clinical evaluation of an intracorneal inlay for hyperopia
- 27 2002-02 LASEK versus PRK in low to moderate myopia: effectiveness and pain perception
- 28 2003-01 Bestudering van de immunomodulerende rol van cornea fibroblasten en epitheel cellen bij de immunopathogenese van herpetische stromale keratitis
- 29 2003-02 Herpetische keratitis : interactie tussen virus en immuunsysteem
- 30 2003-04 Intrastromale ringsegmenten bij keratoconus ter verbetering van de uncorrected visual acuity (UCVA) en/of ter verbetering van contactlens tolerantie
- 30 2003-11 A 3-month evaluation of the safety and efficacy of the sub-epithelial separator (SES) for the surgical treatment of myopia
- 31 2003-12 LASEK versus ‘modified’ PRK in low to moderate myopia: effectiveness, haze and pain perception
- 31 2003-14 De behandeling van resterend astigmatisme na pterygiumchirurgie door middel van arcuate keratotomie met de Terry/Schanzlin astigmatoom
- 3. Diagnostiek en chirurgie van de traanwegen, adnexae en orbita**
- 33 2001-27 Genetische differentiatie van hoog en laag risico oogmelanoom patiënten door middel van microarray technologie
- 34 2002-12 Protocol ‘Kwaliteit van Leven (KvL) en kosten bij (oogsparende) behandeling van oogmelanoom
- 36 2002-16 Does objective measurement of resistance to fluid flow in the lacrimal outflow system give comparable information about the amount of stenosis?
- 36 2002-18 Analyse van kritische regio’s op chromosoom 1, 3 en 8 geassocieerd met klinische eindpunten bij oogmelanoom patiënten
- 4. Ophthalmogenetica en kinderoogheelkunde**
- 38 2001-23 Aangeboren blindheid en vroege vormen van retinitis pigmentosa: identificatie van moleculaire oorzaken en genotype-fenotype correlatie
- 5. Beleid en management in de gezondheidszorg**
- 40 1999-22 Integrale planning op basis van patiëntenstromen in het OZR
- 40 2003-15 Het ontwikkelen van voorlichtings- en instructiemateriaal voor oogdruppel-hulpmiddelen, voor zowel patiënten, mantelzorgers als professionals
- 42 2005- ** Effecten van klinische paden en logistiek op patiëntenstroom beheersing
- 6. Interne geneeskunde**
- Geen onderzoeksprojecten
- 45 **Nieuwe projecten begin 2005 gestart of in aanvraagprocedure**

Gebruikte afkortingen:

AGIO Assistent Geneeskundige In Opleiding
 ARVO The Association for Research in Vision and Ophthalmology
 CCMOCentrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

IRB	Institutional Review Board
NOG	Nederlands Oogheekundig Genootschap
METC	Medisch Ethische Toetsingscommissie
SWOO	Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Het Oogziekenhuis Prof. Dr. H.J. Flieringa
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen
<i>AMC</i>	<i>Academisch Medisch Centrum Amsterdam</i>
<i>Erasmus MC</i>	<i>Universitair Medisch Centrum Rotterdam</i>
<i>EUR</i>	<i>Erasmus Universiteit Rotterdam</i>
<i>OZR</i>	<i>Het Oogziekenhuis Rotterdam</i>

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 2004 werden veertien onderzoeksvoorstellen ter beoordeling aan de Institutional Review Board voorgelegd. Tien hiervan betroffen nieuwe, nog niet eerder beoordeelde, onderzoeksvoorstellen. Er zijn tien 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 2004 werkten elf arts-assistenten in opleiding, vier arts-onderzoekers, één keuze co-assistent, één onderzoeker, één research medewerker, één cornea fellow en één glaucoom fellow als wetenschappelijk onderzoeker mee aan de projecten in Het Oogziekenhuis.

Er zijn vijf promoties in voorbereiding: Drs. N.J. Reus, Drs. B.T.H. van Dooren, Mw. Drs. L.M.J. van Koolwijk, Mw. Drs. E.J. van Vliet en Mw. Drs. S. Yzer.

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 2004 waren er 975 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 initiatief genomen te komen tot de oprichting van één research instituut “The Rotterdam Eye Institute”, in samenwerking met het Erasmus Medisch Centrum en de Erasmus Universiteit. In dit instituut kunnen oogheekundige projecten van Het Oogziekenhuis en de afdeling Oogheekunde van het Erasmus Medisch Centrum ondergebracht worden, evenals projecten met betrekking tot de bedrijfsvoering. In het kader hiervan is per januari 2004 een part-time researchmedewerker aangesteld die de onderzoekers zal assisteren met het schrijven van onderzoeksvoorstellen.

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 kinderoogheekunde;
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 onderzoeksvoorstellen. Daarom hebben in de IRB per 1 januari 2004 ook enkele voormalige METC leden zitting genomen.

In 2004 waren lid van de IRB de oogartsen Dr. J.C. van Meurs (voorzitter), Dr. H.G. Lemij (secretaris), mevrouw Dr. M. Tjon Fo Sang, Dr. A.D.A. Paridaens, mevrouw Dr. L. Remeijer en mevrouw Drs. M. Wefers Bettink-Remeijer. Tevens was de apotheker Drs. J.T.G. Jansen op ad hoc basis beschikbaar voor de beoordeling van geneesmiddelen onderzoek.

Secretariële ondersteuning wordt geboden door mevrouw 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 METC is daardoor niet meer bevoegd tot het geven van WMO oordelen en per 1 januari 2004 opgeheven. In verband met de steeds complexer wordende wet- en regelgeving is het helaas niet haalbaar gebleken om in Het Oogziekenhuis Rotterdam een erkende METC in stand te houden. De Medisch Ethische Toetsingscommissie Erasmus MC is bereid gevonden om WMO oordelen te gaan geven voor onderzoeksprojecten van Het Oogziekenhuis Rotterdam.

De International Advisory Board

Adviseert en ondersteunt desgevraagd de Institutional Review Board. De leden zijn Prof. Dr. H.E. Henkes, voorzitter, Prof. Dr. H. Collewijn (EUR), Prof. Dr. H. Bloemendal (KUN), Prof. Dr. Th. Stijnen, EUR, Prof. Dr. A.F. Deutman (AZN), Prof. S.J. Ryan (Univ. of southern California, Los Angeles) en Prof. Dr. L. Missotten (Leuven).

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 (vice-voorzitter) en Dr. A.D.A. Paridaens (secretaris). De algemene leden zijn Professor Dr. G. van Rij (Erasmus MC Rotterdam) en de heer P. Flieringa.

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**

1995-12/II

Verlenging long-term follow-up van Glaucoom met de NFA

Looptijd: tot eind 2004.

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 (arts-onderzoeker), H. Bij de Vaate (research medewerker) en K. Vermeer (onderzoeker).

Het onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door de SWOO. Voorts is een financiële bijdrage geleverd door de Stichting Glaucoomfonds.

Dit project werd reeds vóór 1995 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. Project 1995-12/II heeft geleid tot een tiental publicaties in de internationale vakliteratuur en de promoties van M.J.H. Tjon-Fo-Sang en T.P. Colen. Project 2000-06 zal lopen tot eind 2005 en project 2000-06/II tot augustus 2008.

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. De meettechniek blijkt in staat om gezonde ogen van glaucomateuze ogen te onderscheiden, doordat bij de glaucomateuze ogen een meetbare verdunning van de zenuwvezellaag van het netvlies optreedt. Van groot belang voor de behandeling van glaucoom is het objectief, betrouwbaar en nauwkeurig detecteren van eventuele verslechtering in de loop van de tijd, omdat glaucoom een (langzaam) progressieve aandoening is. Bij eventuele verslechtering kan de behandeling aangepast worden. Conventionele technieken om verslechtering vast te stellen, zoals perimetrie (het meten van het gezichtsveld) en het beoordelen van de oogzenuw, zijn doorgaans erg subjectief, matig betrouwbaar en nogal onnauwkeurig. In dit onderzoek worden daarom ongeveer 250 mensen met glaucoom nauwkeurig gevolgd en halfjaarlijks gemeten met de GDx, waarbij tevens ook perimetrie wordt verricht en foto's van de oogzenuw worden gemaakt. Het vertrouwen bestaat dat de GDx een veel nauwkeuriger maat voor eventuele verslechtering zal zijn dan conventionele technieken. Daarnaast wordt een honderdtal normale mensen vervolgd waarbij GDx metingen regelmatig plaatsvinden om de normale veranderingen bij gezonde mensen in kaart te brengen, ter vergelijking met de glaucoomogen. Daarnaast worden ongeveer 400 mensen met een verhoogde oogdruk (oculaire hypertensie), de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van glaucoom met dezelfde meetmethodes vervolgd. In een samenwerking met de Technische Universiteit Delft, afdeling Patroonherkenning van de faculteit Physica, werd gezocht naar een algoritme om significante veranderingen in de tijd objectief en nauwkeurig vast te leggen. Hierbij is meetvariatie (of reproduceerbaarheid van metingen) een belangrijke variabele; slechts veranderingen die de meetvariatie overschrijden zullen aangemerkt moeten worden. Het algoritme is ontwikkeld. Hiervoor was onder meer een algoritme vereist dat automatisch bloedvaten detecteerde in de opnames. Helaas bleek de meetvariatie over de tijd te groot om veel zinnige uitspraken te kunnen doen. Het onderzoek is enigszins uitgebreid, omdat er een nieuwe GDx is ontwikkeld, die de versturende effecten van het hoornvlies (cornea) op de metingen beter compenseert dan de oorspronkelijke GDx. Dit nieuwe instrument heet de GDx VCC (VCC staat voor Variabele Cornea Compensatie). Hiermee is de meetvariatie ook aanzienlijk verbeterd, zodat verwacht mag worden dat lange termijn follow-up metingen zinvoller zullen zijn dan met de oudere versie van de GDx. Reus en Lemij houden geregeld voordrachten in binnen- en buitenland over het onderzoek.

Het onderzoek zal belangrijke informatie verschaffen over het vaststellen van verslechtering bij glaucoom en oculaire hypertensie.

Publicaties:

Colen ThP, NEML Tang, PGH Mulder, HG Lemij. Sensitivity and specificity of new GDx parameters. Journal of Glaucoma 2004;13(1):28-33.

1997-07

Is er een associatie tussen HLA-haplotype en PVR?

Looptijd: tot eind 2004.

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

Onderzoekers: Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Drs. E. Peperkamp (oogarts), Drs. G.S. Baarsma (oogarts), Drs. N.M. Lardy (afd. HLA-diagnostiek Centraal Laboratorium Bloedtransfusiedienst, Amsterdam), Dr. Th. Stijnen en Dr. P. Mulder (statistici Erasmus Universiteit Rotterdam).

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

Proliferatieve vitreoretinopathie (PVR) is de belangrijkste oorzaak voor het falen van ablatiechirurgie. Soms ontstaat al voor de operatie een rhexmatogene ablatie. PVR kan beschouwd worden als een uit de hand gelopen wondgenezingsproces; er zijn echter ook aanwijzingen voor auto-immuun mechanismen. Human Leucocyte Antigen (HLA) genen coderen antigenen die integraal deel uitmaken van het plasma membraan van geënuclieerde cellen.

Klasse I antigenen zijn niet alleen betrokken bij afstotingsreacties na transplantatie, maar zijn ook belangrijk bij immunologische processen en betrokken bij de herkenning van antigenen, lymfocyt interacties, en de ontwikkeling van de herkenning van lichaamseigen cellen. Klasse II antigenen zijn bij voorkeur zichtbaar op cellen, betrokken bij de herkenning en aanmaak van (auto)antigenen. Iemands HLA haplotype kan beschouwd worden als een “marker” voor de manier waarop die persoon immunologische uitdagingen aanpakt. Dit kan verklaren waarom bepaalde HLA-haplotypes meer voorkomen bij auto-immuun ziekten zoals myasthenia gravis and diabetes mellitus bij kinderen dan in de normale populatie. Daarom is het interessant om de distributie van HLA-haplotype bij PVR patiënten te bepalen: een HLA-verdeling die verschilt van die in een normale populatie zou een argument kunnen zijn voor een mogelijke rol van auto-immuun betrokkenheid in de pathofysiologie van PVR.

In een tweede studie met 50 PVR patiënten worden alleen klasse I HLA- antigenen getest. De verdeling van HLA - Klasse I antigenen bij PVR-patiënten bleek in de eerste studie te verschillen van die in de controle groep. Om te onderzoeken of dit verschil statistisch significant is, wordt nu een tweede serie van dezelfde categorie patiënten onderzocht. In 1999 is bij 10 patiënten met PVR is de HLA typering bepaald. In 2000 liep de studie langzaam verder.

Sinds 2001 zijn geen patiënten geïnccludeerd, mogelijk wegens een verminderd optreden van PVR. Daarom is de studie in 2004 gestaakt.

2000-06

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

Looptijd: tot augustus 2005.

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

Onderzoekers: Dr. H.G. Lemij (oogarts), Drs. N.J. Reus (arts-onderzoeker), 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).

Het onderzoek is gefinancierd door de 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).

Het onderhavige project vormt een verbreding van het langlopende project 1995-12/II. Voor meer informatie, zie ook het desbetreffende project. Naast de GDx VCC zijn ook andere onderzoeksmethoden ingezet voor het detecteren en vervolgen van glaucoom.

Wereldwijd wordt er onderzoek met de diverse technieken gedaan, maar een vergelijking van de onderzoeksresultaten is veelal lastig omdat de onderzochte patiënten dikwijls ongelijk zijn. Om hier het hoofd aan te bieden, is het langlopende onderzoek met de GDx uitgebreid met de volgende technieken: Scanning Laser Tomografie (SLT), commercieel verkrijgbaar als de Heidelberg Tomograph (HRT) en de Topographical Scanning System (TopSS), driedimensionale papilfotografie en roodvrije fundusfotografie.

De metingen met de TopSS zijn afgerond, omdat het toestel niet langer commercieel verkrijgbaar is en onderzoek met zoveel instrumenten door vele patiënten als erg belastend werd ervaren. Om de langdurige deelname van de patiënten zoveel mogelijk te bevorderen, werden de metingen met de TopSS daarom spoedig gestopt. Een analyse van de metingen, zowel naar reproduceerbaarheid als naar sensitiviteit en specificiteit is gestart door G. Tangelder, als keuze co-assistent. Een manuscript hierover is in het eerste kwartaal van 2004 ter publicatie aangeboden. Het is echter nog niet voor publicatie geaccepteerd.

Het overige onderzoek verloopt voorspoedig. Er zijn diverse publicaties verschenen in de internationale vakliteratuur en zowel Reus als Vermeer zullen vermoedelijk in 2005 promoveren. Er zijn nog meer publicaties in voorbereiding of reeds in 2005 voor publicatie geaccepteerd. Op de ARVO en tijdens de NOG jaarvergadering is over diverse deelprojecten gerapporteerd.

Publicaties:

Tannenbaum DP, D Hoffman, **HG Lemij**, DF Garway-Heath, DS Greenfield, J Caprioli. Variable corneal compensation improves discrimination between normal and glaucomatous eyes with the scanning laser polarimeter. *Ophthalmology* 2004;111(2):259-64.

Vermeer KA, FM Vos, **HG Lemij**, AM Vossepoel. A model based method for retinal blood vessel detection. *Computers in Biology and Medicine* 2004;34(3):209-19.

Reus NJ, **HG Lemij**. The relationship between standard automated perimetry and GDx VCC measurements. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2004;45(3):840-845.

Reus NJ, **HG Lemij** **HG**. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111(10):1860-1865.

Reus NJ, **HG Lemij**. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fiber layer in perimetrically unaffected eyes of glaucoma patients. *Ophthalmology* 2004;111(12):2199-2203.

2000-06/II

Voortzetting follow-up imaging onderzoek bij glaucoom en oculaire hypertensie

Looptijd: tot augustus 2008.

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

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

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO. Ook is er een grant toegezegd van de Firma Alcon voor de aanschaf van studiemedicatie.

In dit onderzoek worden een kleine 800-tal mensen regelmatig vervolgd met diverse imaging technieken, waaronder de GDx VCC, de HRT, papilstereofotografie, perimetrie en soms ook rood-vrije fundusfotografie. Het onderzoek beoogt na te gaan welke technieken zich het beste lenen voor follow-up van glaucoom en oculaire hypertensie. Bij de oculaire hypertensie studie wordt bovendien gekeken of het gebruik van oogdrukverlagende medicatie beschermend werkt op het ontstaan van glaucoom. Hiertoe is de groep patiënten ingedeeld in subgroepen, waarvan er één een placebo krijgt (niet-werkzaam geneesmiddel) en de rest een oogdrukverlagende oogdruppel. Doordat er nu gebruik gemaakt wordt van de GDx VCC, is de verwachting dat de meetreproduceerbaarheid zo gunstig is dat dit de beste techniek zal blijken te zijn. Het onderzoek verloopt voorspoedig, maar duurt lang, door het langzaam progressieve karakter van glaucoom. De eerste publicaties worden op zijn vroegst in 2006 verwacht. De firma Alcon heeft aangekondigd met ingang van 2005 geen studieoogdruppels meer te leveren. Zij stellen daar wel een financiële tegemoetkoming van de aanschaf van de druppels tegenover.

2000-07

Effect van brimonidine bij patiënten met AION, gemeten met NFA

Looptijd: tot eind 2004.

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

Onderzoekers: Dr. H.G. Lemij (oogarts), Dr. T.P. Colen (AGIO), Drs. N.J. Reus (arts-onderzoeker), Mw. Drs. M. Homan (AGIO) en J. Bij de Vaate (research medewerker).

Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

Een Anterieure Ischaemische Opticus Neuropathie (AION) is een acute infarcering van de kop van de oogzenuw, doorgaans leidend tot een fors verlies van gezichtsvermogen. Er is geen behandeling voorhanden die de verslechtering tegengaat of zelfs ongedaan maakt.

In een eerder onderzoek, heeft Colen aangetoond (en gepubliceerd) dat bij een AION een fors verlies van zenuwvezelweefsel optreedt, gemeten met de GDx. Brimonidine is een stof, waarvan in dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat het zogeheten neuroprotectieve eigenschappen bezit: een aangetaste oogzenuw wordt ermee beschermd voor verdere achteruitgang. Een dergelijk effect is bij de mens echter nog niet aangetoond. Brimonidine wordt bovendien gebruikt als oogdruppel voor de behandeling van glaucoom. In het onderhavige onderzoek worden bij mensen met een AION hetzij brimonidine, hetzij placebo oogdruppels gebruikt, om een eventuele beschermende invloed na te gaan. De rekrutering van de patiënten geschiedt gestaag, maar langzaam. Omdat het project reeds herhaaldelijk is verlengd, en er nu ook nog een nieuwe GDx gebruikt zou moeten worden (de GDx VCC) en de Europese regelgeving voor geneesmiddelenonderzoek sterk is aangescherpt, is besloten het

onderzoek te stoppen. Een analyse van de beschikbare gegevens zal nog plaatsvinden en hierover zal, in principe, worden gerapporteerd.

2001-01

Bestudering van de aetiopathogenese van varicella zoster virus geïnduceerde uveitiden 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).

Het onderzoek is voor de helft gefinancierd door de SWOO en voor de helft door de Prof. Dr. Henkes Stichting.

Achtergrond project:

Herpesvirussen, waaronder varicella zoster virus (VZV; "waterpokken virus") en herpes simplex virus (HSV; "herpeslip virus"), kunnen het oog infecteren en daaropvolgend een oogontsteking veroorzaken welke het gezichtsvermogen ernstig kan aantasten. Er zijn aanwijzingen dat, naast de schadelijke werking van het virus, ontstekingscellen gericht tegen deze virussen in het oog een belangrijke rol spelen bij het doen ontstaan en instandhouden van deze oogontstekingen. Het is daarom van groot belang de rol van het afweersysteem bij oogontstekingen, zowel in het oog als in het bloed, nader te onderzoeken. Meer kennis hierover kan in de toekomst leiden tot nieuwe effectievere behandelingsmogelijkheden.

Resultaten:

De resultaten van het onderzoek duiden op:

- De intraoculaire T cel reactie bij patiënten met een HSV- (n=2) of VZV-geïnduceerde uveitis (n= 8) is gericht tegen het virus welke de aandoening heeft veroorzaakt. De betrokkenheid van zowel CD4⁺ als CD8⁺ T cellen is aangetoond. Verder blijkt dat de intra-oculaire T cel reactie slechts uit een beperkt aantal T cel klonen bestaat.
- Van een 5-tal patiënten met VZV-geïnduceerde uveitis zijn uit het oogvocht de intra-oculaire VZV-specifieke T cel reactie op klonaal niveau bestudeerd. Het merendeel van de T cel klonen, zowel CD4⁺ als CD8⁺ T cellen, herkennen VZV eiwitten die gedurende latentie van het virus in het trigeminale ganglion door het virus aangemaakt worden.

Toekomstplannen:

In het komende jaar zal het volgende onderzocht/uitgevoerd worden:

- Functionele karakterisatie van de intra-oculaire VZV-specifieke T cel klonen: cytokine secretie profiel en cytopathologische eigenschappen.
- Verdere identificatie van het (deel van) VZV-eiwit waartegen deze T cellen gericht zijn.
- Opzetten VZV-infectie van humane retina pigment epitheel (RPE) cellen.
- Bestudering van de functionele rol van de VZV-specifieke T cel klonen na incubatie met VZV-geïnfecteerde RPE cellen: ruimen ze het virus op door geïnfecteerde RPE cellen te lysiseren of middels cytokines waarbij de RPE cel overleeft.

Publicaties en presentaties:

- Presentatie op de ARVO 2004 meeting.
- Milikan HCM, 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 at the single cell level. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2005 (accepted with minor revision).

2001-18

Intravitreale dexamethason bij bacteriële endophthalmitis

Looptijd: tot 2007.

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

Onderzoekers: Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Mw. Drs. L.C. Ugahary (AGIO), Drs. E. Feron (oogarts), Drs. E. Peperkamp (oogarts) en Drs. 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). In een later stadium zullen eventueel nog een aantal andere Nederlandse centra worden toegevoegd.

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

Het onderzoek loopt in Het Oogziekenhuis Rotterdam. Er zijn al 42 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 (Dr. A. Vulto), door veranderde regelgeving de enige gecertificeerde apotheek voor dit doel. Het onderzoek zal voor de zomer 2005 van start gaan in Nijmegen en Utrecht.

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 May 20 (Epub ahead of print).

2001-20

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

Looptijd: 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), 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),

Het onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door SWOO. Voorts is een financiële bijdrage

geleverd door Stichting OOG, Stichting Blindenhulp en de Stichting Oogheelkundige Research te Rotterdam.

The retinal pigment epithelium (RPE) is a monolayer of highly differentiated and polarised cells in the eye that perform a variety of tasks (nutrient transport, barrier functions, free radical defence, phagocytosis) crucial to the well-being and survival of the overlying retinal photoreceptors. Disruption of the RPE layer can occur in cases of age-related macular degeneration (ARMD), or as a secondary effect in other retinal diseases such as uveitis. This can lead to visual impairment due to synthesis of growth factors that stimulate neovascularisation, fluid accumulation in the retina, or production of chemokines that increase an inflammatory response.

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 to play in these retinal diseases, and have been shown to express somatostatin receptors (sst) by immunohistochemical staining, we are investigating the functional role and therapeutic potential of sst subtype expression in human RPE.

RPE cells undergo morphological and gene expression changes as a result of proliferation, particularly in cultured conditions. Using quantitative PCR analysis we are studying the changes in expression of the somatostatin receptors (sst1-5), somatostatin, and the somatostatin-like peptide, cortistatin, in primary RPE (high and low passage), RPE extracted directly from donor eyes, and primary RPE grown under differentiation-promoting (serum-free) conditions. Initial results appear to indicate a down-regulation of sst2 expression in proliferating RPE cells in culture. Such findings are not only important when using cultured RPE as the cell model for sst expression studies but may also be of additional relevance in studies of RPE proliferative diseases.

We have chosen to further investigate the role of sst expression in RPE cells by transfection of retroviral vectors that over-express either the sst2 or sst3 receptor subtype. Sst3, although not found to be normally expressed by RPE cells, is also under investigation because of its potential role in apoptosis. Transfections of the sst2 and sst3 retroviral constructs have been performed and a series of clonal cell lines have been produced. ¹²⁵I SS-14 whole cell binding experiments have been used to determine the extent of sst2 and sst3 over-expression and together with the Erasmus MC Nuclear Medicine department we have performed initial studies to analyse sst2 and sst3 surface expression and functional receptor internalisation upon radiolabelled ligand binding.

The results indicate high surface expression of sst2 and sst3 receptors in the RPE clonal lines, findings that are supported by results from quantitative PCR analysis.

Overall gene expression changes that occur in the RPE cells as a result of sst2 over-expression are being studied by the use of microarray technology (Affymetrix). Wild-type and sst2 over-expressing RPE cells grown in culture have been treated with and without octreotide (sst2-preferring agonist), and the extracted RNA subsequently used in the hybridisation of Affymetrix microarray chips. The immense data generated from such an experiment is being processed and analysed in collaboration with the department of Bioinformatics at Erasmus MC.

In the coming year, the sst2 over-expressing clones will be further characterised using RayBio™ antibody arrays to determine possible changes in the secretion of growth factors (VEGF, IGF-1, bFGF, EGF) and cytokines (IL-1, IL-6, IL-8) and compared to wild-type RPE cells. Changes in secretion upon sst2 binding of octreotide will also to be studied. In addition, transwell experiments, using media to support RPE differentiation into polarized monolayers, will be used in conjunction with immunocytochemical techniques (anti-sst2 antibodies) to analyse the cellular polarization of sst2 surface expression in the over-expressing clones. Such experiments are a prerequisite to study solute-driven fluid transport in RPE and to determine whether the sst2 receptor has a functional role in assisting fluid transport across the RPE. It is hoped that such experiments may go some way to explain the reported beneficial effect of octreotide in the treatment of idiopathic cystoid macular edema.

In the laboratory we are now able to successfully culture cells from the extracted submacular neovascular membranes of ARMD patients with the aid of anopore membrane supports and supplemented culture media. Immunocytochemical studies using selected antibodies (e.g. anti-cytokeratin) are helping to characterise the cultured cells and thus ascertain cell culture purity. The expression of sst1-5, somatostatin and cortistatin in the cultured ARMD patient cells is currently being investigated. It is hoped that these cultures will also be used for further studies (e.g. microarray analysis, RPE ageing studies) and could ultimately offer an alternative approach to study RPE from ARMD patients.

2001-25

CAT 152-0102 A multicentre, double-masked, randomized, placebo-control study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of subconjunctival injections of 100µg CAT-152 human anti-TGFβ2 monoclonal antibody as an agent to modulate wound healing following first time trabeculectomy

Looptijd: tot eind 2004.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Drs. P.W.T. de Waard (oogarts).

Onderzoekers: Drs. P.W.T. de Waard (oogarts), Dr. H.G. Lemij (oogarts) en Drs. R.H.C. Zegers (glaucoom fellow).

Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

Een studie, waarbij de wondgenezing remmende werking van monoclonale antilichamen tegen TGF β bij filterende chirurgie wordt bestudeerd. Hiertoe worden intra-oculaire druk en het aspect van de filterblaas als belangrijkste parameters gevolgd.

Het betreft een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie.

De inclusie van patiënten werd gestart op 3 juni 2002 en beëindigd op 10 december 2002. In Het Oogziekenhuis Rotterdam werden 7 patiënten geïncludeerd.

Medio 2004 werden de één jaarsresultaten medegedeeld. Hieruit bleek dat TGF β geen betere resultaten liet zien dan een placebo, wat betreft bovengenoemde parameters.

Vervolgens is besloten om de studie te beëindigen.

2001-26

Een nieuwe chirurgische benadering van leeftijdsgebonden macula degeneratie

Looptijd: tot 2006.

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

Onderzoekers: Dr. J.C. van Meurs (oogarts).

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

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.

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.

Presentaties:

Vail Vitrectomy Meeting, maart 2004.

AVRO april 2004 en mei 2005.

Club Jules Gonin, September 2004.

Subspeciality Days American Academy 2004 en 2005 (oktober Chicago).

DOC, juni 2005, Nurnberg.

Publicaties:

Bindewald A, F Roth, **J van Meurs**, FG Holz. Transplantation von retinalem Pigmentepithel (RPE) nach CNV-Exzision bei altersabhängiger Makuladegeneration : Techniken, Ergebnisse und Perspektiven. Der Ophthalmologe 2004;101(9):886-894

2002-01

Gezichtsveld onderzoek met behulp van de FDT bij patiënten met gezichtsvelduitval door een (mogelijke) neurologische oorzaak

Looptijd: tot juni 2004.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Drs. M. Wefers Bettink-Remeijer (oogarts).

Onderzoekers: Mw. Drs. M. Wefers Bettink-Remeijer (oogarts), Mw. Drs. J.A.M. van Everdingen (oogarts) en Drs. S.E. Palm (AGIO).

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

Looptijd:

Er zijn nu voldoende patiënten geïncludeerd om het onderzoek af te sluiten.

Inhoud:

Is de FDT betrouwbaar genoeg om als hulpmiddel te gebruiken op de afdeling Spoed Eisende Hulp?

In de loop van 2003 en 2004 is een aantal patiënten geïncludeerd met een andere methode (C5 i.p.v. C1) in de hoop dat dit betere resultaten zou geven. De twee groepen zullen binnenkort met elkaar vergeleken worden en eventueel ook nog met de nieuwe FDT die binnenkort beschikbaar gesteld zal worden aan de afdeling Perimetrie. Dit vindt in het oorjaar van 2005 plaats, maar het is nog niet zeker of dit voldoende informatie biedt om bij het onderzoek betrokken te worden.

Alle gegevens zijn nu verzameld en er zal met de statistische bewerking worden begonnen. In totaal zijn 70 patiënten geïncludeerd.

2002-04

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

Looptijd: tot eind 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: P.W.T. de Waard (oogarts).

Onderzoekers: P.W.T. de Waard (oogarts), Dr. H.G. Lemij (oogarts) en Mw. Dr. A.G.J.E. Niessen (oogarts).

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

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.

Per januari 2005 werden 27 patiënten geïncludeerd. In de lasergroep 14 en in de TEgroep 13. Het lijkt erop dat het oogdrukverlagende effect van de AIDAlaser wat tegenvalt. Twee patiënten uit de lasergroep moesten inmiddels een TE ondergaan. De inclusie van patiënten zal worden beëindigd per 1 september 2005. Dan loopt het contract voor de laser af.

2002-05

Gezichtsvelduitval bij (O)SAS (Obstructief Slaap Apnoe Syndroom)

Looptijd: tot juni 2004.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Drs. M. Wefers Bettink-Remeijer (oogarts).

Onderzoekers: Mw. Drs. F.H. Vermey (neurologe St. Franciscus Gasthuis), Drs. R. Rudolph (longarts St. Franciscus Gasthuis), Drs. M. Wefers Bettink-Remeijer (oogarts OZR), Drs. N.J. Reus (arts-onderzoeker).

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

Looptijd:

Alle patiënten zijn geïncludeerd.

Inhoud:

Bij patiënten met SAS worden in de literatuur uitgebreide oogheelkundige afwijkingen beschreven. Onder andere glaucoom, maar ook papiloedeem, waarschijnlijk bij verhoogde intracranieële druk. Om dit prospectief te beschrijven worden patiënten met SAS door de afdeling Neurologie van het St. Franciscus Gasthuis doorgestuurd naar Het Oogziekenhuis Rotterdam. Daar wordt onderzocht of er oogheelkundige afwijkingen te ontdekken zijn.

Verslaggeving:

De voorlopige resultaten zijn in 2004 op een grote refereer avond en het NOG besproken. Nu de gegevens compleet zijn zal het na statistische bewerking gepubliceerd worden.

2002-11

Onderzoek naar de rol van “connective tissue growth factor”(CTGF) bij het ontstaan en de behandeling van diabetische retinopathie

Looptijd: tot 2004.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. R.O. Schlingeman (oogarts AMC).

Onderzoekers: Drs. E.J. Kuiper (oogarts AMC), Dr. R.O. Schlingeman (oogarts AMC), Prof. Dr. M.D. de Smet (oogarts AMC) en Dr. J.C. van Meurs (oogarts OZR).

Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

In dit onderzoek van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam wordt de vorming van fibrovasculaire proliferaties bij proliferatieve diabetische retinopathie onderzocht.

Van de eiwitten die een signaal functie hebben tussen verschillende betrokken cellen zijn transforming growth factor (TGF) en vascular endothelium growth factor (VEGF) bekender dan het nu onderzochte connective tissue growth factor (CTGF).

Van 36 patiënten is glasvocht en van 12 patiënten zijn glasvocht en serum verzameld.

Het manuscript is afgewezen en is nu herschreven en naar Investigative Ophthalmology & Visual Science ingestuurd. Er zal een poster gepresenteerd worden op het ARVO congres in 2005.

2002-14

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

Looptijd: begin 2005.

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

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

Het onderzoek is gefinancierd door de 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. Overleg over interpretatie en vervolg vindt binnenkort plaats.

Publicaties:

Ugahary L, W van de Sande, **JC van Meurs**, A van Belkum. An unexpected experimental pitfall in the molecular diagnosis of bacterial endophthalmitis. Journal of Clinical Microbiology 2004;42(11):5403-5405.

2002-15

Perifere laserbehandeling van patiënten met bilaterale drusen

Looptijd: tot april 2005.

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

Onderzoekers: Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Drs. S. Kesting (AGIO), Drs. G.S. Baarsma (oogarts), Mw. Dr. L.I. van den Born (oogarts), Drs. J.P. Martinez Ciriano (oogarts), Dr. J.R. Vingerling (oogarts Erasmus MC), D.H. Kauffmann-Jokl, M.D. (Columbia University NYC) en R.T. Smith M.D. (Columbia University NYC).

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

De eerste 12 patiënten zijn geïncludeerd en met laser behandeld. De studie door S. Kesting loopt langzaam maar gestaag.

Er zal een poster gepresenteerd worden op het ARVO congres in 2005.

2002-20

CAT-152-0201 A multicenter, double-masked, randomised, placebo-control study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of subconjunctival injections of 100µg Cat-152 human anti-TGFβ2 monoclonal antibody as an agent to modulate wound healing following trabeculectomy

Looptijd: tot eind 2006.

Projectleider/onderzoekscoördinator: P.W.T. de Waard (oogarts).

Onderzoekers: P.W.T. de Waard (oogarts), Dr. H.G. Lemij (oogarts) en Drs. R.H.C. Zegers (glaucoom fellow).

Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

Dit onderzoek verschilt op één punt van de CAT 152-0102 studie (zie projectnummer 2001-25). Bij deze studie CAT 152-0201 mag geen 5 FU (fluoro uracil) gebruikt worden bij dreigende afkapseling van de filterblaas.

De inclusie van patiënten werd gestart op 23 september 2003 en beëindigd op 31 december 2003. Na 31 december 2004 zullen de één jaarsresultaten door het coördinerende onderzoeksbureau in Engeland verwerkt worden. In Het Oogziekenhuis Rotterdam werden 5 patiënten geïncludeerd.

Alle data voor de één jaarsresultaten zijn verzameld en worden momenteel geanalyseerd. De verwachting is dat er wederom geen verschil zal zijn tussen TGF β en de placebo zodat ook deze studie zal worden gestopt.

2003-06

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

Looptijd: tot mei 2005.

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

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

Het onderzoek is gefinancierd door de 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. De resultaten zijn geaccepteerd voor publicatie in British Journal of Ophthalmology.

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: tot eind 2005.

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

Onderzoekers: Dr. J.C. van Meurs (oogarts), Mw. Drs. K.J.M. Maaijwee (arts-onderzoeker), Dr. A.M. Jousen en Prof. Dr. B. Kirchof (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).

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

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. De resultaten zullen op het ARVO congres in 2006 worden gepresenteerd.

2003-08

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

Looptijd: tot eind 2005.

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

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

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

K. Maaijwee heeft het dierexperimentele werk in Köln afgerond en werkt nu aan de bestudering van de weefselcoupes, waarop revascularisatie van het implantaat wordt aangetoond. Een poster met de eerste data zal op het ARVO congres in 2005 gepresenteerd worden. Een manuscript volgt later.

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: tot juli 2005.

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

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

Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

Er zijn in 2004 drie patiënten gescreend. Van deze drie patiënten doen er twee aan het onderzoek mee. Beide patiënten zijn met Photodynamische therapie behandeld en voldoen aan de eisen van de Pool studie. Er zijn geen complicaties opgetreden tijdens de behandeling.

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: tot december 2005.

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

Onderzoekers: Drs. G.S. Baarsma (oogarts), Drs. E.W. Lindstedt (AGIO) 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).

Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

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. Anti-TNF- α therapies were originally established in rheumatoid arthritis. Infliximab (Remicade) is a chimeric IgG monoclonal antibody directed against TNF- α . It binds with high affinity to the soluble and transmembrane forms of TNF. After intravenous administration the half-life of infliximab is about 10 days and its biological effect persists for up to at least 2 months.

Because of its impressive anti-inflammatory effects anti-TNF- α therapy has been successfully used in other inflammatory diseases like Crohn's disease, sarcoidosis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. 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 will be 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.

Methods:

50 patients were enrolled with uveitis/retinal vasculitis (Behcet's disease; 9, intermediate uveitis; 11, sympatic ophthalmia/VKH; 7, idiopathic vasculitis; 8, birdshot chorioretinopathy; 10, and sarcoidosis; 5). The primary objective of the study is to determine if infliximab 5 mg/kg bodyweight at weeks 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38 and 46 allows tapering of concomitant immunosuppressants, while maintaining or improving their visual acuity and not meet any of

the exit criteria. An exit criterion was reached if vision dropped by 2+ ETDRS lines, a significant rise in vitreous haze, a retinal infarction or restarting immunosuppressive therapy.

Results:

By September 2004, two patients were beyond week 46, having no medications and no disease recurrence. The follow-up of other patients is shorter. All showed initial improvements in vision. Four patients exited early: disease progression (1), rash (1), elevated liver enzymes (1), and musculoskeletal pain (1). At the time of the presentation the effect of the initial treatment will be released.

Conclusion:

Preliminary results from the RESCU trial and reported case series suggest that infliximab may be effective in a broad range of uveitis patients and is well tolerated.

Presentaties:

- Oral presentation at SERI-ARVO in Singapore in February 2005.
- Presentation at EVER meeting in October 2004.

2003-16

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

Looptijd: tot juni 2006.

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

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

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

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 12 patiënten hebben de vier maanden studie voltooid. Er zijn nog 16 patiënten in het traject. E. Ganteris heeft hierover op het NOG in 2005 een voordracht gehouden.

Over de voorafgaande placebo gecontroleerde cross-over studie (SWOO onderzoeksproject 2002-17) is het manuscript in revisie voor publicatie in het American Journal of Ophthalmology.

2003-17

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

Looptijd: tot oktober 2008.

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

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

Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

Dit is een studie over het effect van ruboxistaurine voor de behandeling van diabetische maculopathie. Er zijn dertien patiënten gescreend. De fundusbeelden van deze patiënten zijn naar het Reading Center in Wisconsin gestuurd. Drie van de gescreende patiënten zijn

geselecteerd voor de studie. Deze patiënten krijgen volgens het protocol of het product of een placebo. Er worden tot en met oktober 2005 patiënten geïncludeerd en daarna worden zij nog drie jaar vervolgd.

2004-02

Genetisch epidemiologisch onderzoek bij glaucoom

Looptijd: 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).

Het deelonderzoek glaucoom wordt gefinancierd door SWOO.

Op initiatief van de het Instituut Epidemiologie & Biostatistiek, de Afdeling Genetische Epidemiologie en het Instituut Klinische Genetica van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam 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 Medisch Centrum. 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, Erasmus MC. Zij heeft Dr. H.G. Lemij, oogarts in Het Oogziekenhuis 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 nurse verbonden aan het OZR, regelmatig mee aan het project.

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. Omdat de aard van het onderzoek het risico met zich meebrengt dat er geen publicabele resultaten uit zullen komen, doet Mw. Van Koolwijk ook onderzoek in project nummers 2000-06 en 2000-06/II.

2. REFRACTIEVE EN RECONSTRUCTIEVE CHIRURGIE VAN HET VOORSEGMENT

1993-50

Van Loenen-Martinet cornea fellowship

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

In 2004 is Mw. I. van der Meulen als cornea-fellow werkzaam geweest op de cornea-afdeling van het Oogziekenhuis Rotterdam.

Binnen het fellowship heeft zij zich bekwaamd in alle aspecten van de corneachirurgie.

Haar onderzoek was gericht op twee onderdelen:

1. corneal melting na cataract extractie bij reumatische arthritis.
 - a. De resultaten zijn gepresenteerd als voordracht op het NOG 2004 en als voordracht op het Europese Cornea Congres in Cambridge 2004.
 - b. Een publicatie, in samenwerking met afdeling reumatologie Erasmus MC, over oogheelkundige complicaties bij Reumatische Arthritis is in voorbereiding voor het NTVG.

Er is bewust gekozen voor een Nederlands tijdschrift omdat extra-articulaire complicaties van Reuma in de vergeethoek dreigen te raken. Het artikel wordt geschreven als een klinische les.

2. voorbereidend onderzoek voor de herinvoering van microkeratoom geassisteerde anterieure lamellaire therapeutische keratoplastiek (ALTK)
 - a. literatuur onderzoek factoren die diktes van de gesneden lamellen beïnvloeden
 - b. wetlab-sessies op voor transplantatie afgekeurde humane cornea's
 - c. histologie van gesneden lamellen
 - d. voorbereiding checklist op de OK van de eerste ALTK.

De eerste resultaten van het onderzoek naar de longterm follow-up van de effecten van langdurig Acyclovir profylaxe bij immuun stromale HSV keratitis van Mw. T. Herman (corneafellow 2003) zijn gepresenteerd op het NOG 2004 en op de zeer geslaagde Herpesdag 2005 in Utrecht. De voorbereiding van de data voor statistische analyse heeft meer tijd geveerd dan verwacht. De resultaten zullen naar verwachting gepubliceerd kunnen worden in één van de internationale oogheelkundige tijdschriften.

z.n.

Cornea - Onderzoeksprojecten van Bart van Dooren

Endothelial cell damage in new techniques in anterior-segment eye operations.

alias: STW-project Posterior Corneal Transplantation

(projectnummer 1998-07)

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

Het onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door de SWOO.

1. Inleiding:

Dit project betreft mede promotieonderzoek van Bart van Dooren. Het project wordt afgemaakt tijdens een AGIO-aanstelling. Het STW-project (alsmede de STW/NWO-aanstelling, waaruit dit project voortvloeit) is officieel beëindigd per 1-4-2000. Vanuit de SWOO bestaat er nu nog projectbudget. We mogen verwijzen naar de vorige jaarverslagen m.b.t. de opzet en inhoud van de 3 "onderzoekspoten".

2. Poot 1: Methodologie:

- a. De validiteitsstudie: het manuscript is inmiddels geaccepteerd voor publicatie in Cornea (in press).
- b. Van de reproduceerbaarheidsstudie is een manuscript uitgewerkt maar nog niet gesubmit omdat vorige versies naar het oordeel van de mede-auteurs nog niet goed genoeg waren. Hieraan wordt momenteel nog gewerkt en dit manuscript zal in de loop van 2005 gesubmit en hopelijk geaccepteerd worden.
- c. De ijkingsstudie: Het manuscript is nog niet geaccepteerd voor publicatie, hopelijk in 2005 wel.

3. Poot 2: Lamellaire keratoplastieken:

- a: Endotheelverlies na DALK: artikel in American Journal of Ophthalmology.
- b: Endotheelverlies na PLK: artikel in American Journal of Ophthalmology.

4. Poot 3: Cataractchirurgie:

- a: Endotheelverlies na trypaan blauw kapsel kleuring: artikel in Journal of Cataract & Refractive Surgery in 2002.
- b: Trypaan blauw toxiciteit experimenten: artikel in Archives of Ophthalmology.

5. Proefschrift en Promotie:

Momenteel wordt er vooral gewerkt aan het afschrijven van de Introduction van het proefschrift (literatuurreview). De Summary and Perspective is deels klaar maar heeft nog afwerking.

Datum promotie: hopelijk in 2005.

6. Vervolgtraject:

Als voorschot van het vervolg op het promotietraject zijn in de maanden november en december 2004 de 5- en 6- jaars follow-up van de PLK en DALK (zie "Poot 2") verricht. De data wat betreft endotheelverval zullen op de NOG vergadering in mei 2005 worden gepresenteerd. Deze follow-up is mede verricht m.b.v. het SWOO budget van project 1998-07.

Publicaties:

Dooren BTH van, WH Beekhuis, E Pels. Biocompatibility of trypan blue with human corneal cells. Archives of Ophthalmology 2004;122(5):736-742.

Dooren BTH van, PGH Mulder, CP Nieuwendaal, WH Beekhuis, GRJ Melles. Endothelial cell density after deep anterior lamellar keratoplasty (Melles technique). American Journal of Ophthalmology 2004;137(3):397-400.

Dooren B van, PGH Mulder, CP Nieuwendaal, WH Beekhuis, GRJ Melles. Endothelial cell density after posterior lamellar keratoplasty (Melles techniques): 3 years follow-up. American Journal of Ophthalmology 2004;138(2):211-217.

2001-19

Pilot clinical evaluation of an intracorneal inlay for hyperopia

Looptijd: tot eind 2005.

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

Onderzoekers: Prof. Dr. G. van Rij (Erasmus MC), Drs. W.H. Beekhuis (OZR), Mw. A.E.E.

Bras (Focuskliniek) en Dr. F.A.G.J. Eggink (Focuskliniek).

Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

Inhoud:

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

Voortgang:

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

Publicaties:

Er zijn geen publicaties verschenen.

Verwachtingen:

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

2002-02

LASEK versus PRK in low to moderate myopia: effectiveness and pain perception

Looptijd: tot december 2004.

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

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

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

Korte inhoud:

Het betreft een prospectief gerandomiseerde studie waarin de resultaten na behandeling met LASEK worden vergeleken met de resultaten na behandeling met 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 dat 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.

Voortgang:

Follow-up is compleet en de data zijn geanalyseerd. Een publicatie is in voorbereiding.

Presentaties:

De resultaten van de voorlopige analyse van de gegevens van de follow-up na 3 en 6 maanden zijn gepresenteerd op de volgende congressen:

NOG jaarvergadering 2004

ESCRS in Barcelona, 23-25 januari 2004

VU refereeravond, 28 januari 2004.

2003-01

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

Looptijd: tot eind 2007.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts OZR), Dr. G.M.G. M. Verjans en Prof. Dr. A.D.M.E. Osterhaus (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 (AIO) (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.

Het onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door de SWOO. Voorts is een financiële bijdrage geleverd door de Stichting voor Ooglijders, de Hoornvliesstichting, de Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid en het Instituut voor Virologie Erasmus MC.

Achtergrond:

De pathologie van herpetische stromale keratitis (HSK) wordt veroorzaakt door een chronische ontstekingsreactie in het stroma van een herpes simplex virus (HSV)-geïnfecteerde cornea. In tegenstelling tot macrofagen en T cellen, wordt verondersteld dat granulocyten direct betrokken zijn bij de onherstelbare beschadiging van het weefsel. Diverse cytokines/chemokines (d.w.z. ontstekingshormonen), geproduceerd door ontstekingscellen of cornea fibroblasten en/of epitheel cellen, kunnen leiden tot de infiltratie cq activatie van granulocyten in de cornea.

Resultaten:

De resultaten van het onderzoek duiden op de mogelijke rol van granulocyt-macrofaag kolonie-stimulerende factor (GM-CSF) bij HSK:

- RNA niveau: GM-CSF levels in corneas van HSK patiënten zijn hoger t.o.v. disease controls.
- Eiwit niveau: cornea fibroblasten produceren hoge concentraties GM-CSF na stimulatie met een cocktail van bepaalde T cel- en macrofaag-specifiek cytokines.
- *In vitro*: GM-CSF activeert en zorgt voor een langere overleving van granulocyten.
- *In vitro*: GM-CSF levels in supernatanten van cornea fibroblast kweken correleren met granulocyt activatie en overleving.

Publicaties/presentaties:

Geen.

Toekomstplannen:

In het komende jaar zal de rol van GM-CSF bij HSK verder onderzocht worden:

- Immunohistochemische kleuring voor GM-CSF opzetten en testen op corneas van HSK patiënten en disease controls.
- Identificatie GM-CSF als belangrijkste granulocyte activatie/overlevings cytokine in supernatanten van cytokine gestimuleerde cornea fibroblast kweken.
- Opzetten assays en aantonen cytopathologische effect van (GM-CSF-gestimuleerde) granulocyten op (HSV-geïnfecteerde) cornea fibroblasten.

2003-02

Herpetische keratitis : interactie tussen virus en immuunsysteem

Looptijd: tot eind 2005.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts OZR), Dr. G.M.G.M. Verjans en Prof. Dr. A.D.M.E. Osterhaus (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.

Het onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door de SWOO. Voorts is een financiële bijdrage geleverd door de Stichting voor Ooglijders en het Instituut voor Virologie Erasmus MC.

Achtergrond:

HSV-geïnduceerde 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 nieuwe 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.

Resultaten:

De resultaten van het onderzoek duiden op:

- Een relatief lage incidentie van “HSV besmetting” van donor corneas: m.b.v. PCR is in 2 van de 273 geteste corneascleral rims HSV-1 DNA aangetoond.
- Een relatief hoge incidentie van “HSV besmetting” van corneas: m.b.v. PCR is in 46 van de 429 geteste corneas HSV-1 DNA aangetoond.
- Geen correlatie tussen hypervariabele regio's van de HSV-1 genen US1 en US12 en het verloop van HSV keratitis.

Publicaties/presentaties:

Geen.

Toekomstplannen:

In het komende jaar zal het volgende onderzocht/uitgevoerd worden:

- Koppeling klinische data van de patiënten met HSV-1 DNA positieve corneas. (N.B. 1/3 van de HSV-1 positieve cornea zijn van non-HSK patiënten)
- De “functionaliteit” van de aangetoonde HSV besmetting nader onderzocht worden: kweken virus uit HSV DNA positief cornea weefsel.
- Aanwezigheid van nauwverwante herpesvirussen in corneascleral rims en corneas: d.w.z. HSV-2 en varicella zoster virus.
- Ondersteuning verlenen aan project 2003-01.

2003-04

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

Looptijd: 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).

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

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

De eerste behandeling vond plaats in april 2004. Er werden dit jaar 18 patiënten behandeld. Van deze groep zijn de ringsegmenten bij één patiënt verwijderd vanwege ernstige irritatie en het uitblijven van effect.

Er zijn geen publicaties verschenen.

2003-11

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

Looptijd: tot december 2005.

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

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

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

Korte inhoud:

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:

Aanvang november 2003. De eerste 5 patiënten zijn geïncludeerd en met beide technieken behandeld. De verwachting is dat de studie in 2005 volledig afgerond kan worden.

Publicaties en presentaties:

Er zijn nog geen presentaties gegeven of publicaties verschenen.

2003-12

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

Looptijd: tot eind 2005.

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

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

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

Korte inhoud:

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:

Aanvang inclusie november 2003. Er zijn 27 patiënten geïncludeerd en naar verwachting zullen alle patiënten eind 2005 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: tot december 2005.

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

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

Het onderzoek is gefinancierd door de SWOO.

Voortgang onderzoek:

Op dit moment zijn zes patiënten volledig onderzocht in groep 1: zij kregen allen een onderzoek voor en na pterygiumchirurgie. Twee patiënten werden enkel pre-operatief gezien, en moeten nog een post-operatief onderzoek krijgen. Eén patiënt is opgelijnd voor het onderzoek, en heeft het pre-operatieve onderzoek nog niet gehad. Er zijn dus negen patiënten geïncludeerd in de studie.

Er zijn momenteel 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.

Drie patiënten kwamen niet opdagen voor onderzoek, ondanks de gemaakte afspraak. Geen enkele van deze drie heeft zich afgemeld of gaf een bepaalde reden op. Hieraan is jammer genoeg weinig te doen.

Verbeterpunten (in samenspraak met research-nurse Hans bij de Vaate):

Niet alle namen van patiënten die in aanmerking komen voor onderzoek bereiken de onderzoeker (H. Van Cleynenbreugel). Reden hiervoor is dat het logistiek niet altijd blijkt te lukken om de patiënten na het spreekuur door te sturen naar de afdeling intake/screening en daarna de lijst naar de onderzoeker te laten sturen. In samenspraak met het cornea-team zal deze logistiek verbeterd worden.

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: 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).

Het onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door de SWOO. Voorts is een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Kankerbestrijding en Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid.

Doel en opzet van het project:

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. Het vaak voorkomen van chromosoom 1, 3 en 8 afwijkingen in oogmelanomen kan er op wijzen dat op deze chromosomen genen liggen die betrokken zijn

bij het ontstaan en de progressie van oogmelanomen. Het onderzoek richt zich op de isolatie en karakterisatie van deze genen. Voor de isolatie van genen zal een selectie van het goed gekarakteriseerde tumormateriaal geanalyseerd worden met behulp van genomische en expressie arrays.

Genomische arrays (microscoopglasjes waarop DNA van BAC klonen (bacteriële artificiële chromosomen) is aangebracht), kunnen geanalyseerd worden door middel van "Comparative Genomic Hybridisation" (CGH). Met behulp van deze techniek 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 (project: 2002-18 Analyse van kritische regio's op chromosoom 1,3,8 geassocieerd met klinische eindpunten bij oogmelanoom patiënten).

Met behulp van cDNA arrays kunnen expressieprofielen gegenereerd worden voor een aantal tumoren van patiënten met een slechte overleving en tumoren van patiënten met een ziektevrije overleving. Aan de hand van de verkregen expressieprofielen willen we genen isoleren, die differentieel tot expressie komen in de twee patiëntengroepen. Relevante genen kunnen gebruikt worden voor de productie van een diagnostische chip. Toepassing van diagnostische chips zal leiden tot een snellere en meer uitgebreide genetische analyse van oogmelanomen.

Tot nu toe behaalde resultaten:

Walter van Gils (verantwoordelijke AIO op dit project) heeft een "Microarray Course" gevolgd bij het Nederlands Kanker Instituut (NKI). Verder is er een begin gemaakt met expressie-array experimenten. In plaats van cDNA arrays zal gebruik worden gemaakt van oligo arrays. Deze geven een mooier resultaat.

Momenteel wordt getest welke kleurlabels het beste resultaat geven. Ten behoeve van deze experimenten is RNA geïsoleerd uit oogmelanoom cellijnen en ingevroren primaire tumoren. Verwachtingen voor de toekomst:

1. Het maken van DNA expressie profielen van een aantal oogmelanomen met specifieke chromosomale afwijkingen, die geassocieerd zijn met bepaalde klinische eindpunten.
2. Voor kandidaat-genen die op deze manier gevonden worden, zal worden vastgesteld of ze ook in andere oogmelanomen veranderd zijn.
3. Vervolgens zal nagegaan worden of er zich verlies van deze genen heeft voorgedaan of dat er mutaties in deze genen zijn opgetreden.
4. Verwacht wordt dat er genen gevonden worden die verschillend tot expressie komen in tumoren van patiënten met een slechte prognose en in tumoren van patiënten met een betere prognose. Relevante genen zullen geselecteerd worden voor de productie van kleinere, diagnostische chips.

Presentaties:

Walter van Gils heeft het congres "International Conference on Applied Genomics", gehouden van 1 t/m 4 oktober 2003 te Amsterdam, bezocht en hier een posterpresentatie gegeven.

Er is voor dit onderzoek geen voortgangsverslag over 2004 ontvangen. Dit is tekst die te laat is aangeleverd voor het jaarverslag over 2003.

2002-12

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

Looptijd: tot 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). Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

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.

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.

2002-16

Does objective measurement of resistance to fluid flow in the lacrimal outflow system give comparable information about the amount of stenosis?

Looptijd: tot eind 2004.

Projectleider/onderzoekscoördinator: Dr. W.A. van den Bosch (oogarts).

Onderzoekers: Dr. W.A. van den Bosch (oogarts), Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts) en Drs. C.A. Hiemstra (AGIO).

Het onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door de SWOO. Voorts is een financiële bijdrage geleverd door de Stichting Oogheelkundige Research te Rotterdam.

Inhoud:

De aanwezigheid van een totale stenose in het traanafvoersysteem kan met de huidige technieken betrekkelijk eenvoudig worden vastgesteld. Wanneer er echter sprake is van een partiële stenose kan dit alleen objectief worden vastgesteld door middel van twee dure en tijdrovende onderzoeken; dacryocystografie en dacryoscintigrafie.

Het doel van deze studie is of er bruikbare informatie kan worden verkregen over de hoeveelheid partiële stenose, door middel van het meten van de weerstand voor een constante vloeistofstroom in het traanafvoersysteem met het door ons ontworpen instrument.

Resultaten:

Dit onderzoek is gestrand door onvoldoende inzet van de AGIO. Het onderzoek kan als mislukt en afgesloten beschouwd worden.

2002-18

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

Looptijd: 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).

Het onderzoek is niet gefinancierd door de SWOO.

Inhoud 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). Verondersteld wordt 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. Het onderzoek richt zich op het afbakenen van de kleinst overlappende regio's van de verschillende chromosomen. Dit vindt plaats door een selectie van goed gekarakteriseerd tumor materiaal te analyseren met behulp van genomische arrays.

Tumoren met structurele chromosomale afwijkingen zullen worden geanalyseerd door middel van comparatieve genomische hybridisatie op genomische arrays (array-CGH), bestaande uit 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.

Tot nu toe behaalde resultaten:

Comparatieve genomische hybridisatie op metafases, een techniek vergelijkbaar met array-CGH wordt binnen de groep al succesvol toegepast. Met behulp van array-CGH kan echter een veel hogere resolutie verkregen worden. Reeds vorig jaar zijn een aantal oogmelanoom cellijnen, in het verleden al uitgebreid geanalyseerd met behulp van conventionele technieken, geanalyseerd m.b.v. commerciële genomische arrays (Spectral Genomics). Deze nieuwe resultaten corresponderden goed met de oude resultaten. Voor productie van de "custom-made" array is de verzameling BAC klonen uitgebreid naar 160 klonen. Dit om een hogere resolutie te verkrijgen en om een aantal interessante gebieden op de kandidaat chromosomen beter af te bakenen. De specificiteit van de klonen is getest met behulp van fluorescerende in situ hybridisatie op normale humane chromosomen. Ten behoeve van deze experimenten is/wordt DNA geïsoleerd uit primaire tumoren, ingebed in paraffine.

Verwachtingen voor de toekomst:

Voor het vaststellen van de kleinste overlappende regio's op chromosoom 1, 3 en 8 zal DNA afkomstig uit de volgende tumoren geanalyseerd worden met behulp van humane BAC arrays (in tegenstelling tot wat eerder de bedoeling was zal de "custom-made array" niet in Nijmegen, maar binnen het Erasmus MC (Biomics faciliteit) gemaakt gaan worden):

- tumoren met structurele chromosomale afwijkingen

- tumoren van patiënten met metastases en ogenschijnlijk normale chromosomen; in deze tumoren worden kleine deleties en amplificaties verwacht, die met de conventionele technieken als FISH en CGH op metafases niet zichtbaar gemaakt kunnen worden. De verkregen informatie kan worden gebruikt voor de productie van diagnostische arrays die gebruikt kan worden voor de selectie van patiënten met een verhoogde kans op metastasering en de daaraan gekoppelde tumorgerelateerde dood.

Presentaties en publicaties:

Walter van Gils (verantwoordelijke AIO op dit project) heeft het congres “International Conference on Applied Genomics”, gehouden van 1 t/m 4 oktober 2003 te Amsterdam, bezocht en hier een posterpresentatie gegeven.

Bruggenwirth HT, E Kilic, MMPJ Verbiest, W van Gils, A Verhoeven, NC Naus NC, GPM Luyten, A de Klein. Fine mapping of structural deletions at chromosome 3 in uveal melanoma cell lines (in voorbereiding).

Er is voor dit onderzoek geen voortgangsverslag over 2004 ontvangen. Dit is tekst die te laat is aangeleverd voor het jaarverslag over 2003.

4. OPHTHALMOGENETICA EN KINDEROOGHEELKUNDE

2001-23

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

Looptijd: tot september 2005.

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

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

Het onderzoek is gedeeltelijk 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.

Projectstatus:

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.

In 2004 is een bijdrage geleverd aan mutatie analyse van het *ABCA4* gen wat heeft geleid tot de publicatie over de analyse van het *ABCA4* gen gebruik makend van de nieuw ontwikkelde microarray.

Van april tot december 2004 was mevrouw S. Yzer in het Ocular Genetics Laboratory, Montreal Children's Hospital te Canada werkzaam om een deel van het onderzoek uit te voeren bij dr. Robert Koenekoop. Zij heeft daar met name gewerkt aan autosomaal recessieve Retinitis Pigmentosa. Deze werkzaamheden bestonden naast de moleculair genetische analyse ook uit het opzetten van een nieuwe techniek voor het analyseren van linkage data en het bestuderen van de klinische data van deze patiënten. Dit werk zal gaan resulteren in een aantal publicaties.

Verder wordt er een nog artikel afgerond over DNA analyse van een groep LCA en juveniele RP patiënten gecorreleerd aan het klinisch beeld.

Per 1 september 2005 zal mevrouw Yzer met de opleiding beginnen en zal zij haar proefschrift grotendeels af hebben.

Publicaties:

Klevering BJ*, **S Yzer ***, K Rohrschneider, M Zonneveld, R Allikmets, **LI van den Born**, A Maugeri, CB Hoyng, FPM Cremers. Microarray-based mutation analysis of the *ABCA4* (*ABCR*) gene in autosomal recessive cone-rod dystrophy and retinitis pigmentosa. European Journal of Human Genetics 2004;12(12):1024-1032.

*Joint first authors

ARVO poster:

S Yzer, **LI van den Born**, T de Ravel, G Matthijs, T Swinnen, AI den Hollander, R Roepman, R Allikmets, FPM Cremers. Microarray-based mutation analysis of the genes underlying Leber congenital amaurosis reveals the *CRB1* gene as the most frequent cause of LCA.

Presentaties:

Yzer S. *ACTN3* Genotype Is Associated with Human Elite Athletic Performance. Literature discussion Human Genetics Nijmegen 23-12-2003.

Yzer S. Aangeboren slechtziendheid en mogelijke therapieën. Urk 27-06-2004.

Yzer S. Molecular genetics of LCA. Rounds Montreal 20-08-2004.

Yzer S. Molecular studies of retinal degenerations: Why is this important for ophthalmologists. Refereeravond OZR 21-12-2004.

5. BELEID EN MANAGEMENT IN DE GEZONDHEIDSZORG

1999-22

Integrale planning op basis van patiëntenstromen in het OZR

Looptijd: tot eind 2004.

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

Het Oogziekenhuis Rotterdam: Drs. J.C.A. Sol en A.L. Tee.

EUR: Prof. Dr. J. Vissers en Prof. Dr. G. de Vries

Het onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door de SWOO.

Dit onderzoek is gestopt per eind 2004 en wordt in 2005 vervolgd met een andere studie 'Effecten van klinische paden en logistiek op patiëntenstroom beheersing'.

2003-15

Het ontwikkelen van voorlichtings- en instructiemateriaal voor oogdruppel-hulpmiddelen, voor zowel patiënten, mantelzorgers als professionals

Looptijd: september 2003 tot februari 2005.

Onderzoekers/projectleden:

- drs. J.C.A. Sol, financieel directeur in Het Oogziekenhuis Rotterdam (bestuurlijk voorzitter)
- mw. drs. L.I. van Loon, Beleidsmedewerker Zorg in Het Oogziekenhuis Rotterdam (inhoudelijk projectleider)
- mw. drs. M. Wefers Bettink-Remeijer, oogarts in Het Oogziekenhuis Rotterdam
- mevrouw C.C.F. Fillié, opleidingscoördinator in Het Oogziekenhuis Rotterdam
- drs. J. Thie, Kwaliteitsinstituut voor Toegepaste ThuisZorgvernieuwing (KITTZ)

- mw. E. Vink, adviseur bij adviesgroep Beleid en Zorg, Thuiszorg Rotterdam
Het onderzoek is volledig gefinancierd door ZonMw.

Doel:

Het bevorderen van het zelfstandig en adequaat druppelen in de thuissituatie.

Wat houdt het onderzoek in:

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat patiënten lang niet altijd adequaat druppelen. Men is onvoldoende op de hoogte van de juiste methode om te druppelen en/ of men kan niet goed druppelen als gevolg van een bepaalde beperking. Patiënten krijgen op dit moment geen of weinig begeleiding bij het druppelen en zijn over het algemeen niet op de hoogte van bestaande oogdruppel hulpmiddelen. Soms wordt een professional ingezet om de ogen van de patiënt te druppelen, maar dit kost zo'n € 1000,- per maand per patiënt. Het is wenselijk dat patiënten zoveel mogelijk zelfstandig leren druppelen.

Het project is gericht op het ontwikkelen van instructiemateriaal voor het druppelen van ogen. Enerzijds wordt (zelf)instructiemateriaal ontwikkeld voor de patiënt c.q. mantelzorger om zelf adequaat te leren druppelen. Anderzijds wordt instructiemateriaal ontwikkeld waarmee de professional de patiënt zelfstandig en adequaat kan leren druppelen. Het is van belang dat de professional de patiënt zo nodig kan adviseren over het meest geschikte oogdruppel-hulpmiddel.

Voortgang/ resultaten 2004:

- Gebruikersonderzoek bij cataract- en glaucoompatiënten (januari 2004). Doel: in kaart brengen in hoeverre de verschillende oogdruppel hulpmiddelen bijdragen aan het zelfstandig en adequaat druppelen. Tevens in kaart brengen tegen welke problemen patiënten en mantelzorgers aanlopen tijdens het druppelen en hoe de patiënten de verschillende oogdruppel hulpmiddelen ervaren. Dit als input voor de te ontwikkelen producten.
- In 2004 zijn de volgende producten ontwikkeld:
 - o De oogdruppelwaaier voor patiënten en mantelzorgers
 - o Een onderwijsprogramma voor professionals. Doelgroep: verpleegkundigen, thuiszorgmedewerkers en apothekersassistenten. Het onderwijsprogramma bestaat uit een module met informatie over de ogen en oogdruppelen en een methodisch stappenplan om een patiënt of mantelzorger zelfstandig en adequaat te leren druppelen. Ook informatie over de verschillende oogdruppel hulpmiddelen. Daarnaast bestaat het onderwijsprogramma uit protocollen en een beslisboom betreffende de oogdruppel hulpmiddelen. Het onderwijsprogramma is aanvullend op de oogdruppelwaaier.
- In samenwerking met het Albeda College (ROC), Thuiszorg Rotterdam en enkele apotheken heeft een proefimplementatie in Rotterdam plaats gevonden. Doel: testen van de ontwikkelde producten op bruikbaarheid: effect op adequaat oogdruppelen en de klantgerichtheid. Zowel de oogdruppelwaaier als de instructie door een professional werden zeer positief gewaardeerd door patiënten, mantelzorgers en professionals.
- Na de proefimplementatie in Rotterdam (en na aanpassing van de producten) heeft een tweede proefimplementatie in Groningen plaats gevonden met als doel: het in kaart brengen van bevorderende en belemmerende factoren voor (landelijke) implementatie. Deze tweede proefimplementatie wordt begin 2005 geëvalueerd.

Verwachtingen voor toekomst:

- Ontwikkelen van een handleiding voor implementatie van de ontwikkelde producten (eerste kwartaal 2005).
- Aanbieden van de ontwikkelde producten via de website www.oogdruppelen.nl en via verschillende andere media gericht op de verschillende doelgroepen (professionals, patiënten en mantelzorgers).
- Promotie en publicatie over de ontwikkelde instrumenten (begin 2005). O.a. in Nursing, Pharmaceutisch Weekblad en tijdschriften voor ouderen.

Publicaties en presentaties:

- Interview over het Oogdruppelproject in het blad van KITZ.
- Stukje in 'Oogappel', blad van de Glaucoomvereniging.
- Stukje in 'Polyfoon', nieuwskrant van het Albeda College (ROC).

2005-**

Effecten van klinische paden en logistiek op patiëntenstroom beheersing

Looptijd: tot eind 2008.

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

Het Oogziekenhuis Rotterdam: Drs. E.J. van Vliet (promovendus).

KULeuven: Prof. Dr. W. Sermeus

EUR: Prof. Dr. Ir. J.M.H. Vissers

Voor het onderzoek zal financiering aangevraagd worden bij de SWOO.

Het onderzoek is een vervolg op een eerdere studie: ***Integrale planning op basis van patiëntenstromen in het OZR***. Dit project was een samenwerkingsverband met de TU Eindhoven en had tot doel 'het ontwikkelen en implementeren van een integraal planningssysteem, gericht op de planning van complete patiëntenstromen, waarbij de planning, boeking en beheersing van afzonderlijke onderdelen van de behandeling in logische samenhang met elkaar en met de productiedoelstellingen van de organisatie geschiedt'. Vanuit Het Oogziekenhuis en de TU Eindhoven is een projectvoorstel opgesteld en een promotietraject voor een AIO in gang gezet, dat in september 2000 van start is gegaan. In twee jaar tijd moest dat voor Het Oogziekenhuis een prototype opleveren van een integraal planningssysteem.

De promovendus heeft tussentijds de arbeidsovereenkomst met de TU Eindhoven opgezegd, hetgeen geleid heeft tot overleg tussen de TU Eindhoven en Het Oogziekenhuis over continuering van het onderzoek. Inmiddels had het College van Bestuur van de TU Eindhoven ook besloten om het aandachtsgebied gezondheidszorg binnen de faculteit op te heffen.

In 2003 is intensief contact geweest tussen de Erasmus Universiteit Rotterdam en Het Oogziekenhuis Rotterdam over de mogelijkheid om het onderzoek te continueren bij de EUR. De inrichting van de nieuwe hoogleraarstoel patiëntenlogistiek binnen de EUR heeft echter

veel langer geduurd dan voorzien. Begin 2004 werd de procedure pas formeel afgerond en heeft overleg plaats gehad over continuering van het onderzoek in Rotterdam. Inmiddels waren gesprekken aangeknoopt met de KU Leuven om aansluiting te zoeken bij het netwerk “klinische paden”. Leuven stond positief tegenover een gezamenlijk promotieonderzoek met Rotterdam om naar de koppelingen te kijken tussen patiëntenlogistiek en het studiegebied “klinische paden”. Inmiddels is de promovendus toegelaten tot de doctoraatsstudie aan de KU Leuven met een promotor van de KU Leuven en een copromotor vanuit de EUR.

Financiering

Zodra het werkplan van de promovendus door de doctoraatscommissie van de KU Leuven is goedgekeurd zal op basis hiervan een projectvoorstel worden uitgewerkt en zal een financieringsvoorstel worden neergelegd bij de SWOO.

Klinisch pad

Een klinisch pad is “een verzameling van methoden en hulpmiddelen om de leden van het multidisciplinair en interprofessioneel team op elkaar af te stemmen en taakafspraken te maken voor een specifieke patiëntenpopulatie”. Een klinisch pad is klantgericht, bestaat uit een tijdspad, overzicht en volgorde van zorgactiviteiten en outcome indicatoren, en is ontwikkeld om coördinatie van zorg, door afstemming van deeltaken in het primaire proces, mogelijk te maken.

Klinische paden zijn oorspronkelijk afgeleid van planningsmethoden die in de jaren vijftig door de industrie gebruikt werden. Deze projectbeheersingsmethoden inventariseren het kritieke pad tussen twee punten als functie van tijd. De meeste geïmplementeerde klinische paden zijn echter geënt op medische besluitvorming in plaats van projectbeheersing en omvatten lokaal overeengekomen medisch beleid.

Internationaal gerapporteerde resultaten van het gebruik van klinische paden zijn onder andere ligduurverkorting, kostenreductie van patiëntenzorg, verbeterde patiënten outcome, gestegen patiëntensatisfactie, verbeterde communicatie tussen artsen en verpleegkundigen en reductie van bestede tijd aan administratie. Het ondersteunt de organisatie van zorgverlening voor bepaalde vastgestelde patiëntengroepen.

Patiëntenlogistiek

Patiëntenlogistiek is het zodanig organiseren van instroom, doorstroom en uitstroom van patiënten, dat voldaan wordt aan medische, dienstverlenende en doelmatigheids doelstellingen. De patiënt bemerkt een korte doorlooptijd, een hoge leveringsbetrouwbaarheid, zich uitend in korte wachttijden en –lijsten, en een hoge leveringsflexibiliteit, zich uitend in levering van zorg op afspraak of urgentie. De instelling streeft hierbij naar een zo optimaal mogelijke inzet van capaciteiten, om een maximale omzet te realiseren binnen een vastgesteld budget. Deze doelen zijn afgeleid van algemene logistieke doelstellingen. Het fundamentele vraagstuk in patiëntenlogistiek is hoe het aanbod van de faciliteiten in het ziekenhuis zo efficiënt en servicegericht mogelijk afgestemd wordt op de vraag naar zorg.

Patiëntenstroom beheersing

Logistieke beheersing is “de wijze waarop de primaire processen worden aangestuurd en bewaakt” en gaat om afstemming van activiteiten in de logistieke grondvorm en afstemming van het tijdsaspect. Logistieke beheersing van industriële productieprocessen is door de Vries et al vertaald naar een productiebeheersing van ziekenhuizen en wordt gedefinieerd als “het

ontwerpen, plannen, invoeren en beheersen van patiëntenstromen en zorgactiviteiten binnen een zorgsysteem om een op de patiënt afgestemde leveringsflexibiliteit (op afspraak, spoed, acuut) en leveringsbetrouwbaarheid (wacht- en doorlooptijd) te realiseren, teneinde output en throughput te maximaliseren binnen een vast budget”.

Vraagstelling

Het doel van deze studie is de effecten onderzoeken van klinische paden en logistiek op patiëntenstroombeheersing.

De volgende onderzoeksvragen worden onderscheiden:

1. Hebben klinische paden een positief effect op patiëntenstroombeheersing?
2. Hebben logistieke concepten een positief effect op patiëntenstroombeheersing?
3. Hebben klinische paden en logistiek een interactie-effect op patiëntenstroombeheersing?
4. Heeft een klinisch pad voor een bepaalde patiëntengroep een effect op de patiëntenstroombeheersing van een andere patiëntengroep?

Methoden

Er wordt gebruik gemaakt van een quasi-experimenteel nonequivalent pretest – posttest time series design. Er is een experimentele groep; de groep patiënten, die een cataractoperatie ondergaan en een controlegroep; de groep patiënten, die een vitrectomie ondergaan.

Gerandomiseerd onderzoek is niet mogelijk, omdat de organisatie en hulpverleners niet gerandomiseerd kunnen worden en de twee groepen niet voor 100% vergelijkbaar zouden zijn. Om de variatie te controleren wordt gebruik gemaakt van een timeseries design met pretest-posttestmetingen. Maandelijks worden variabelen van tabel 1 gemeten. Daarnaast wordt gebruik gemaakt van een cross-over design. Na afloop van de interventies in de experimentele groep worden dezelfde soort interventies toegepast in de controlegroep om te beoordelen of de effecten stabiel zijn.

<i>Objective patient flow control</i>	<i>Variables</i>
<i>1 reduce run time</i>	<i>1a total length of treatment</i>
<i>2 improve delivery reliability</i>	<i>2a waitingtime for surgery 2b waitingtime for the next step in treatment 2c percentage of patients following defined process of treatment 2d chance next step in treatment is according to defined process</i>
<i>3 increase delivery flexibility</i>	<i>3a number of moved over appointments in the outpatient clinic 3b number of canceled operations</i>
<i>4 increase customer service</i>	<i>4a customer satisfaction 4b transport costs for treatment visits</i>
<i>5 reduce costs</i>	<i>5a cost-price per total treatment 5b number of visits per total treatment 5c relation number of first outpatient visits/total outpatient visits 5d relation number of operations/total outpatient visits 5e percentage no-show in the outpatient clinic</i>

Tabel 1 Variabelen

Voor de externe validatie van de onderzoeksresultaten worden de variabelen 1, 2a-d, 4b, 5a-b retrospectief over de jaren 2004 tot en met 2007 gemeten in een viertal hoogstaande oogheelkundige instituten in Europa. De volgende instellingen worden hiervoor benaderd:

- Afdeling oogheelkunde Erasmus Medisch Centrum,
- Oogziekenhuis van de Universitaire Ziekenhuizen Leuven,
- Moorfields Eye Hospital, Londen,
- St. Eriks Ögon Sjukhus, Stockholm.

Nieuwe projecten begin 2005 gestart of in aanvraagprocedure:

2004-01	In vivo confocale microscopie van de cornea
2004-03	Een onderzoek ter verbetering van autologe RPE transplantatie
2004-04	A study of the Glaukos TM trabecular micro stent in combination with cataract surgery in newly diagnosed glaucoma subjects and subjects with ocular hypertension (GCF-007)
2004-05	A dose-escalation clinical trial of intravitreal microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy for vitreomacular traction maculopathy (TG-MV-001)
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 multi-center prospectieve gerandomiseerde klinische studie
2004-07	Genetische identificatie van hoog risico uveamelanoom door nadere analyse van kritische regio's op chromosoom 1
2004-08	Monitoring of stable glaucoma patients: evaluation of the effectiveness and efficiency of a glaucoma follow-unit, staffed by non-physician Health Care Professionals, as an intermediate step towards glaucoma monitoring in primary care
2004-09	Triamcinolone acetonide in de behandeling van diabetisch macula oedeem
2005-02	More efficient use of corneal donor donations: the Dutch Lamellar Corneal Transplantation Study (DLCTS Study)
2005-03	Pharmacologische vitreolysis met beta-amino-propionitrile (BAPN)
2005-04	Genetisch epidemiologisch onderzoek naar primair open kamerhoek glaucoom
2005-05	Oogzorg moet stromen : kosten-effectiviteit van systematische screening op visuele problemen bij ouderen

